



Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 5 Octobre 2023 à Poitiers par VENTURIN Julien

Biothérapies et cancer chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques : évolution entre 2008 et 2023 des pratiques au CHU de Poitiers

COMPOSITION DU JURY :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas ISAMBERT

Membres :

Madame le Professeur Françoise DEBIAIS

Madame le Docteur Rachel BRAULT

Directrice : Madame le Professeur Elisabeth Gervais

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLIVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACALIN Marc, gériatrie – Doyen, Directeur de la section médecine
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.A.S et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNIER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 1 an à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- PARTHENAY Pascal

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la

reproduction

- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Professeur GERVAIS, pour m'avoir encadré durant ces années d'internat et lors de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre patience, votre rigueur scientifique et vos précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Mes remerciements au Professeur Isambert, Professeur Debais, et Dr. Brault pour leur participation exceptionnelle en tant que membres de mon jury de thèse.

Un immense merci à Guillaume LARID, mon CCA, pour son précieux soutien dans la réalisation des statistiques. Je lui adresse tout mon soutien pour la poursuite de son parcours universitaire.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à toute l'équipe du service de rhumatologie du CHU de Poitiers. Leur soutien inébranlable et leur assistance précieuse ont été une lumière constante dans les moments où les obstacles et les doutes semblaient insurmontables. Un grand merci à Mamad, mon ancien chef au CHU de Rhumatologie, le chef le plus cool que je connaisse. Je lui souhaite tout mon soutien dans sa nouvelle ville.

Une reconnaissance spéciale à l'équipe paramédicale exceptionnelle, comprenant les infirmiers et les aides-soignants, ainsi qu'à ma kinésithérapeute préférée Marie-Isabelle. Ses attentions constantes lors des moments difficiles ont été d'un grand réconfort. Une pensée spéciale à Eugénie, mon infirmière préférée, qui a été comme une tantine bienveillante tout au long de cette aventure. Ses réprimandes et ses tapes amicales derrière la tête, lorsque je commettais une erreur, resteront inoubliables. PS : j'attends toujours mon mafé.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers le service de maladies infectieuses, qui m'a offert l'opportunité d'apprendre énormément sur une spécialité qui me tenait à cœur. Bien que cela m'ait finalement conduit à réaliser que ma véritable passion résidait dans la rhumatologie. Un immense merci à Mme Roblot, une chef de service remarquable, qui malgré ses responsabilités universitaires, a toujours été présente. Mes remerciements vont également à l'équipe de co-internes en maladies infectieuses : Vincent, Mélanie (s), Axel, Arnaud et Manon. Ce semestre d'hiver passé avec eux restera parmi les plus divertissants dans le cadre de mon expérience dans le service de maladies infectieuses.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers le service de rhumatologie de La Rochelle, qui a été déterminant pour ma compréhension et mon intérêt pour la spécialité en milieu hospitalier. Je souhaite remercier tout particulièrement le Dr. Gombert, un médecin remarquable malgré sa charge de travail, le Dr. Rousselet dont l'approche de la rhumatologie restera pour moi une source d'inspiration, ainsi que le Dr. Martin, dont la direction ferme et la disponibilité ont été inestimables. Mes remerciements s'étendent également à l'équipe infirmière et aides-soignants, qui ont créé les conditions idéales pour un stage réussi. Je vous remercie pour votre bienveillance et pour avoir rendu cette année dans une ville formidable championne d'Europe, pleine de bons souvenirs.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance envers les personnes qui ont été présentes notamment pendant le semestre d'hiver et d'été à l'internat de La Rochelle : Pache, André, Jean-Baptiste, Thomas, Rachel, Léna, De Jésus, Crosbie, Adrien, Justine, Jaja, Lise, Sammy, Clémence, Ambre. Tous ces individus ont été une véritable bouffée d'oxygène au milieu de ce parcours. C'est à ce moment-là que j'ai pu véritablement découvrir la vie d'interne dans sa globalité. Nos soirées de coinche à s'en brûler les doigts et nos moments passés simplement à discuter ont été des étapes marquantes et des moments de respiration essentiels au cours de cet internat.

Mes sincères remerciements s'adressent à mes co-internes qui ont joué un rôle essentiel lors de cet internat.

À Clarisse, qui a été ma distraction préférée tout au long de cet internat avec ma collection de 198 photos d'elle dans mon répertoire. Sa bonne humeur a illuminé cette aventure.

Un grand merci également à Jean-Baptiste et son flow inimitable, mon co-interne de toujours.

Je remercie Alice, le pilier de l'internat, sans elle je pense qu'il n'y aurait pas d'eau chaude dans l'hôpital tellement elle est importante à mes yeux, toujours prête à relever des défis et à me motiver même dans les moments de doute. Merci.

Je n'oublie pas mes co-internes des autres promos Louis, Maudus, Marine, Babou, Lamia on est ensemble ! Ainsi que les petits nouveaux Gaspard, Hortense et Victor. Je constate que nous sommes la spécialité la plus fun de toute la France.

Quant à la bande de potes de fac, qu'est-ce que j'aurais fait sans vous ! Alex l'Égyptien, le rat des rats, toujours partant pour tout depuis la 2ème année, on est amis et cet internat m'a fait encore plus me rendre compte de l'homme sage avec plein de conseils lors de mes moments de doutes, merci. Maxime Blanc, trop d'anecdotes pour les citer ici, tu es pour moi le mec le plus marrant que je connaisse, Isma le canneur qui dort qu'importe la surface et peut se contenter d'un tapis de sport en guise de couverture d'hiver, Lyronn capable d'attendre 12min56 après son granola pour faire ce qu'il fait de mieux. Cyprien le paladin des mers même si la distance nous a séparé, je n'oublie pas ces moments. Roman l'homme le plus gentil de la terre ! Toujours chaud pour des pauses dans les couloirs de la fac.

À ma famille : Hakim et Kossi, KOSSS et HK. Ils sont bien plus que des amis, ce sont des frères qui ont été à mes côtés depuis le tout début. Les souvenirs que nous partageons sont si nombreux qu'ils méritent des remerciements à l'échelle d'une saga digne de One Piece ! Vous occupez une place centrale dans cette rétrospective de mes études. Notre amitié, née au premier regard, s'est rapidement transformée en une relation familiale profonde. L'impact que vous avez eu sur moi en tant que source d'inspiration ne passera jamais inaperçu, et chaque moment partagé reste gravé dans ma mémoire, inoubliable à tout jamais.

Un remerciement sincère et du fond du cœur à ma mère, la personne la plus admirable que je connaisse. Elle a été à mes côtés depuis toujours, puisque je la connais depuis ma naissance. Je ne saurais exprimer suffisamment mon amour et ma gratitude envers elle, car c'est grâce à sa présence inconditionnelle et à son soutien inestimable que je me tiens là où je suis aujourd'hui. Elle m'a toujours encouragé à persévérer, même lorsque la distance nous séparait de 8000 kilomètres durant ces longues études. L'idée de cette soutenance sans elle serait tout simplement impensable, car je lui dois tout ce que je suis devenu. Merci du fond du cœur, maman, pour tout ce que tu as fait pour moi.

Enfin, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers ma meilleure amie et ma copine, Léa, aka "Bou-bou". Malgré les défis auxquels elle a dû faire face, elle est toujours restée à mes côtés, apportant un soutien inébranlable, notamment lors des moments difficiles liés au travail et à la thèse, sa capacité à ne pas lâcher les bras et à persévérer malgré les étapes a été une source de motivation. Je n'aurais jamais pu imaginer, lors de ce rendez-vous un soir de Noël, que notre histoire prendrait une telle tournure. Aujourd'hui, avec des projets passionnants en vue, comme l'adoption d'un chien Yakuru Onizuka (oui, vous avez bien lu.) qui aura la même éducation, quelle que soit sa nature, car nous croyons en l'importance de l'équité et de l'amour indépendamment du genre. Je souhaite exprimer tout mon amour et ma gratitude profonde envers elle. Je t'aime.

Sommaire :

1. Introduction
 - 1.1 Les rhumatismes inflammatoires chroniques
 - 1.2 Polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer
 - 1.3 Rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale radiographique et risque de cancer
 - 1.4 Prise en charge d'un patient avec maladie rhumatismale et cancer
2. Méthode
 - 2.1 Type d'étude
 - 2.2 Recueil de données
 - 2.3 Analyses statistiques
3. Résultats
 - 3.1 Caractéristiques démographiques et médicales des patients
 - 3.2 Cancers diagnostiqués
 - 3.3 Traitements reçus
 - 3.4 Evolution sous biothérapies
 - 3.5 Réintroduction des biothérapies
 - 3.6 Traitements de fond
 - 3.7 Analyses statistiques
4. Discussion
 - 4.1 Evolution des pratiques de réintroduction des biothérapies
 - 4.2 Facteurs associés à la réintroduction précoce
 - 4.3 Forces et limites
5. Conclusion
6. Références

1. INTRODUCTION :

Les rhumatismes inflammatoires chroniques sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation systémique prolongée principalement du système locomoteur (1).

