



HAL
open science

Risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab : données extraites du registre national REGATE

Amélie Wetzman

► To cite this version:

Amélie Wetzman. Risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tocilizumab : données extraites du registre national REGATE. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03436785

HAL Id: dumas-03436785

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436785>

Submitted on 19 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Amélie WETZMAN

Le 6 octobre 2021

**Risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite
rhumatoïde traités par tocilizumab : données extraites du
registre national REGATE**

Directeur de thèse : Professeur Jacques MOREL

Jury

Président : Professeur Jacques MOREL

Assesseurs : Professeur Cédric LUKAS

Professeur Cécile GAUJOUX-VIALA

Docteur Paulina SZAFORS

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Amélie WETZMAN

Le 6 octobre 2021

**Risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite
rhumatoïde traités par tocilizumab : données extraites du
registre national REGATE**

Directeur de thèse : Professeur Jacques MOREL

Jury

Président : Professeur Jacques MOREL

Assesseurs : Professeur Cédric LUKAS

Professeur Cécile GAUJOUX-VIALA

Docteur Paulina SZAFORS

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUIITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÉ Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

Docteurs Emérites

PRAT Dominique
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle	Génétique
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie

SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
<u>MCU-PH de 2^{ème} classe</u>	
BERGOUGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Hélène	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Hélène	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI El Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Hélène	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	23
A) Polyarthrite rhumatoïde	25
I) Définition et épidémiologie	25
II) Diagnostic	25
III) Evolution et pronostic	26
IV) Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde	26
B) Cancers	31
I) Épidémiologie des cancers en France	31
II) Physiopathologie : la cancérogénèse et tumorigenèse	31
III) Facteurs de risques identifiés des cancers	34
IV) Dépistage et prévention des cancers	37
V) Evolution des cancers	38
VI) Risque de second cancer	39
C) Cancers dans la polyarthrite rhumatoïde	40
I) Epidémiologie et facteurs de risques de cancer dans la PR	40
II) Impact des traitements de fond sur les cancers dans la PR chez les patients sans antécédent de cancer	43
III) Impact des traitements de fond sur les cancers dans la PR chez les patients avec antécédent de cancer	61
ETUDE PERSONNELLE	63
A) Objectifs	63
B) Matériel et méthode	64
I) Registre REGATE	64
II) Variables d'intérêt, gestion des données manquantes et définitions	65
III) Identification des évènements indésirables d'intérêt	68
IV) Recueil de données concernant les évènements indésirables d'intérêt	69
V) Analyses statistiques	70
C) Résultats	73
I) Caractéristiques générales des patients du registre REGATE	73
II) Identification des cancers et caractéristiques de ces patients à l'inclusion	78
III) Incidence des cancers	92
IV) Facteurs de risque de survenue des cancers	94
V) Caractéristiques de la prise en charge et évolution des cancers	98
VI) Risque de mortalité	111
VII) Caractéristiques de la PR et modifications des traitements de fond après la découverte d'une néoplasie	111
VIII) Caractéristiques et incidence des patientes ayant présentées une néoplasie cervicale intraépithéliale	129
D) Discussion	133
I) Interprétation et confrontation aux données de la littérature	133
II) Forces et limites de l'étude	147
CONCLUSION	150
BIBLIOGRAPHIE	151
ANNEXES	159
RESUME	182

LISTE DES ABREVIATIONS

ABA : abatacept

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

bDMARD : traitement de fond biologique

nbDMARDs : non-biological disease-modifying antirheumatic drugs

CDAI : clinical disease activity index

CIN : néoplasies cervicales intraépithéliales

CRP : protéine C-réactive

csDMARD : traitement de fond conventionnel synthétique

DAS 28 : Disease Activity Score 28 articulations

EBV : virus Epstein Barr

EULAR : European League Against Rheumatism

EVA : échelle visuelle analogique

HAQ : Health Assessment Questionnaire

HCQ : hydroxychloroquine

HPV : papillomavirus humains

HR : Hazard Ratio

IL : interleukine

IL6R : récepteur (membranaire ou soluble) de l'interleukine 6

IV : intra-veineux

JAKi : inhibiteurs des Janus Kinases

LEF : léflunomide

MTX : méthotrexate

NAD : nombre d'articulation douloureuse

NAG : nombre d'articulation gonflée

NMSC : cancers cutanés non-mélanomes

OR : Odds ratio

PR : polyarthrite rhumatoïde

PA : patients-années

RIS : ratio d'incidence standardisé

RTX : rituximab

SSZ : sulfasalazine

SDAI : Simplified Disease Activity Index

TCZ : tocilizumab

TNF : TNF α , facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)

