

## Blocage du TNF et cancer

### Question

J'ai dans mon service de médecine interne un patient de 80 ans ayant une arthrite rhumatoïde séropositive et étant traité par Enbrel® (étanercept, un inhibiteur du TNF- $\alpha$ ) 50 mg sous-cutané une fois par semaine et prednisone 5 mg une fois par jour. Ce patient a en outre un carcinome épidermoïde kératinisant du poumon diagnostiqué il y a un an. Le TNF a maintenant un important effet antitumoral. Puis-je continuer à traiter mon patient par Enbrel®?

*Dr Caroline König*

### Réponse

Ce cas présente quelques particularités et pose des questions qu'il faut préciser avant de pouvoir leur donner une réponse correcte:

1. Ce patient souffre-t-il vraiment d'une arthrite rhumatoïde réfractaire pouvant être traitée par Enbrel® avec un bénéfice non négligeable, ou éventuellement d'une arthrose avec des facteurs rhumatismaux d'importance clinique douteuse? Il faut en effet savoir qu'à partir de 60 à 70 ans jusqu'à 20% des gens peuvent avoir des facteurs rhumatismaux sans clinique correspondante.

Dans le premier cas, je poursuivrais sans hésitation le traitement d'Enbrel®, car ce patient ne doit au moins pas souffrir de violentes arthralgies dans ce qu'il lui reste à vivre avec son cancer bronchique. Dans le second cas, Enbrel® doit être arrêté du fait que les critères d'indication ne sont pas remplis et il faut mettre en route un traitement conventionnel de l'arthrose.

2. A quel stade le cancer de ce patient est-il? S'il s'agit d'un stade avancé métastatique le système immunitaire ne joue plus qu'un rôle cliniquement secondaire dans le contrôle de la tumeur en raison de la profonde immunosuppression tumorale. Dans une telle situation, une immunomodulation par Enbrel® ne provoquera pratiquement aucun dégât, elle sera même utile (voir plus loin). Si par contre ce patient a été efficacement opéré à un stade précoce, un contrôle immunitaire non perturbé par médicaments pourrait encore avoir son importance, théoriquement du moins, et parlerait éventuellement contre la poursuite du traitement d'Enbrel®. Les études immunothérapeutiques expérimentales de phase II sur le cancer du poumon sont de plus en plus focalisées sur ces stades. Leurs résultats sont encore variables et ceux d'études de

phase III susceptibles de confirmer l'efficacité d'une immunothérapie de ce cancer sont malheureusement toujours manquants.

3. Dans ce cas bien concret se pose naturellement aussi la question suivante: un traitement prolongé par Enbrel® est-il grevé d'une incidence accrue de cancers? Les résultats de quelques rares études sur cette question ne sont jusqu'ici pas tous pareils. Les lymphomes et cancers cutanés non mélanomateux semblent être plus fréquents. Des Odds Ratios de 4,1 à 4,7 ont été décrites pour les lymphomes [1]. Une autre étude est arrivée à la conclusion que le blocage du TNF n'augmente pas davantage le risque de lymphome, de toute façon déjà accru chez les rhumatisants [2]. Une méta-analyse d'études randomisées avec inhibiteurs du TNF contrôlées contre placebo a donné pour les tumeurs solides un résultat intéressant avec un risque relatif de 0,99 (IC 95%: 0,61–1,68). Pour les tumeurs cutanées non mélanomateuses par contre, il y a eu une association avec un risque relatif de 2,02 (IC 95%: 1,11–3,95) [3].

Un blocage du TNF est-il donc contre-indiqué chez les cancéreux? Avec les données actuelles, je dirais oui par précaution, car l'expérience clinique montre que les lymphomes apparus sous immunosuppression peuvent régresser spontanément après son interruption. Il ne s'agit cependant que d'une conclusion par analogie tirée d'anciennes expériences avec un autre type d'immunosuppression que le blocage du TNF et qui mérite réflexion.