Ils regroupent des pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, les spondyloarthrites (SA) et le rhumatisme psoriasique (2). Ces maladies sont dues à une activation du système immunitaire inné et adaptatif, avec production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-6, l'IL-17 et l'IL-23, ainsi que des auto-anticorps dans certains cas (3).

Ceci conduit à une atteinte articulaire périphérique et/ou axiale évolutive avec douleurs, gonflements, raideurs matinales et limitation fonctionnelle progressive (4). L'inflammation chronique engendre des lésions structurales comme l'érosion osseuse, la destruction du cartilage, l'ankylose et l'inflammation de la membrane synoviale (5). Le diagnostic repose sur des critères cliniques, biologiques, d'imagerie et certains polymorphismes génétiques (6).

Les thérapeutiques ont beaucoup évolué depuis les années 2000 et de fait leur terminologie. Les traitements dits «de fond» sont nommés avec l'acronyme anglais DMARDs (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs). Ils comportent les traitements conventionnels, également connus sous le nom de csDMARDs, tels que le méthotrexate, le leflunomide, la sulfasalazine et l'hydroxychloroquine, les traitements ciblés comprenant les DMARDs biologiques (bDMARDs) et les traitements ciblés synthétiques (tsDMARDs).

Les bDMARDs parfois appelés biologiques ou biothérapies ciblent spécifiquement des molécules, des cellules ou même des tissus à des fins thérapeutiques. Ces biothérapies se divisent en deux catégories distinctes : les anti-cytokines : les cibles de ces agents sont des cytokines pro-inflammatoires et telles que le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), l'interleukine IL-1, l'IL-6, l'IL-17A, l'IL-12 et l'IL-23, les agents anti-cellulaires, qui ciblent les lymphocytes B déplétants (anti-CD20) et les lymphocytes T (anti CTLA-4).

Les tsDMARD (Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) sont principalement représentés par les inhibiteurs de Janus kinases (JAKi), de petites protéines synthétiques capables de neutraliser l'activation des tyrosines kinases telles que JAK. Les JAK sont activées après la liaison entre une cytokine et son récepteur, induisant ainsi la phosphorylation du facteur de transcription STAT. Sous cette forme phosphorylée, le STAT peut pénétrer dans le noyau cellulaire et réguler les gènes codant pour des protéines de l'inflammation.

Les traitements ciblés, biologiques ou synthétiques, ont obtenu une AMM de 2000 pour les anti-TNF à 2017 pour les JAKi et ont provoqué une révolution en permettant l'obtention de rémissions et l'amélioration de la qualité de vie dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) (7), (8).

Mais ces thérapies ciblées interfèrent avec la régulation immunitaire et, compte tenu du rôle de l'immunité dans la surveillance tumorale, soulèvent des interrogations sur leur impact potentiel sur les risques de cancers à court et long terme (10).

Le risque de néoplasie est un aspect primordial des complications liées aux maladies rhumatismales inflammatoires.

La plupart des études confirme une augmentation modérée du risque de certains cancers, notamment hématologiques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de rhumatisme psoriasique sous traitement immunosuppresseur au long cours (11, 12).

Ce surrisque résulte de facteurs multifactoriels incluant les effets intrinsèques de l'inflammation chronique, mais également les traitements immunosuppresseurs (13). Cependant, le rôle propre de chaque facteur reste débattu.

1.1 Polyarthrite rhumatoïde et risque de cancer :

Le risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) a été l'objet de nombreuses études. Dès 1978, une étude (15) a identifié une augmentation du risque de lymphome chez les patients souffrant de PR, un risque qui a été confirmé comme étant de 2 à 5 fois supérieur dans des études ultérieures (16).

Plus récemment, une méta-analyse réalisée par Simon et al. en 2015 (12) a montré une augmentation de 10% du risque global de cancer au sein de cette population par rapport à la population générale.

Cependant, il est important de noter que ce surrisque varie en fonction des types de cancers. Par exemple, certaines formes de cancer du sein présentent un risque réduit chez les patients atteints de PR. En effet, plusieurs études (12-14) ont révélé que les patients souffrant de PR avaient un risque de développer un cancer du sein moins élevé que la population générale, suggérant un effet protecteur de la PR contre ce type de cancer, qui est généralement hormono-dépendant. Cette protection potentielle pourrait être liée à un état d'hypoestrogénie chez les femmes atteintes de PR (17), en raison de l'inflammation chronique et de l'utilisation de corticoïdes.

En ce qui concerne le cancer bronchopulmonaire, une méta-analyse (12) a montré un risque accru de ce cancer, avec un surrisque notable de 1,6. De plus, cette même étude suggère qu'il pourrait y avoir un risque accru de mélanome malin dans cette population. Pour ce qui est du cancer du col de l'utérus, cette méta-analyse ne montrait que peu ou pas d'association, bien qu'une étude de cohorte portant sur 58 979 femmes américaines atteintes de PR ait révélé que le risque de dysplasie cervicale de haut grade était plus élevé chez les individus atteints de PR (18).

En ce qui concerne le cancer colorectal, il n'a pas été observé d'augmentation du risque chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale (12). Différentes hypothèses ont été avancées pour expliquer cette observation, notamment l'utilisation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui pourrait exercer un effet protecteur en limitant l'inflammation chronique associée à la carcinogenèse colorectale (20).

Ces données suggèrent que, bien qu'il puisse y avoir une légère augmentation globale du risque de cancer chez les patients atteints de PR, ce risque varie considérablement en fonction des types de cancer, avec parfois un risque moindre par rapport à la population générale.

Concernant le lien entre l'activité inflammatoire chronique et le risque de lymphome, une étude cas-témoins en population générale menée par Baecklund et coll en 2006 (21) avait pour objectif d'évaluer les effets de l'activité inflammatoire chronique et du traitement sur le risque de lymphome chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Les auteurs ont inclus 378 patients suédois ayant développé un lymphome entre 1964 et 1995 ainsi que 378 témoins appariés, sélectionnés parmi 74 651 patients hospitalisés pour PR entre 1964 et 1994. Ils ont collecté dans les dossiers médicaux des informations détaillées sur l'évolution de la maladie et les traitements reçus.

Les résultats ont montré que comparativement à une activité inflammatoire faible, une activité modérée et élevée étaient associées à des risques de lymphome multipliés par 8 et 70 respectivement. De même, le risque était multiplié par 70 chez les patients avec une atteinte fonctionnelle sévère. Lorsque l'activité inflammatoire cumulative était analysée, le risque n'était que modérément augmenté jusqu'au 7ème décile, puis augmentait drastiquement au-delà avec des rapports de cotes (OR) de 9,4 et 61,6 pour les 9ème et 10èmes déciles. Ainsi, le risque de lymphome ne serait substantiellement accru que chez une sous-population de patients présentant une PR, ceux ayant la maladie la plus active et la plus sévère sur le long terme. Ces résultats soutiennent l'hypothèse que l'activité inflammatoire chronique est un facteur prédictif majeur du risque de lymphome chez les patients atteints de PR.

1.2 Rhumatisme psoriasique, spondyloarthrite axiale radiographique et risque de cancer :

Le risque de cancer dans le rhumatisme psoriasique fait l'objet de débats. Une méta-analyse récente portant sur 13 études et 39 608 patients n'a pas retrouvé d'augmentation globale du risque de cancer chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique par rapport à la population générale (risque relatif 1,02 ; IC 95% 0,97-1,08) (22). Seul le risque de cancer du sein chez la femme était significativement augmenté, avec un risque relatif à 1,73 (IC 95% 1,15-2,59). Aucune augmentation significative n'a été retrouvée pour les autres cancers étudiés tels que les cancers cutanés, les mélanomes, les lymphomes, les cancers du poumon ou colorectaux (22).

Concernant les patients atteints de spondyloarthrite, ces derniers peuvent avoir un risque accru de cancer. Bien que les données soient contradictoires (23), certaines études ont montré une augmentation du risque de certains cancers (24-25), notamment une méta-analyse publiée en 2016 (24) qui a regroupé les résultats de 23 études comparant le risque de cancer chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale radiographique à celui de la population générale. Ces études provenaient de diverses régions du monde, avec 17 d'entre elles en provenance d'Europe, 3 d'Amérique, 2 d'Asie, et 1 incluant des populations de plusieurs régions différentes.

Les conclusions de cette méta-analyse indiquent que les patients atteints de spondyloarthrite présentent un risque global de développer n'importe quel type de cancer 14 % plus élevé que celui de la population générale. De plus, leur risque est particulièrement accru pour les cancers du système digestif (RR=1,20), les myélomes multiples (RR=1,92) et les lymphomes, en particulier les lymphomes non hodgkiniens (RR=1,32).

Ce risque pourrait être lié à l'inflammation chronique, mais également aux traitements immunosuppresseurs utilisés (26). Toutefois il est difficile d'établir le rôle propre de la maladie inflammatoire chronique par rapport à celui des traitements médicamenteux dans la survenue de ces cancers (27).

1.3 Thérapies ciblées et cancer dans les RIC :

Au fil des années, de nombreuses études (28-36) ont exploré la relation entre l'utilisation de biothérapies dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques et le risque de développer un cancer, offrant ainsi des perspectives importantes sur cette question.