TNFi : anti-TNF α , inhibiteur du TNF

TNM : tumor, node, metastases

tsDMARD : traitement de fond synthétique ciblé

VS : vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

Le cancer est la première cause de mortalité prématurée en France. L'incidence annuelle en 2018 en France, est estimée à 330,2 pour 100 000 hommes et 274,0 pour 100 000 femmes (1). On estime que plus de 40% des cancers pourraient être prévenus par des changements de comportements et du mode de vie : diminution de la consommation d'alcool, du tabac, augmentation de l'activité physique notamment.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une des maladies inflammatoires chroniques (MIC) les plus fréquentes. Le risque de développer un cancer est augmenté de 10% tout cancer confondu chez les patients de PR par rapport à la population générale(2). Le principal facteur de risque est l'activité du rhumatisme. Ainsi, l'obtention de la rémission du rhumatisme permettrait de diminuer la survenue d'une néoplasie. Les traitements ciblés synthétiques (tsDMARDs) et biologiques (bDMARDs) sont la deuxième ligne de traitement après le méthotrexate (MTX) (3). Ils ont permis de révolutionner la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Les anti-TNF alpha (TNFi) ont été les premiers à être suspectés d'augmenter l'incidence des cancers dans cette population. L'émergence des autres biothérapies a renforcé cette inquiétude. En effet, ces traitements interférant avec l'immunité pourraient inhiber les stratégies immunitaires protégeant du développement des cancers. Les études randomisées contrôlées de développement de ces médicaments n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer (4,5). Cependant il existe plusieurs biais dans ces études : le suivi court des patients, et l'échantillon non représentatif des patients atteints de PR. Les études de cohortes ou de registres sont donc nécessaires.

De plus, après le diagnostic d'une néoplasie chez un patient atteint de PR, la question de la reprise éventuelle d'un traitement ciblé est fréquente. Existe-t-il une augmentation de la récurrence néoplasique chez les patients initiant de nouveau un traitement ciblé ? Faut-il changer de cible thérapeutique ?

Les recommandations actuelles préconisent de reprendre un traitement par bDMARDs cinq ans après la rémission oncologique, excepté pour le rituximab où une reprise plus précoce peut être envisagée après discussion pluridisciplinaire (3,6,7). Or, devant une population de plus en plus vieillissante et l'augmentation du dépistage des néoplasies, la

question du traitement par bio-médicament chez un patient atteint de PR avec antécédent de cancer est fréquente et déterminante pour limiter l'évolution vers une forme érosive du rhumatisme et améliorer la qualité de vie.

Nous nous sommes intéressés aux patients atteints de PR débutant un traitement par tocilizumab (TCZ) et suivis pendant cinq ans dans le registre français (REGATE). L'objectif principal de notre travail était d'estimer l'incidence des cancers dans cette population. Les objectifs secondaires étaient de mettre en évidence des facteurs de risques de développer un cancer, et de suivre après le diagnostic de cancer la prescription des traitements de fond pour le rhumatisme inflammatoire chronique.

A) Polyarthrite rhumatoïde

I) Définition et épidémiologie

La PR est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Comme beaucoup de maladies auto-immunes, il s'agit d'une affection multifactorielle (environnementale, génétique et hormonale). Elle est caractérisée par une inflammation chronique systémique et locale qui peut être responsable de destructions articulaires qui font la sévérité de la maladie.

En France, la prévalence est estimée entre 0,3 et 1%, et l'incidence varie de 7,6 à 8,8/100 000 en fonction des critères diagnostiques utilisés (8).

Elle touche plus fréquemment les personnes entre 40 et 60 ans, et plus souvent les femmes (sexe ratio de 4) (9).