4. Dans les tumeurs solides, une forte sécrétion de TNF- $\alpha$  par les monocytes et macrophages qui leur sont associés est accompagnée d'une diminution de la réponse antitumorale des cellules T. Un blocage du TNF pourrait même ainsi nettement améliorer la réaction immunitaire contre une tumeur solide. La cachexie tumorale résulte également, entre autre, de concentrations élevées de TNF. Un blocage du TNF pourrait donc s'y opposer. Mais il n'y a pour l'heure aucune donnée conclusive. Une étude avec l'infliximab n'a montré que peu d'effets biologiques et cliniques convaincants [4]. Dans une étude de 2 patients ayant des métastases osseuses (un cancer bronchique non à petites cellules et un cancer du sein), un blocage du TNF par 25 mg d'étanercept a amélioré les douleurs osseuses réfractaires à tout autre traitement, probablement par suppression de la stimulation des ostéoclastes par le TNF- $\alpha$  [5]. Le TNF- $\alpha$  semble également jouer un rôle dans la genèse des douleurs neuropathiques, et un blocage du TNF pourrait s'avérer utile.

En conclusion une tumeur solide à un stade avancé n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement d'Enbrel®, pour autant qu'il soit indiqué.

Si ce patient avait des métastases osseuses, Enbrel® pourrait être un traitement analgésique efficace, mais terriblement cher. Dans le cas présent, le risque d'infections et l'immunosuppression tumorale sous Enbrel® pourrait être cause de soucis. Il ne devrait en tout cas pas avoir une tbc non traitée... En dépit de toutes les considérations théoriques, ni un cancer, ni la cachexie qui lui est associée ni les métastases osseuses ne sont des indications orphelines à un inhibiteur du TNF.

*Lorenz Jost*

#### Correspondance:

Dr L. Jost  
Leitender Arzt Onkologie  
Kantonsspital Bruderholz  
CH-4101 Bruderholz  
[lorenz.jost\[at\]ksbh.ch](mailto:lorenz.jost[at]ksbh.ch)

#### Références

- 1 Xavier M, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):400-8.
- 2 Askling J, et al. Ann. Rheum. Dis. 2009;68(5):648-53.
- 3 Askling J. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20(2):119-20.
- 4 Brown ER, et al. Ann. Oncol. 2008;19(7):1340-6.
- 5 Tobinick EL. Clin Ther. 2003;25(8):2279-88.

## Comment procédez-vous?

**Association?** Un homme de 44 ans, médecin de profession, vient voir son médecin de famille. Il souffre 2-3 fois par semaine d'une violente céphalée gauche. Il y a quelques semaines, il a eu une grosse bronchite avec très forte toux mais non productive. En plus de cela vertige, hémianopsie et scotome scintillant. Il est asthmatique et présente une névrodermite. Il ne se drogue pas et ne fume pas. Ses symptômes disparaissent sans aucun traitement – pour récidiver 1 an plus tard. De nouveau après une bronchite avec toux. Le status clinique et le laboratoire sont sans particularité. Mais une angiographie par résonance magnétique à la recherche d'un anévrisme ou d'une hémorragie révèle une dissection de 2 cm de sa carotide interne droite avec une sténose de plus de 90%. De quoi s'agit-il?

(Réponse dans la colonne de droite)

**Réponse:** C'est clair, il s'agit d'une dissection de la carotide interne droite, mais pourquoi, comment? Une nouvelle ARM 6 mois plus tard montre une résolution complète de la dissection. Encore une fois: pourquoi, comment? Il revient 2 ans plus tard – avec son vieux syndrome. Il reçoit de nouveau Fraxiparine® et Marcoumar®. Mais cette fois, le patient/médecin avoue un de ses hobbies. Il joue de la trompette! Et cette association entre dissection carotidienne haute et trompette est archiconnue. (Lancet. 2011;377:1718.)