En effet, comme nous avons pu le voir en raison du risque de développer des tumeurs malignes dans les maladies rhumatismales inflammatoires, il reste encore une question ouverte quant à l'existence de preuves directes d'un effet des médicaments bio-thérapeutiques sur le développement de ces cancers. On pourrait s'attendre à ce que les traitements immunosuppresseurs favorisent la croissance cellulaire incontrôlée.

Cependant, les preuves actuelles suggèrent que l'inflammation joue un rôle clé dans l'initiation et la progression des tumeurs, et que la réduction de l'inflammation systémique pourrait en fait diminuer le risque de développer ces tumeurs (28).

Cancer et anti-TNF :

Les anti-TNF, et notamment l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept, sont les traitements biologiques pour lesquels nous disposons de plus d'études compte-tenu, notamment de leur date de mise sur le marché. Une étude française, RATIO (29), conduite par Mariette et coll entre 2004 et 2006, avait retrouvé une augmentation du risque de lymphome avec les anticorps monoclonaux du TNF (à l'époque infliximab et adalimumab, versus l'etanercept), mais il s'agissait d'une étude cas-contrôle qui parlait des cas de lymphomes sous anti-TNF et les autres études de plus grande envergure n'ont pas, comme on va le voir, confirmé ce surrisque.

Une étude observationnelle menée en 2007, qui a porté sur une cohorte de 19 562 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, dont 10 815 ont été traités avec des inhibiteurs du TNF, n'a pas mis en évidence d'augmentation du risque de lymphome associé à l'utilisation courante des inhibiteurs du TNF (30). D'autres méta-analyses plus récentes (31) et des études de registres n'ont pas retrouvé de surrisque de cancer sous anti-TNF par rapport aux traitements conventionnels (32,33).

Ces résultats suggèrent que le risque de malignité pourrait être lié à l'activité de la maladie plutôt qu'au traitement lui-même (12).

Dans d'autres études pour les patients atteints de PR et de spondyloarthrite axiale radiographique traités par des médicaments anti-TNF, il n'a pas été observé de risque accru de malignité par rapport à la population générale (34, 35).

Cancer et rituximab :

Concernant le rituximab, peu de données sont actuellement disponibles pour déterminer si son utilisation chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde influe sur le risque de cancer. Cependant, une étude française (36) a contribué à éclairer cette question en évaluant l'incidence du cancer et son dénouement chez les patients atteints de PR traités par rituximab, qu'ils aient ou non des antécédents de malignité.

Pour réaliser cette étude, les chercheurs ont constitué une cohorte rétrospective regroupant l'ensemble des patients ayant été diagnostiqué d'une PR et ayant reçu un traitement par rituximab entre décembre 2003 et novembre 2008.

Les résultats de cette étude ont révélé que le taux d'incidence des cancers chez les patients exposés au rituximab était similaire au taux global de cancer observé chez les patients atteints de PR. Bien que l'étude comporte certaines limitations, notamment une période de suivi relativement courte et l'absence d'un groupe témoin non exposé à des médicaments biologiques, ces résultats suggèrent que l'utilisation du rituximab ne semble pas être associée à une augmentation significative du risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Une autre étude prospective basée sur le registre anglais a analysé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant des antécédents de cancer (46). L'objectif de cette étude était d'explorer l'impact des anti-TNF et du rituximab sur l'incidence du cancer chez les patients atteints de PR et ayant déjà eu un cancer. Pour ce faire, les chercheurs ont comparé les taux de nouveaux cas de malignité au sein de trois groupes distincts : une cohorte traitée par des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNFi), une cohorte traitée par du rituximab, et une cohorte traitée par des csDMARD.

Les résultats de cette étude ont révélé qu'aucun des traitements, que ce soit anti-TNF ou le rituximab, n'était associé à un risque accru de récurrence du cancer ou de développement de nouvelles pathologies malignes chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant des antécédents de cancer. Avec un risque non ajusté de 0,51 (IC à 95 % : 0,33 - 0,79) pour les patients traités par anti-TNF et de 0,45 (IC à 95 % : 0,11-1,87) pour les patients traités par rituximab par rapport à la cohorte traitée par des csDMARD. Une analyse de sensibilité a été réalisée en censurant les données à 5 ans de suivi, et les résultats ont confirmé l'absence de risque significatif. Ces conclusions ont été maintenues même après ajustement en fonction de l'âge et du sexe des patients.

Cancer et abatacept :

Pour ce qui est de la question du risque de néoplasie chez les patients traités par abatacept, une étude épidémiologique publiée en 2009 (37) a entrepris d'évaluer l'incidence des cancers parmi une cohorte de 4134 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont été soumis à un traitement par abatacept au sein d'essais cliniques.

Cette incidence des cancers a été comparée à celle observée au sein de 5 cohortes distinctes, comprenant au total 41 529 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités avec des DMARDs conventionnels, ainsi qu'à l'incidence générale dans la population.

Les résultats de cette analyse ont révélé que seulement 51 cas de cancer, à l'exception des cancers de la peau non-mélanomes, ont été enregistrés parmi les patients traités avec abatacept, un chiffre qui n'a pas dépassé celui observé dans les cohortes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités avec des DMARDs conventionnels.

De manière significative, l'incidence ajustée des cancers du sein, colorectaux, pulmonaires et des lymphomes s'est avérée similaire, voire inférieure, à celle observée dans les cohortes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le risque relatif global de cancer était de 0,68 (IC 95% : 0,37–1,26) chez les patients sous abatacept par rapport aux cohortes de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucun signal spécifique n'a été identifié concernant un risque accru de ces cancers chez les patients traités avec abatacept (37).

De plus, les risques relatifs de cancer se sont avérés concorder avec ceux documentés dans la littérature, lorsqu'on les a comparés à la population générale (37).

Dans l'ensemble, cette étude rassurante n'a pas révélé d'élément probant indiquant un risque accru de néoplasie chez les patients sous abatacept par rapport à ceux sous DMARDs conventionnels ou par rapport à la population générale.

Toutefois les résultats d'autres travaux discordent, en effet dans une étude observationnelle rétrospective récente, Simon et al. (2019) (38) ont examiné les risques de cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde initiant un traitement par abatacept versus d'autres biothérapies, en utilisant les données de vie réelle de 3 grandes bases de données d'assurance maladie américaines.

Les auteurs ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative mais modeste du risque de cancer total sous abatacept versus autres biothérapies (HR = 1,09 ; IC 95% : 1,02-1,16). Des tendances similaires non significatives ont été observées pour certains cancers spécifiques comme les lymphomes (HR = 1,27 ; IC 95% : 0,94-1,72), les cancers du poumon (HR = 1,10 ; IC 95% : 0,62-1,96) et du sein (HR = 1,15 ; IC 95% : 0,92-1,45). Cependant, des différences dans les caractéristiques des patients entre les groupes, notamment une plus grande exposition aux biothérapies dans le groupe abatacept, pourraient expliquer en partie ce surrisque apparent de cancers. Cette étude observationnelle suggère donc un possible surrisque de cancers sous abatacept qui nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires avant de conclure.

Cancer et anakinra :

L'anakinra a été, avec l'etanercept, une des premières biothérapies à avoir l'AMM dans la PR, au début des années 2000. En cas de cancer, les recommandations étaient alors d'attendre 10 ans avant la mise en route d'un anti-TNF et l'anakinra a beaucoup été utilisé chez les patients atteints de PR avec un antécédent de cancer. Mais sa faible efficacité et les nouvelles études rassurantes sur cancer et anti-TNF ont fait abandonner cette pratique. Au sujet du risque de néoplasie chez les patients traités par anakinra, une étude observationnelle allemande publiée en 2010 (39) a analysé l'incidence des cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par des traitements biologiques versus DMARDs conventionnels. Parmi les 122 patients avec antécédent de cancer, 9 étaient traités par anakinra. Chez les patients sans antécédent, 74 ont développé un premier cancer, dont 5 sous anakinra, avec un taux d'incidence de 7,2 pour 1000 patients-années, comparable aux autres traitements.

Le risque de récurrence de cancer chez les patients avec antécédent était de 32,3 pour 1000 patients-années sous anakinra, similaire aux autres traitements.

Bien que limitée par le faible nombre de patients traités par anakinra et la durée de suivi relativement courte, cette étude n'a pas montré de différence significative concernant le risque de cancers sous anakinra par rapport aux autres traitements de la polyarthrite rhumatoïde.

Cancer et tocilizumab :

Concernant le risque de néoplasie chez les patients traités par tocilizumab, une méta-analyse regroupant les données de six essais cliniques randomisés, publiée en 2011 (40), n'a pas révélé d'augmentation de l'incidence des cancers parmi les patients recevant du tocilizumab par rapport à ceux du groupe témoin.

1.4 Recommandations sur la réintroduction des biothérapies après un cancer :

Les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé en 2018 commencent par préciser que la thérapie ciblée constitue un traitement de seconde intention dans la polyarthrite rhumatoïde, après échec du méthotrexate, ainsi que dans le rhumatisme psoriasique et la spondyloarthrite, après échec de plusieurs traitements conventionnels (41), et ils préconisent de différer l'introduction d'une biothérapie de 5 années après la rémission complète d'un épisode néoplasique, chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde (41).