II) Diagnostic

Le diagnostic de PR est posé grâce à un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Les signes cliniques évocateurs sont plusieurs articulations gonflées (notamment métacarpo-phalangienne et métatarso-phalangienne) pouvant être associées à une douleur à la pression transverse, avec une raideur matinale de plus de 30 minutes, des réveils nocturnes et une durée d'évolution de plus de 6 semaines. Sur le plan para-clinique, les éléments orientant vers une PR sont un syndrome inflammatoire biologique, un bilan auto-immun positif par facteur rhumatoïde (FR) et/ou anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) et la présence de lésions radiographiques, notamment avec notamment des érosions.

Actuellement, les critères de classification américano-européens de 2010 sont les plus utilisés pour le diagnostic de PR difficile (**annexe 1**).

III) Evolution et pronostic

La PR évolue par poussée, avec une extension et une aggravation des lésions articulaires. L'atteinte articulaire détermine le pronostic fonctionnel avec un impact sur la qualité de vie.

Les atteintes extra-articulaires (rénale, nodules rhumatoïdes, cardiaque, vascularite, hématologique, pulmonaire) peuvent apparaître au cours de l'évolution, aggraver le pronostic fonctionnel et surtout augmenter le risque de morbi-mortalité chez ces patients.

La mortalité est liée en partie à l'inflammation chronique ayant pour conséquence notamment l'augmentation des risques cardio-vasculaires, des infections et de l'ostéoporose.

IV) Prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

1 Objectifs

Nous distinguons dans la stratégie thérapeutique de la PR les traitements des crises, notamment par corticoïdes (d'action rapide, maintenus sur une courte période à la posologie la plus faible) et les traitements de fond ciblant la rémission de la maladie.

La prise en charge de la PR est régulièrement actualisée par les sociétés savantes. En France, la dernière version date de 2019, élaborée par la Société Française de Rhumatologie (3).

L'initiation du traitement de fond dans les trois mois du diagnostic de la PR est un élément important de la stratégie thérapeutique. La précocité de la prise en charge permet un meilleur pronostic clinique (obtention de la rémission, réponse au traitement, retentissement fonctionnel), mais aussi radiologique (limitation de la progression structurale et la prévention de l'apparition des érosions). Les recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 introduisent la notion de «fenêtre d'opportunité thérapeutique» (10).

L'objectif du traitement est d'atteindre et de maintenir la rémission clinique (absence de signes et de symptômes d'activité inflammatoire significative sur au moins 6 mois) ou au minimum la faible activité dans les 3 à 6 mois de l'initiation. C'est ce qu'on appelle le « treat to target » ou stratégie par objectif. Le « Disease Activity Score 28 » (DAS28)

(11,12) ou le « Simplified Disease Activity Index » (SDAI), le « Clinical Disease Activity Index » (SDAI) (13) sont des critères composites validés permettant de mesurer l'activité de la maladie (**annexe 2**). Il existe des seuils pour ces scores qui permettent de définir la rémission. Des critères américano-européens ont également été élaborés pour définir la rémission boléenne définie par au minimum une articulation douloureuse, au minimum une articulation gonflée, l'absence de syndrome inflammatoire biologique (CRP \leq 1 mg/dL) et une EVA patient inférieure à 10. Cette prise en charge vise à permettre au patient d'avoir la meilleure qualité de vie en prévenant les atteintes structurales et les comorbidités ainsi qu'en maintenant une vie sociale et professionnelle le plus proche de la normale. L'évaluation du retentissement fonctionnel peut se faire par le score « Health Assessment Questionnaire » (HAQ).

Le suivi rapproché ou « tight control » (tous les 1 à 3 mois tant que la maladie est active, puis tous les 6 mois) permet d'atteindre rapidement et de maintenir ces objectifs en adaptant la prise en charge thérapeutique.

2 Traitements de fond synthétiques

Les traitements synthétiques (csDMARD) sont les traitements de fond de première ligne. Ce sont des immunomodulateurs. Le MTX, anti-métabolite analogue de l'acide folique, est celui à privilégier en première intention. En cas de contre-indication ou d'intolérance au MTX, les autres csDMARDs (léflunomide (LEF), sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ)) peuvent être utilisés. Des associations de csDMARDs sont parfois proposées. (**annexe 3**).