Ce délai de réintroduction repose initialement sur le fait qu'en oncologie, la rémission est généralement définie comme une période de cinq ans sans récurrence après un traitement.

Dans le cadre de l'introduction d'une biothérapie après un cancer, cette durée de 5 ans a été par la suite extrapolée à partir du contexte de la maladie de Crohn (42, 43). Cette recommandation semble être principalement motivée par un principe de précaution visant à minimiser les risques théoriques de réactivation tumorale sous traitement immunosuppresseur, plutôt que par une évaluation précise de la balance bénéfice/risque dans cette situation.

Différents avis d'experts et sociétés savantes, comme le Club Rhumatisme Inflammatoire, suggèrent qu'un délai de 5 ans après un cancer serait raisonnable avant d'initier une biothérapie, selon les critères de non-inclusion des études cliniques.

Pourtant des études observationnelles et des méta-analyses sont globalement rassurantes sur le risque de rechute après introduction précoce d'une biothérapie pour certains cancers comme le lymphome ou le cancer du sein (44-48).

Bien que des recommandations existent, préconisant un délai minimal de 5 ans avant réintroduction, il apparaît que cette durée n'est pas clairement étayée dans la littérature et qu'une évaluation au cas par cas en pesant le rapport bénéfice/risque reste primordiale (41).

Nous avons voulu, dans ce contexte, étudier l'évolution des pratiques d'introduction et de réintroduction des biothérapies chez les patients atteints de RIC au CHU de Poitiers entre avril 2008 et avril 2023.

L'objectif était double : d'une part, analyser si ces pratiques ont changé au cours de cette période et si oui, identifier les facteurs prédictifs associés à une modification du délai de réintroduction de biothérapie après un épisode cancéreux chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques.

2. PATIENTS ET METHODES :

2.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers.

A partir du réseau RIC-France, ont été inclus :

- Les patients majeurs
- Atteints de polyarthrite rhumatoïde, de rhumatisme psoriasique ou de spondyloarthrite
- Suivis au service de Rhumatologie du CHU de Poitiers entre avril 2008 et avril 2023
- Ayant des antécédents personnels de cancer ou ayant développé un cancer au cours de leur suivi

L'utilisation des données des patients suivis dans ce registre a fait l'objet d'un accord de la CNIL.

2.2 Recueil de données :

Les paramètres recueillis pour chaque patient comprenaient : l'âge, le sexe, le type de rhumatisme inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique ou spondyloarthrite), les dates de diagnostic de la maladie inflammatoire et du cancer, l'activité de la maladie inflammatoire lors du diagnostic du cancer, les traitements reçus pour le RIC, le type du cancer son traitement et son évolution telle qu'annoncée dans un courrier de consultation par le spécialiste en charge du traitement du cancer, l'arrêt ou la poursuite des traitements de fond après le cancer, la date de réintroduction éventuelle des médicaments conventionnels et biologiques, ainsi que le type de médicaments conventionnels et biologiques réintroduits.

Il est important de noter que, pour les patients initialement pris en charge pour un rhumatisme inflammatoire chronique avant le diagnostic de cancer et ayant reçu des traitements de biothérapie ou des traitements conventionnels conformément aux protocoles de traitement spécifiques à leurs cancers, nous n'avons pas considéré une reprise du traitement après le diagnostic de la pathologie oncologique. Ainsi, le rituximab prescrit dans le cadre d'une hémopathie n'a pas été pris en compte comme traitement du RIC.

2.3 Analyses statistiques :

Dans notre étude visant à identifier les facteurs prédictifs de la mise en place d'un traitement biologique après le diagnostic de cancer, nous avons adopté une approche méthodologique combinant une analyse de régression linéaire et une analyse de survie en utilisant le modèle à risques proportionnels de Cox.

Les variables quantitatives sont présentées sous la forme de moyennes $\pm$ écart-type en cas de distribution normale, tandis que les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et en pourcentages.

Nous avons fixé le niveau de risque alpha à 5%, conforme aux standards conventionnels, pour garantir la fiabilité des résultats.

De plus, nous avons interprété nos résultats en prenant en compte un intervalle de confiance à 95%, renforçant ainsi la robustesse de nos conclusions. L'analyse de survie de type Cox a été réalisée en utilisant le logiciel MedCalc version 20.013 de MedCalc Software Ltd.

Pour examiner les relations impliquant des données chronologiques, nous avons opté pour une régression linéaire afin d'explorer les interactions entre les variables temporelles. Les analyses temporelles ont été conduites en utilisant le logiciel GraphPad Prism version 8.4.3 de GraphPad Software.

Dans le cadre d'une analyse multivariée, nous avons intégré plusieurs critères dans notre modèle de régression de Cox afin d'évaluer leur association avec la réintroduction de biothérapie après la rémission du cancer mais aussi afin de mieux comprendre les facteurs qui influencent le moment de la réintroduction des traitements ciblés.

3. **RESULTATS :**

3.1 Caractéristiques de la population :

Sur les 645 patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique suivis au CHU de Poitiers entre 2008 et 2023 et inclus dans le réseau RIC, 52 patients répondant aux critères d'inclusion ont été retenus dans cette étude. Il s'agissait de 38 patients (73%) souffrant de polyarthrite rhumatoïde, 9 de rhumatisme psoriasique (17%) et 5 de spondyloarthrite (10%).

L'âge moyen était de 70 ans et l'échantillon comprenait 35 hommes (32%) et 17 femmes (67%). La maladie rhumatismale au moment du diagnostic du cancer était jugée active chez 8 patients (15%), en rémission chez 30 patients (58%) et l'activité était non décrite chez 14 patients (27%).

Caractéristiques :	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
<u>Âge moyen (années) :</u>	70 (10,9 [41-91])
<u>Sexe :</u>	
Hommes	17 (32%)
Femmes	35 (67%)
<u>Diagnostic :</u>	
Polyarthrite rhumatoïde	38 (73%)
Rhumatisme psoriasique	9 (17%)
Spondyloarthrite	5 (10%)

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et médicales des patients (n=52)

3.2 Evolution sous biothérapie avant le diagnostic de cancer :

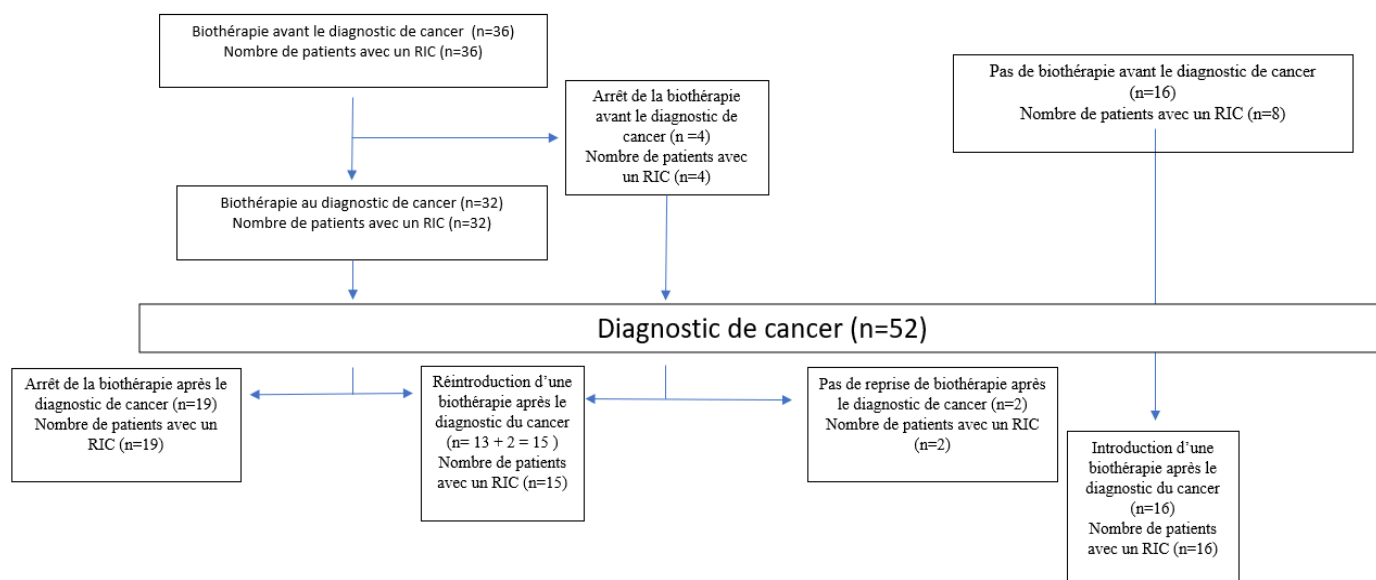


Figure 1 : Flow chart des thérapies ciblées.

RIC : Rhumatisme inflammatoire chronique

Parmi les 52 patients inclus, 36 (67%) avaient reçu au moins une biothérapie avant le diagnostic de cancer, après un délai moyen de 7,5 ans (SD écart-type = 4.9 ans [0,5-18]) entre la date de première introduction d'une biothérapie et l'apparition du cancer. Le nombre moyen de biothérapies reçues avant le diagnostic de cancer était de 1,192.

Concernant les biothérapies introduites avant le diagnostic de cancer sur ces 36 patients : 31 (86%) d'entre eux avaient reçu des anti-TNF, 1 (3%) des anti-IL6, 1 (3%) des anti IL1, 4 (11%) des anti-IL17, 4 (11%) des anti-CD20 et 6 (17%) de l'abatacept.

Parmi ces patients, 32 étaient atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique et avaient une biothérapie au moment du diagnostic de cancer, les biothérapies à ce moment étaient : 20 (63%) d'anti-TNF, 5 (16%) d'abatacept, 3 (9%) d'anti-CD20, 2 (6%) d'anti-IL17, 1 (3%) d'anti-IL6 et 1 (3%) d'anti IL12/IL23.

La biothérapie a été arrêtée après le diagnostic de cancer chez 31 de ces patients (97%).

8 patients présentaient un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC), mais n'avaient pas reçu de biothérapies avant l'épisode néoplasique (Figure 1).

Caractéristiques : n=52	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
Biothérapie avant cancer :	
Patients sous biothérapie avant cancer	36 (67%)
Nombre moyen de biothérapies avant cancer	1,192
Délai moyen avant 1ère biothérapie (années)	7,5 (SD : 4,9 [0,5-18])
Type de biothérapies introduites avant cancer : n=36	
Anti-TNF	31 (86%)
Anti-IL6	1 (3%)
Anti-IL1	1 (3%)
Anti-IL17	4 (11%)
Anti-CD20	4 (11%)
Abatacept	6 (17%)
Anti-IL12/IL23	1 (3%)
Type de biothérapies introduites au diagnostic du cancer : n=32	
Anti-TNF	20 (63%)
Anti-IL6	1 (3%)
Anti-IL17	2 (6%)
Anti-CD20	3 (9%)
Abatacept	5 (16%)
Anti-IL12/IL23	1 (3%)
Arrêt biothérapie après diagnostic cancer	31 (97%)

Tableau 2 : Biothérapie avant et lors du diagnostic du cancer (n=52)

3.3 Traitements de fond conventionnels :

Au moment du diagnostic du cancer, 24 patients (46%) bénéficiaient d'un traitement conventionnel de fond. Le méthotrexate en monothérapie était représenté chez 21 patients soit 88% de l'effectif sous traitement conventionnel. 1 patient (4%) recevait une bi-thérapie associant léflunomide et sulfasalazine. 1 patient (4%) était traité par sulfasalazine seule et 1 patient (4%) était sous léflunomide seule.

Caractéristiques (n=52)	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
Traitement conventionnel au diagnostic du cancer	
Patients sous traitement conventionnel	24 (46%)
Caractéristiques des patients sous traitement conventionnel n=24	
Molécule au diagnostic :	
Méthotrexate	21 (88%)
Léflunomide	1 (4%)
Sulfasalazine	1 (4%)
Léflunomide + Sulfasalazine	1 (4%)

Tableau 3 : Traitements de fonds conventionnels

3.4 Cancers diagnostiqués :

Les tumeurs malignes les plus fréquemment diagnostiquées avant ou durant le traitement par thérapie ciblée chez les 52 patients de l'étude étaient de type gynécologique chez 11 patientes (21%), urologique chez 10 patients (19%), hématologique chez 10 patients (19%), digestif chez 8 patients (15%), dermatologique chez 7 patients (13%), pulmonaire chez 3 patients (6%), un méningiome chez 1 patient (2%), un chondrosarcome chez 1 patient (2%) et une tumeur de type endocrinienne chez 1 patient (2%).

L'âge moyen de diagnostic du cancer était de 60 ans (SD écart-type =11,77 [26 - 85]).

27% des patients (n=14) avaient des métastases au diagnostic du cancer. Sur les 52 patients inclus dans cette étude, 10 d'entre eux (20%) sont décédés. Parmi ces 10 patients, 8 (80%) sont décédés des suites du cancer. Le cancer a été diagnostiqué lors du bilan pré-biothérapie chez 1 patient (2%).

Caractéristiques :	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
<u>Localisation du cancer (n=52)</u>	
Gynécologique	11 (21%)
Urologique	10 (19%)
Hématologique	10 (19%)
Digestif	8 (15%)
Dermatologique	7 (13%)
Pulmonaire	3 (6%)
Neurologique	1 (2%)
Os	1 (2%)
Endocrinien	1 (2%)
<u>Métastases au diagnostic</u>	14 (27%)
<u>Âge au diagnostic du cancer (années)</u>	60 (SD : 11,77 [26 - 85])

Tableau 4 : Description des cancers

Concernant les modalités thérapeutiques du cancer, 16 patients (31%) ont bénéficié d'une chirurgie, 11 (21%) d'une chimiothérapie, 9 (17%) d'une association chimiothérapie et radiothérapie, 7 (13%) d'une association chirurgie et chimiothérapie, 4 (8%) d'une simple surveillance, 2 (4%) d'une association chirurgie et radiothérapie, 1 (2%) d'une curiethérapie, 1 (2%) d'une association chirurgie, chimiothérapie et hormonothérapie, 1 (2%) d'une association chirurgie et de la iodothérapie, 1 (2%) d'une association chirurgie, de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, 1 (2%) d'une association chirurgie et de la radiothérapie, 1 (2%) d'une association chirurgie, de la chimiothérapie et de la radiothérapie, et 1 (2%) d'une association chimiothérapie et de l'immunothérapie.

Parmi ces patients, 39 (75%) sont entrés en rémission après traitement de la pathologie néoplasique.

La durée moyenne pour atteindre la rémission était de 10,5 mois (écart-type 18,5 [0 - 67]).

Caractéristiques (n=52)	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
Modalités thérapeutiques du cancer :	
Chirurgie	16 (31%)
Chimiothérapie	11 (21%)
Chimiothérapie + Radiothérapie	9 (17%)
Chirurgie + Chimiothérapie	7 (13%)
Surveillance	4 (8%)
Curithérapie	2 (4%)
Chirurgie + Chimiothérapie + Hormonothérapie	1 (2%)
Chirurgie + Iodothérapie	1 (2%)
Chirurgie + Chimiothérapie + Immunothérapie	1 (2%)
Chirurgie + Radiothérapie	1 (2%)
Chirurgie + Chimiothérapie + Radiothérapie	1 (2%)
Chimiothérapie + Immunothérapie	1 (2%)
Rémission après traitement :	
Oui	39 (75%)
Non	13 (25%)
Durée moyenne pour atteindre la rémission (mois) :	10,5 (SD 18,5 [0 - 67])
Décès :	10 (20%)
Décès par cancer :	8 (80%)
Âge au diagnostic du cancer (années)	60 (SD : 11,77 [26 - 85])

Tableau 5 : Traitement du cancer

3.5 Réintroduction des biothérapies

31 patients ont reçu une biothérapie après l'épisode néoplasique, une thérapie ciblée a été introduite pour la première fois chez 16 patients et réintroduite chez 15 patients.

Parmi les 16 patients chez lesquels une thérapie ciblée a été initialement introduite, huit ont développé un rhumatisme inflammatoire chronique après le diagnostic de cancer, tandis que huit présentaient déjà un rhumatisme inflammatoire chronique avant le cancer (voir Figure 1).

Concernant, les classes de biothérapies introduites après le cancer parmi ces 31 patients : 20 patients (65%) ont reçu du rituximab (anti-CD20), 7 patients (23%) ont été traités par des anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab ou golimumab), 2 patients (6%) ont reçu du tocilizumab (anti-IL6), 1 patient (3%) a été traité par abatacept et 1 autre patient (3%) a reçu du secukinumab (anti-IL17).

La durée moyenne de réintroduction et d'introduction d'une biothérapie suivant la rémission tumorale était de 7,886 ans (SD écart-type =7,13 [0-28]).

Parmi ces individus, 6 patients ont eu une réintroduction de biothérapie alors qu'ils n'étaient pas en rémission tumorale et ils n'ont donc pas non plus été inclus dans le calcul de la moyenne.

Caractéristiques : n=31	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
Introduction biothérapie après cancer	31 (100%)
Dont introduction pour la première fois	16 (52%)
Classes de biothérapies introduites :	
Anti-CD20	20 (65%)
Anti-TNF	7 (23%)
Anti-IL6	2 (6%)
Abatacept	1 (3%)
Anti-IL17	1 (3%)
Délai moyen avant introduction biothérapie après cancer, années	7,8 (SD 7,13 [0-28])

Tableau 6 : Introduction des biothérapies après cancer (n=31)

3.6 Traitements de fonds conventionnels après le diagnostic de cancer :

Chez 16 patients (66%) sur les 24 bénéficiant d'un traitement conventionnel de fond avant l'épisode néoplasique, ce dernier a été maintenu après le diagnostic de cancer ; alors que chez 8 patients (33%) les traitements de fond ont été suspendus.

Parmi ces 8 patients, 3 (38%) ont bénéficié d'une réintroduction de leur traitement conventionnel de fond. Concernant les molécules réintroduites, 2 patients ont reçu du méthotrexate (67% des réintroductions), et 1 patient (33% des réintroductions) a été mis sous léflunomide.