3 Traitements de fond ciblés

Le traitement de fond est intensifié par les thérapies ciblées en cas de mauvaise réponse aux traitements de première ligne (échec des csDMARDs incluant le MTX, persistance d'une activité de la maladie modérée à forte malgré les csDMARDs avec niveau élevé de VS et CRP et/ou nombre d'articulations gonflées élevé) ou la présence de facteurs de mauvais pronostic (fort taux anticorps \geq 3N, érosions radiographiques précoces).

Il existe deux types de traitements ciblés : biologique et synthétique ciblée. Elles ont été élaborées à partir du génie génétique et modulent les protéines de l'inflammation. Les traitements biologiques (bDMARDs) comprennent les anti-TNF alpha (adalinumab, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab), inhibiteur de l'interleukine 6 (tocilizumab et sarilumab), abatacept, inhibiteur de l'anti-IL1 (anakinra) et inhibiteur de CD-20 (rituximab). Les traitements de fonds ciblés synthétiques, comprennent les inhibiteurs de JAK (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib et filgotinib).

Les thérapeutiques ciblées doivent être utilisées si possible en association au MTX (meilleure efficacité clinique et radiographique) (**annexe 3**).

4 Inhibiteur de l'interleukine 6 : le tocilizumab

Parmi les traitements par bDMARDs, le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL6. La posologie est de 8 mg/kg en perfusion intra-veineuse (IV), toutes les 4 semaines. Il existe également une forme sous cutanée à 162 mg hebdomadaire.

a) Mécanisme d'action

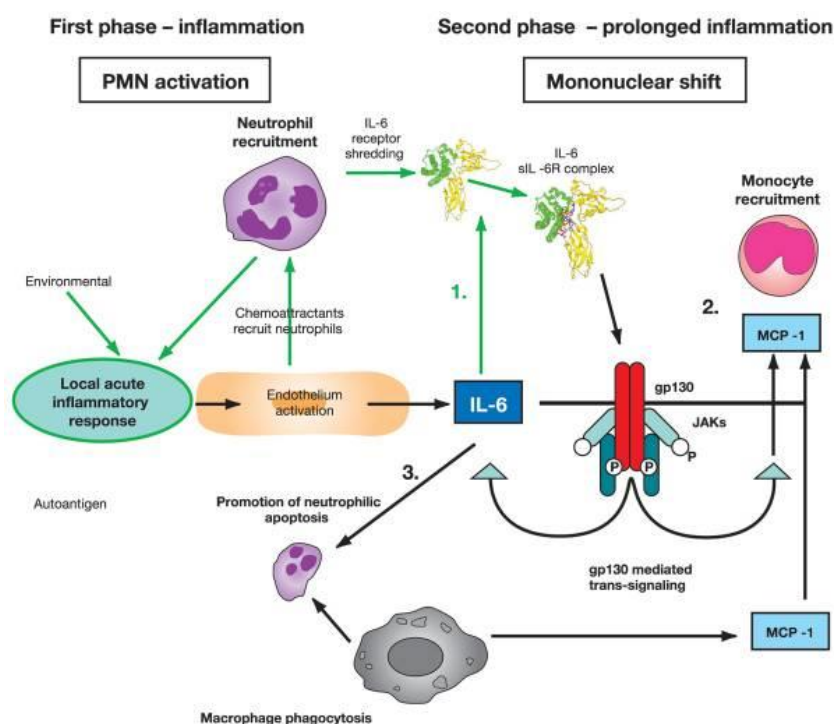
L'interleukine 6 (IL-6) joue un rôle central dans la phase aiguë de l'inflammation (**figure 1**). Elle est produite pas un grand nombre de cellules du système immunitaire (notamment les lymphocytes T et B, et les macrophages), mais aussi par les cellules environnantes (mésangiales, fibroblastes). Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) est exprimé majoritairement sur les hépatocytes, mégacaryocytes, et certaines populations de leucocytes (14). L'IL-6 se lie à son récepteur membranaire ou soluble, et entraîne la dimérisation et phosphorylation de la glycoprotéine gp130, activant des récepteurs de protéines kinases (JAK1, JAK2, Tyk2). En se liant à son récepteur, l'IL-6 déclenche une cascade d'activation génique induisant la production de protéines de l'inflammation aiguë par le foie (CRP, fibrinogène entre autre), la prolifération et différenciation de lymphocytes T, macrophages et neutrophiles, et la production d'IL-8 par les cellules endothéliales (15).

L'inflammation en phase aiguë, est nécessaire dans certaines circonstances, notamment pour lutter contre des agressions extérieures (infections par exemple). Cependant, lorsqu'elle est chronique, elle devient délétère pour certains tissus, comme dans le cadre de la PR où la destruction ostéo-articulaire est secondaire à la prolifération de la

synoviale, et à l'accumulation des cytokines pro-inflammatoires. Dans la PR, l'IL6 joue un rôle central dans la destruction articulaire, puisqu'elle va entraîner la production de facteur de croissance participant à la prolifération de la synoviale, et des métalloprotéinases, cathepsines et collagénases responsables de la dégradation du cartilage articulaire.

Ainsi, le TCZ en se liant de façon spécifique sur le récepteur soluble et membranaire de l'IL-6, va inhiber la transmission du signal intracellulaire médié par ses récepteurs.

Figure 1 : illustration du rôle de l'interleukine 6 dans le passage de l'inflammation aiguë à chronique (15).



Stade 1 : après une première réponse aiguë d'inflammation, l'interleukine 6 peut se lier à son récepteur. Stade 2 : par la trans-signalisation membranaire sur les cellules endothéliales, entre protéine gp130 et le complexe IL6 / récepteur IL6, recrutement des monocytes. Stade 3 : la concentration prolongée de l'IL6 entraîne l'apoptose des neutrophiles, l'activation de la phagocytose et l'accumulation des cellules mononucléées sur le site lésionnel.

b) Efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde

Dans les études randomisées contrôlées chez les patients atteints de PR active malgré un traitement par MTX (OPTION (16)) ou autre csDMARD (TOWARD (17)), ou échec d'un anti-TNF alpha (RADIATE (18)), ou naïfs de traitements de fond (AMBITION et FUNCTION (19)), le tocilizumab a induit une rémission clinique (DAS 28 <2,6) pour au moins 30 % des patients PR à la 24^{ème} semaine, et plus de 40% après la 52^{ème} semaine.

Ainsi, le tocilizumab, est indiqué chez les patients atteints de PR active après une intolérance ou un échec d'un traitement de fond conventionnel. L'association au MTX est préconisée, sauf en cas d'intolérance.

c) Effets indésirables et tolérance

Les études précédemment citées et leur extension ont permis d'étudier 3 685 patients-années (PA). Les effets indésirables fréquents, survenus chez plus de 5% des patients étaient : infections respiratoires des voies supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension, et augmentation des ALAT.

Le taux des infections sévères était de 4,7 évènements pour 100 PA (pneumopathies, cellulite, zona, gastro-entérite, diverticulite, septicémie, arthrite bactérienne). Ces infections pouvaient être sous estimées, ou avoir un retard diagnostique puisque la protéine C-réactive (CRP) était rarement augmentée.

Dans le cadre du registre français REGATE ayant suivi 1496 patients, les données n'ont pas mis en évidence de nouveaux évènements indésirables, et l'incidence des infections sévères était de 5,2 pour 100 PA.

Les administrations du TCZ sont bien tolérées. Dans la cohorte REGATE, huit réactions à la perfusion ont été déclarées qui ont entraîné un arrêt définitif du TCZ (0,7/100 personne-année).