Chez 17 patients (33% de l'échantillon total des 52 patients), un traitement conventionnel de fond a été instauré pour la première fois après le diagnostic de cancer, après un délai moyen de 43.8 mois (SD= 67.43) suivant la date de rémission du cancer. La date de rémission n'a pas pu être retrouvée pour 2 patients, qui ont donc été exclus du calcul de la moyenne.

Parmi ces 17 patients, on retrouvait 12 patients (71%) sous méthotrexate, 1 patient (6%) sous léflunomide, 2 patients (12%) sous sulfasalazine et 2 patients (12%) sous hydroxychloroquine.

Caractéristiques: n=24	Effectif (%) ou Moyenne (SD, min max)
Arrêt traitement conventionnel après cancer	
Oui	8 (33%)
Non	16 (67%)
Réintroduction traitement conventionnel après arrêt	
Méthotrexate	3 (38%)
Léflunomide	2 (67%)
Introduction traitement conventionnel après cancer	
Patients	17 (33%)
Délai avant introduction (mois)	43,8 (SD : 67,43)
Type de traitements conventionnels introduits après cancer (n=17) :	
Méthotrexate	12 (71%)
Léflunomide	1 (6%)
Sulfasalazine	2 (12%)
Hydroxychloroquine	2 (12%)

Tableau 7 : Traitements de fonds conventionnels après le diagnostic de cancer

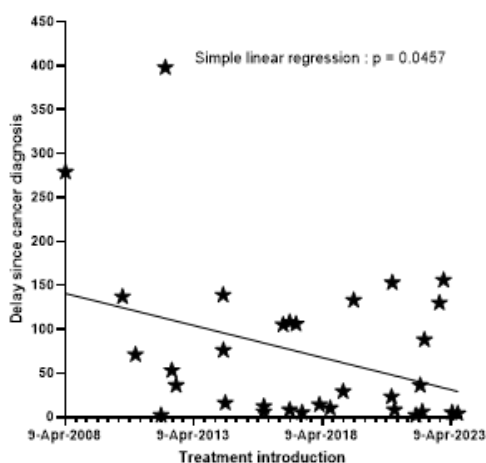


Figure 2 : Évolution du délai moyen de réintroduction de biothérapie entre 2008 et 2023

Une analyse de régression linéaire a été réalisée pour évaluer le délai moyen de réintroduction de la biothérapie après la rémission du cancer entre avril 2008 et avril 2023, et a révélé une réduction significative ($p = 0,0457$).

Afin d'illustrer les résultats de notre étude, nous avons réalisé une courbe de survie (figure 3). Celle-ci retrace de façon dynamique l'évolution des délais de réintroduction des biothérapies après la rémission d'un cancer, au sein de la population des 31 patients ayant initié un traitement biologique dans ce contexte. On observe sur cette courbe une décroissance rapide de la probabilité de réintroduction dans les premiers mois suivant la rémission tumorale, traduisant des réintroductions précoces chez certains patients. Entre 60 et 80 mois, la courbe se stabilise autour de 50% de probabilité, montrant un ralentissement du rythme des réintroductions.

Puis, de façon notable, on constate une diminution brutale de la probabilité entre 130 et 150 mois, chutant de 40% à 15%. Un plateau est ensuite atteint, jusqu'à ce que la totalité des patients survivants ait réinitié une biothérapie à 400 mois. La médiane de survie, correspondant au délai au bout duquel 50% des patients ont réintroduit un traitement, est de 100 mois.

L'évolution particulière de cette courbe reflète bien la tendance générale à la réduction des délais de réintroduction des biothérapies après un cancer, telle que suggérée par l'analyse en régression linéaire.

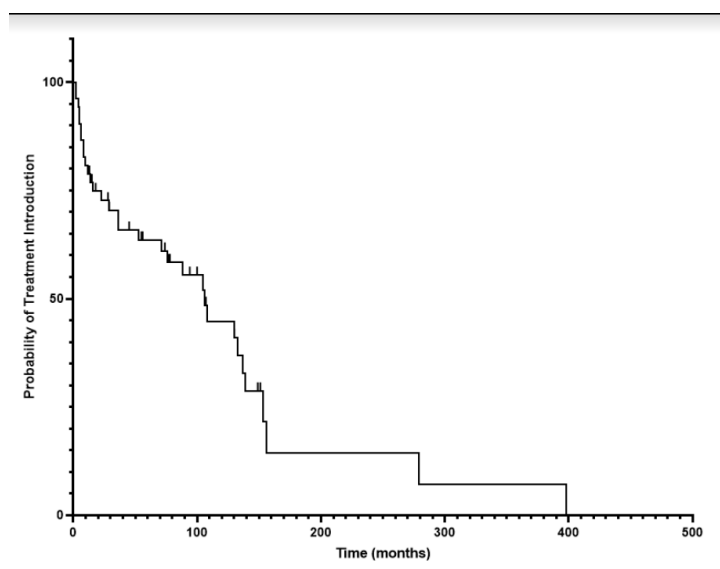


Figure 3 : Survie sans biothérapie après la rémission du cancer : Analyse de la Dynamique Temporelle

Au cours de cette étude, plusieurs facteurs ont été examinés pour déterminer leur association avec le délai de réintroduction de biothérapies après un antécédent de cancer.

L'activité de la maladie rhumatologique au moment du diagnostic du cancer n'a pas montré d'association significative avec la réintroduction de biothérapie ($p = 0,1334$, OR = 11,82, IC 95% : 0,295-297,58), tout comme l'âge au moment du diagnostic du cancer en analyse multivariée ($p = 0,783$, OR = 1,0098, IC 95% : 0,9421-1,0823). Toutefois, le sexe masculin est revenu significatif ($p = 0,0193$, OR = 8,7330, IC 95% : 1,4216-53,6493) dans notre étude.

La présence de métastases au moment du diagnostic du cancer n'a pas montré d'association significative avec la réintroduction ultérieure de biothérapie ($p = 0,642$, OR = 1,780, IC 95% : 0,155-20,358).

En revanche, le nombre de biothérapies reçues avant le diagnostic du cancer était significativement associé à la réintroduction de biothérapie après rémission tumorale ($p = 0,0006$, OR = 15,381, IC 95% : 3,2132-73,6262).

De plus, le type de cancer, qu'il soit solide ou hématologique, a montré une association significative avec la réintroduction de biothérapie, avec une probabilité moindre après un cancer hématologique ($p = 0,0219$, OR = 0,1405, IC 95% : 0,0262-0,7529).

La rémission complète du cancer a été identifiée comme un facteur prédictif significatif de la réintroduction de biothérapie ($p = 0,0135$, OR = 38,905, IC 95% : 2,1295-710,82).

En ce qui concerne le type de rhumatisme inflammatoire, le rhumatisme psoriasique était associé à une réintroduction plus fréquente ($p = 0,0062$, OR = 42,714, IC 95% : 2,8982-629,5424), tandis que la spondyloarthrite ne montrait pas une association significative ($p = 0,2983$, OR = 3,6566, IC 95% : 0,3177-42,0913).

Les résultats concernant le type de biothérapie introduite après rémission du cancer n'ont pas montré d'associations significatives avec la réintroduction de biothérapie : pour l'anti TNF- α , les résultats étaient ($p = 0,1918$, OR = 0,1780, IC 95% : 0,0133-2,3776) ; pour l'anti-IL6, les valeurs étaient ($p = 0,9630$, OR = 0,3264, IC 95% : 0,0134-4,2014) ; pour l'anti-IL17, les résultats indiquaient ($p = 0,8403$, OR = 0,7168, IC 95% : 0,281-18,2699) ; et enfin, pour l'abatacept, les valeurs étaient ($p = 0,4781$, OR = 0,2348, IC 95% : 0,043-12,8681).

4. DISCUSSION :

Cette étude rétrospective menée sur 10 ans au CHU de Poitiers avait pour objectif d'analyser l'évolution des pratiques concernant la réintroduction de biothérapies après un cancer chez des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques.

Les principaux résultats retrouvés sont une réduction significative du délai moyen de réintroduction de biothérapie après rémission tumorale au cours de la période d'étude, ainsi que plusieurs facteurs associés à la réintroduction plus précoce de biothérapie.

En effet, l'intervalle moyen entre la rémission du cancer et la réintroduction des biothérapies pointent vers des évolutions dans la prise en charge clinique des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique ayant un historique de cancer.

Ces derniers révèlent une réduction significative de l'intervalle moyen entre les épisodes de cancer et la réintroduction des biothérapies, passant de 9,8 ans en 2008 à 3,2 ans en 2023 ($p=0,0457$).

Cependant, il est essentiel de noter que certains patients, chez qui la biothérapie a été initialement prescrite à proximité du diagnostic de cancer, présentent des caractéristiques particulières. En effet, ces patients avaient reçu du rituximab dans le cadre du traitement de leur cancer hématologique, à des doses adaptées à cette pathologie. Par la suite, ce même traitement a été maintenu mais à une posologie ajustée pour la prise en charge concomitante du rhumatisme inflammatoire chronique. Ces individus ont donc poursuivi un traitement simultané pour les deux pathologies, sans qu'une rémission tumorale distincte n'ait pu être définie.