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent. Depuis vingt ans, les bDMARDs ont révolutionné la prise en charge, tant sur le plan fonctionnel, que sur le plan des complications, limitant ainsi le handicap et améliorant la morbi-mortalité des patients. Le TCZ est un bDMARD qui cible l'IL-6 qui a démontré son efficacité dans la PR

B)Cancers

I) Épidémiologie des cancers en France (1)

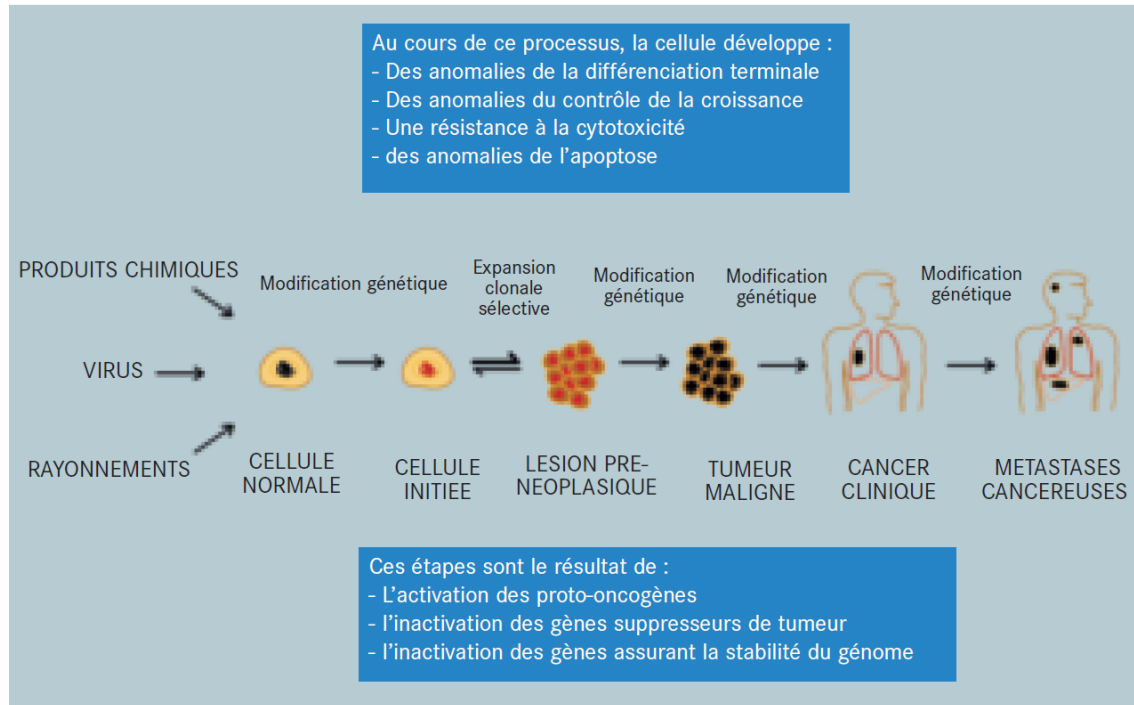
On estime à 382 000 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2018 en France métropolitaine dont 204 600 hommes, soit 54% (majoritairement cancer de la prostate, puis cancers colorectaux et poumons) et 177 400 femmes, soit 46% (cancer du sein, puis cancer colorectaux et poumons). Dans le monde, les taux d'incidences standardisés sont respectivement de 330/100 000 PA (personnes-années) et 274/100 000 PA. Le rapport hommes/femmes est de 1,2.

Entre 2010 et 2018 en France, le taux d'incidence de cancer chez la femme a augmenté de 0,7%, et est expliqué par l'augmentation du nombre de cancer du sein, mais surtout du poumon. Alors que chez l'homme, cette incidence a diminué de 1,4 %.

II) Physiopathologie : la cancérogénèse et tumorigenèse

La cancérogénèse est un processus multi-étape conduisant d'une lésion bénigne vers une tumeur maligne (**figure 2**). La tumorigenèse comprends plusieurs étapes : l'initiation (ce sont les lésions aux cellules exposées aux agents chimiques ou bactériens), puis à la division des cellules modifiant leur potentiel de croissance, et enfin la progression (cycles de réplication cellulaire permettant à la cellule d'avoir une croissance autonome et cancéreuse).

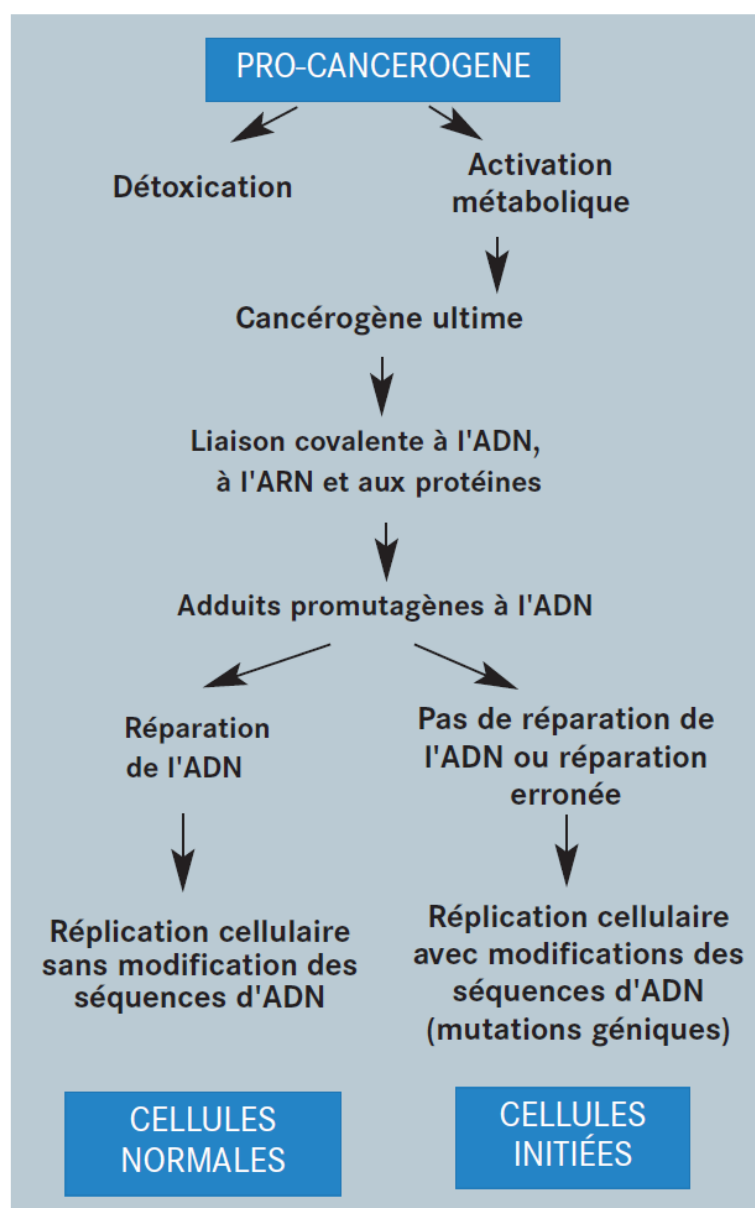
Figure 2 : La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant de nombreux évènements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, et les gènes anti-métastases (20).



Des agents chimiques, virus ou rayonnements appelés cancérogènes vont léser l'ADN (acide désoxyribonucléique) des cellules, et entraîner des mutations ou des réarrangements de l'ADN qui se manifestent par des aberrations chromosomiques. Les lésions peuvent être réalisées par des processus naturels comme la production d'espèces oxygénées réactives, ou la désamination spontanée de la 5-méthylcystosine présente dans l'ADN, ou par mutation génétique héréditaires (21). Ces mutations génétiques sur des sites spécifiques vont activer des oncogènes (par exemple, RAS, ERBB2, BCL2) et inactiver des gènes suppresseurs de tumeur (par exemple, gène p53, APC) (22). Un oncogène est un gène dont la fonction est activée dans le cancer. Les oncogènes stimulent la prolifération cellulaire et peuvent être surexprimés par amplification génique (par exemple, MYC). Les gènes suppresseurs de tumeurs sont un système de défense des cellules permettant de réparer l'ADN, inhiber la division cellulaire ou au contraire stimuler l'apoptose en cas d'anomalie détectée afin d'éviter l'émergence de cellules cancéreuses (**figure 3**).

La combinaison de l'activation d'oncogènes et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs vont régir l'évolution du cancer : prolifération de cellules autonomes, augmentation de la capacité à acquérir des modifications génétiques dues à une dérégulation de la réparation de l'ADN, capacité de croissance dans des conditions hostiles par diminution de l'apoptose, capacité d'invasion locale des tissus et de formation de métastases à distance, capacité d'activer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Figure 3 : Etapes critiques du processus d'initiation induit par des produits chimiques génotoxiques (20).