Malgré ces cas spécifiques, la réduction significative des délais de réintroduction des biothérapies après un cancer suggère une évolution des pratiques résultant potentiellement d'une analyse approfondie du rapport bénéfice-risque d'une reprise thérapeutique précoce au cas par cas.

Cette hypothèse est appuyée par une méta-analyse récente réalisée en 2020, qui n'a pas mis en évidence une augmentation significative du risque de récurrence du cancer chez les patients traités par biothérapies par rapport aux traitements de fond classiques (DMARDs) avec une stratification selon le délai avant la réintroduction des anti-TNF ($<$ ou $>$ 5 ans) qui ne montrait pas de différence de risque (49). De plus dans cette étude, la durée médiane avant la réintroduction des anti-TNF après un cancer variait de 2 à 9 ans selon les études, reflétant ainsi une tendance à raccourcir cet intervalle.

Il est plausible que cette transformation des pratiques soit le fruit des avancées dans notre compréhension des mécanismes d'action des biothérapies et de leur influence sur le cancer, ainsi que de l'accumulation de données à long terme. Cette accumulation de connaissances a potentiellement contribué à une prise de décision plus éclairée dans la gestion de ces patients.

Ces récents constats rejoignent les recommandations des lignes directrices EULAR 2023 sur la réintroduction des biothérapies après un cancer chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (50). Celles-ci préconisent une décision au cas par cas après évaluation du rapport bénéfice/risque.

L'objectif est d'équilibrer les risques de récurrence du cancer et le contrôle de l'activité inflammatoire, dans le cadre d'une décision partagée avec le patient.

Cette évolution rejoint les données d'une récente méta-analyse de Wetzman et al. (51) ayant démontré l'absence d'augmentation significative du risque de cancer sous biothérapies chez des patients atteints de PR avec antécédents tumoraux. Cela renforce l'hypothèse d'une réintroduction précoce possible au cas par cas.

En résumé, l'évolution observée soulève des questions sur la prise en charge optimale de ces patients et appelle à des recherches complémentaires sur les déterminants de cette décision complexe.

Concernant les facteurs associés à une réintroduction précoce des biothérapies après un cancer, notre étude a mis en évidence plusieurs éléments significatifs après réalisation d'une analyse multivariée.

Tout d'abord, le nombre de biothérapies reçues avant le diagnostic de la pathologie tumorale s'est avéré être un facteur prédictif majeur, montrant une forte association avec la réintroduction précoce de la biothérapie ($p = 0,0006$, OR = 15,381, IC 95% : 3,2132-73,6262). Ceci peut s'expliquer par la nécessité de contrôler rapidement une maladie active après épuisement des alternatives thérapeutiques conventionnelles.

De plus, la rémission complète du cancer a été identifiée comme un autre facteur significatif ($p = 0,0135$, OR = 38,905, IC 95% : 2,1295-710,82), avec une forte probabilité de réintroduction de la biothérapie. Ce résultat semble logique dans la mesure où l'atteinte d'une rémission tumorale complète rassure les cliniciens sur le risque de récurrence et les incite donc à réintroduire plus précocement un traitement par biothérapie pour contrôler la maladie rhumatismale.

Les dernières recommandations EULAR de 2023 (50) vont dans le même sens, en soulignant que le type de cancer et ses facteurs pronostiques, comme l'atteinte d'une rémission complète, doivent être pris en compte dans la décision de réintroduire une biothérapie. Ainsi, ces recommandations identifient la rémission tumorale complète comme un facteur rassurant, qui incite à réintroduire plus rapidement une biothérapie chez les patients atteints de PR. Bien que ces recommandations reposent sur un ensemble limité de données, elles conservent néanmoins un caractère rassurant.

Un autre résultat significatif de notre étude révèle une association marquée entre le sexe masculin et la réintroduction de la biothérapie après un épisode de cancer ($p = 0,0193$, OR = 8,7330, IC 95% : 1,4216-53,6493). Cela évoque une différence notable entre les sexes dans la gestion clinique des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques après un cancer. Concernant le lien spécifique entre sexe masculin et réintroduction de biothérapie après cancer, les connaissances demeurent à ce jour très restreintes dans la littérature. De plus, le manque de données exhaustives dans notre étude concernant certains paramètres clés comme le niveau d'activité inflammatoire n'a pas permis d'approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents à cette association. Des recherches futures devront approfondir cette association.

Notre étude révèle que le type de néoplasie, qu'il soit solide ou hématologique, exerce une influence significative sur la durée de réintroduction des biothérapies après un épisode de cancer.

Les patients ayant des antécédents de cancer hématologique ont manifesté un raccourcissement notable du délai de réintroduction par rapport à ceux atteints de cancers solides ($p = 0,0219$, $OR = 0,1405$, $IC\ 95\% : 0,0262-0,7529$). Une explication possible est que les patients avec un cancer hématologique ont souvent été traités par rituximab pour leur pathologie maligne. Or cette même molécule fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé dans les maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. Ainsi, sa réintroduction a pu être réalisée de façon accélérée chez ces patients, sans nécessiter le délai de prudence habituel après un traitement immunosuppresseur. Cet usage antérieur du rituximab durant le cancer pourrait donc contribuer à expliquer des délais plus courts de réintroduction des biothérapies dans cette population de patients. Cette conduite à tenir corrobore les conclusions de nombreuses études antérieures, y compris les recommandations émises par l'American College of Rheumatology en 2015 (52) et de l'EULAR en 2023 (50), préconisant l'utilisation du rituximab dans les cas de malignités lymphoprolifératives antérieures.

En somme, nos résultats soulignent l'importance de prendre en compte le type de néoplasie dans la gestion clinique des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques après un épisode de cancer.

En ce qui concerne la réintroduction du rituximab après un épisode néoplasique dans notre étude, il s'est avéré être le choix le plus fréquent, représentant 66 % de l'ensemble des cas de réintroduction. Ces constatations sont en accord avec les résultats d'études antérieures.

Une enquête réalisée au sein des registres nordiques (53), portant sur un vaste échantillon de 42 638 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ont amorcé un traitement bDMARD après avoir survécu à un cancer, a mis en évidence une nette préférence pour le rituximab. En effet, la proportion de patients ayant des antécédents oncologiques et ayant été traités avec le rituximab s'est avérée significativement plus élevée que celle des patients recevant d'autres bDMARDs. De plus, le rituximab a été associé à un délai médian plus court entre le diagnostic de cancer et le début de son utilisation (2-7 ans), en comparaison avec les inhibiteurs de TNF (4-7 ans).

Enfin, le diagnostic de rhumatisme psoriasique, plus que de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite, était également un facteur prédictif de réintroduction précoce ($p=0,0062$). Cette association spécifique au rhumatisme psoriasique demeure difficile à interpréter et à expliquer. En effet, la littérature actuelle ne fournit pas d'élément permettant de comprendre clairement pourquoi le rhumatisme psoriasique favoriserait une réintroduction plus hâtive de la biothérapie après un cancer, contrairement aux autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Il est possible que des caractéristiques propres à cette pathologie, telles qu'une atteinte cutanée extensive, aient motivé une reprise thérapeutique accélérée dans notre cohorte. Cependant, cette hypothèse nécessite d'être étayée par des études complémentaires avant de tirer des conclusions.

Bien que nous ayons identifié dans notre étude plusieurs facteurs significativement associés à la réintroduction précoce d'une biothérapie après un épisode de cancer, la littérature reste assez pauvre concernant les déterminants spécifiques d'une telle réintroduction plus précoce du traitement.

En effet, la majorité des publications disponibles se sont concentrées sur l'évaluation globale des délais avant réintroduction ou du risque de récurrence tumorale après reprise du traitement, sans investiguer spécifiquement les facteurs associés à une réduction de ces délais.

Ce manque de données représente une limitation importante dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique, car l'identification des déterminants d'une réintroduction précoce des médicaments immunosuppresseurs pourrait permettre d'affiner les recommandations de prescription au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque propre à chaque patient.

Des études complémentaires sont nécessaires pour combler ce manque dans la littérature et fournir aux cliniciens des éléments objectifs guidant la décision de réintroduction hâtive des biothérapies lorsque cela est pertinent sur un plan individuel.

Nos résultats fournissent des premiers éclairages pour explorer cette question complexe, soulignant en même temps la nécessité de recherches plus approfondies sur les facteurs prédictifs permettant une reprise thérapeutique optimisée après un épisode néoplasique.

Cette étude présente plusieurs atouts indéniables, notamment une analyse couvrant une période significative qui a permis de mettre en évidence une évolution marquée des pratiques médicales au fil du temps.

Cependant, il est essentiel de noter que notre recherche comporte également certaines limitations inhérentes.

Tout d'abord, elle est monocentrique et rétrospective, ce qui pourrait avoir introduit des biais dans la collecte et l'interprétation des données. Par ailleurs, le nombre relativement restreint de patients inclus dans notre cohorte peut influencer la robustesse statistique de nos conclusions. Enfin, une limite importante réside dans l'absence de données exhaustives concernant le contrôle de l'activité inflammatoire, un facteur clé dans la prise de décision clinique.

Malgré ces limitations, notre recherche offre des aperçus précieux sur l'évolution des pratiques médicales dans le contexte de la réintroduction de biothérapies après un cancer chez les patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques.

Cependant, des études à plus grande échelle, multicentriques et prospectives sont indispensables pour corroborer nos résultats.

5. CONCLUSION :

Cette étude rétrospective menée sur une période de 15 ans au CHU de Poitiers a examiné l'évolution des pratiques de réintroduction des biothérapies après un cancer chez des patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires chroniques. Les résultats de cette étude révèlent une réduction significative du délai moyen de réintroduction des biothérapies après une rémission tumorale au cours du temps, ainsi que plusieurs facteurs associés à une réintroduction précoce de ces traitements.

L'interprétation des résultats de cette étude rejoint les recommandations récentes de l'EULAR, soulignant la nécessité d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque pour décider du moment opportun de réintroduire une biothérapie après un cancer. Cependant, il est à noter que ces résultats sont en contradiction avec certaines données antérieures qui préconisaient des délais plus longs pour la réintroduction des biothérapies. Ces divergences pourraient refléter des différences dans les profils des patients et les pratiques médicales.

Enfin, cette étude met également en lumière des facteurs associés à une réintroduction précoce des biothérapies, notamment le nombre de biothérapies reçues avant le diagnostic de la pathologie tumorale, la rémission complète du cancer, et le sexe masculin. L'identification de ces facteurs prédictifs pourrait conduire à l'élaboration de recommandations plus personnalisées, contribuant ainsi à une évaluation plus précise du rapport bénéfice/risque au niveau individuel.

Bien que notre étude présente certaines limites inhérentes à son caractère monocentrique et à la taille restreinte de l'échantillon, l'utilisation des données du réseau RIC nous a permis d'apporter un premier éclairage sur l'évolution des pratiques de réintroduction des biothérapies après un cancer au CHU de Poitiers.

Les projets futurs consisteront à étendre cette analyse au niveau national via le réseau RIC, dans le but d'investigations complémentaires multicentriques et à grande échelle, afin de déterminer si les tendances observées dans notre centre reflètent une modification plus globale des pratiques à l'échelle du territoire national.

Nous émettons l'hypothèse que cette étude élargie confirmera, conformément à nos résultats préliminaires, une réintroduction précoce des thérapies biologiques dans la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques chez les patients présentant des antécédents de cancer, en comparaison avec les années précédentes.

6. REFERENCES :

- (1) McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 ;17(4):205-219. doi : 10.1038/s41584-021-00616-x.
- (2) Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 ;41(4):545-568. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001
- (3) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- (4) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
- (5) Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361(9):888-898. doi: 10.1056/NEJ-Mra0707449.
- (6) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-1588. doi:10.1136/ard.2010.138461
- (7) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10077):350-375.
- (8) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71.
- (9) Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89.
- (10) Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):860-7.
- (11) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2275-85.
- (12) Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 10;17:212.
- (13) Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Risk of Lymphoma in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologics: Results From a Collaborative Project of 11 Pharmacovigilance Registries. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):157-164.
- (14) Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Ann Rheum Dis*. 2020 May;79(5):581-586. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216756. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161056; PMCID: PMC7213316
- (15) Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid-arthritis. *J Chronic Dis* 1978;31(11):691-6.
- (16) Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood*. 2008;111(7):3388-3394
- (17) Cevik R, Em S, Gur A, Nas K, Sarac AJ, Colpan L. Sex and thyroid hormone status in women with rheumatoid arthritis: are there any effects of menopausal state and disease activity on these hormones? *Int J Clin Pract*. 2004;58(4):327-32.
- (18) Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernandez-Diaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1360-7
- (19) Dreyer L, Mellemkjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Andersen PK, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(1):79-82.
- (20) Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Gastroenterology*. 2012;143(2):374-380.

- (21) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of Chronic Inflammation, Not Its Treatment, With Increased Lymphoma Risk in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(3):692-701. doi:10.1002/art.21675.
- (22) Villumsen B, Gliad A, Holm J, et al. Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):419-427.
- (23) Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1282-90.
- (24) Deng C, Li W, Fei Y, Li Y, Zhang F. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Aug 18;6:32063. doi: 10.1038/srep32063. PMID: 27534810; PMCID: PMC4989281.
- (25) Brown LM, Gridley G, Check D, et al. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. *Blood*. 2008;111(7):3388-94.
- (26) Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):71-80.
- (27) Mercer LK et al. (2022). Risk of cancer following exposure to immunosuppressant medication used to treat inflammatory joint disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):295-304.
- (28) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jan;16(1):5-18.
- (29) Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, Heresbach D, Martin A, Schaevebeke T, Salmon D, Lemann M, Hermine O, Raphael M, Ravaud P. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):400-8.
- (30) Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum*. 2007 May;56(5):1433-9. doi: 10.1002/art.22579. PMID: 17469100.
- (31) Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, Fulton RS, Feldman CH, Bird S, Ozonoff A, Suarez-Almazor ME. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):801-12.
- (32) Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium, British Society for Rheumatology Biologics Register. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):386-391.
- (33) Wilcox Hagberg K, Li L, Peng M, Dannenberg M, Novakovich E, Rubinstein T, Pinto A, Shen S, Bingham CO, Kimmel SE, Saag KG. Rates of Cancers and Opportunistic Infections in Patients With Psoriatic Arthritis Compared With Patients Without Psoriatic Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2016 Oct;22(5):241-7.
- (34) Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Gudbjörnsson B, Kristianslund EK, Alfredsson L, Askling J. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):105-111.
- (35) Lemos LLP, Harrison DJ, Koncz T, Alunno A, Billiet T, Broen JCA, Brulhart L, Fan X, Gergely P, Daïen C, Horvath IF, Van Moorsel CHM, Niedermayer D, Ornbjerg LM, Pavelka K, Plazuelo-Ramos P, Ramsköld L, Smolen JS, Stebbings S, Stummvoll GH, Terslev L, Turiel M, Voskuyl AE, Westhovens R, Zabotti A, van der Heijde D, Kunstmann R, Taylor P, Toms TE, Cope AP, Alves C, de Wit MP. Cancer incidence is not increased in patients with axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors compared with the general population: results from the European Spondyloarthritis Study (ESPeranza), DANBIO, BioRx.SpA, and BIOBADASER cohorts. *RMD Open*. 2022 Jan;8(1):e002014.
- (36) Slimani S, Lukas C, Combe B, Morel J: Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: report from a French cohort. *Joint Bone Spine* 2011, 78:484–487
- (37) Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S: Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis* 2009, 68:1819–1826.

- (38) Simon TA, Boers M, Hochberg M, Baker N, Skovron ML, Ray N, Singhal S, Suissa S, Gomez-Caminero A. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Nov 8;21(1):228. doi: 10.1186/s13075-019-1992-x. PMID: 31703717; PMCID: PMC6839238.
- (39) Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester G-R, Krummel-Lorenz B, Demary W, Listing J, Zink A: Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010, 12:R5.
- (40) Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJK: Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta- analysis of f randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50:552–562.
- (41) Haute Autorité de Santé. Stratégie thérapeutique du rhumatisme inflammatoire chronique de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
- (42) Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E, & Guidelines ECCO. Recommendations for management of extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis*. 2015 Oct;9(10):907-22. **
- (43) Narula N, Kwok CS, providing Consultancy to GSK, and T. Sri., & Benchimol EI. Systematic review and meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Dec;48(11-12):1068-1081. **
- (44) Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for cancer in patients with inflammatory joint diseases treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: a meta-analysis of collaborative studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1771-1778.
- (45) Raaschou P, Frisell T, Askling J; ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2137-43
- (46) Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L et al. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55:2033-9.
- (47) Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, Coster L, Geborek P, Jacobsson LT, Lindblad S, Lysholm J, Rantapaa-Dahlqvist S, Saxne T, Klareskog L: Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1421-1426.
- (48) Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. [see comment] [erratum appears in *Arthritis Rheum* 2006;54:3134]. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757–64.
- (49) Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun X, Gao D, Ji L, Li G, Zhang Z. A meta-analysis of biologic therapies on risk of new or recurrent cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1;59(5):930-939. doi: 10.1093/rheumatology/kez475. Erratum in: *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 14;60(5):2495. PMID: 31620795.
- (50) Sebbag E, Lauper K, Molina Collada J, et al OP0045 EULAR POINTS TO CONSIDER ON THE INITIATION OF TARGETED THERAPIES IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY ARTHRITIDES AND A HISTORY OF CANCER *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:29.
- (51) Wetzman A, Lukas C, Gaujoux-Viala C, et al. Risk of cancer after initiation of targeted therapies in patients with rheumatoid arthritis and a prior cancer: systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
- (52) Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH (2016) 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 68(1):1–26
- (53) Chatzidionysiou K, Delcoigne B, Frisell T, Hetland ML, Glinborg B, Dreyer L, Cordtz R, Zobbe K, Nordström D, Trokovic N, Aaltonen K, Provan SA, Grondal G, Gudbjornsson B, Askling J. How do we use biologics in rheumatoid arthritis patients with a history of malignancy? An assessment of treatment patterns using Scandinavian registers. *RMD Open*. 2020 Sep;6(2):e001363. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001363. PMID: 32900882; PMCID: PMC7510630.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