La prolifération des cellules lésées va être stimulée par des agents chimiques appelés promoteurs, non génotoxique (exemple : tabac, acides gras saturés) (23).

De plus, l'incidence des cancers augmente de façon exponentielle à partir de la moitié de la vie (24). Les cellules normales ne se divisent pas indéfiniment en raison de la sénescence, et deviennent résistante à l'apoptose. La sénescence peut être un mécanisme anti-cancéreux en limitant l'accumulation de mutations. Cependant, lorsque des cellules sont exposées à des agents cancérigènes en culture, elles peuvent ne pas rentrer en sénescence et se diviser indéfiniment (25).

L'étape qui différencie une tumeur bénigne d'une tumeur maligne, est la migration dans les autres tissus, via le système lymphatique et sanguin ; c'est le processus métastatique. Plusieurs évènements conduisent aux métastases cancéreuses et sont liés à des mutations : modifications de l'adhérence des cellules entre elles et avec la matrice, altération de la forme cellulaire, motilité, invasion des tissus normaux voisins, envahissement des canaux sanguins et lymphatiques, dissémination et colonisation des sites secondaires.

La connaissance et la prise en charge des facteurs conduisant à des mutations favorisant l'émergence de cellules cancéreuses est une des étapes dans la prévention des cancers, mais aussi dans l'émergence de nouveaux traitements.

III) Facteurs de risques identifiés des cancers (1)

1 Facteurs de risque non modifiables

a) L'âge

Le principal facteur favorisant de cancer est l'âge. En effet, il existe une accumulation d'anomalies génétiques et de mutations. En France, la moyenne d'âge à la découverte d'un cancer est de 67 ans chez la femme et 68 ans chez l'homme.

b) Susceptibilité génétique

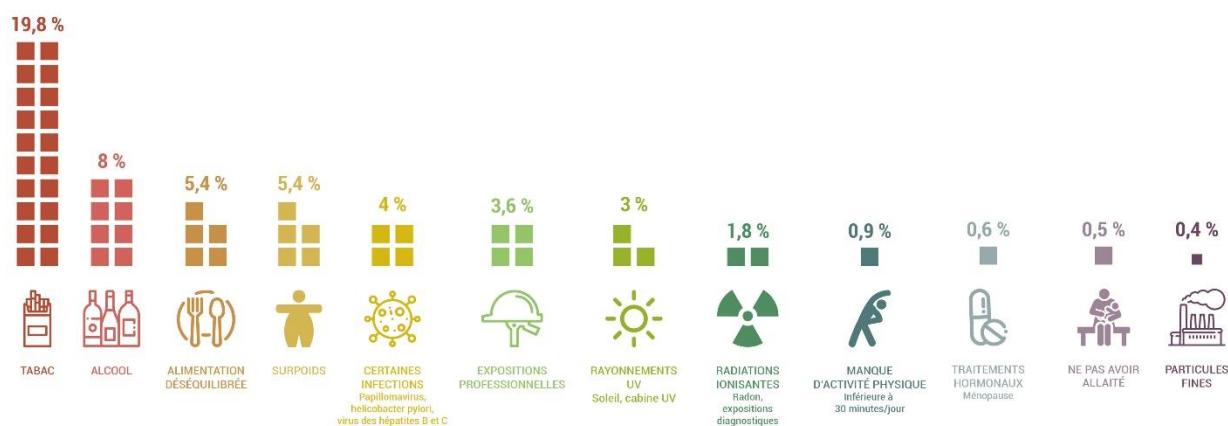
Une anomalie génétique peut être transmise à la descendance et augmenter le risque de cancer. Environ 5% des cancers sont dus à des prédispositions génétiques familiales. Il

existe plus de 80 gènes identifiés (BRCA1 et 2 pour les cancers du sein et de l’ovaire, EGFR pour des cancers pulmonaires par exemple).

2 Facteurs environnementaux

Environ 40 % des cancers, soit 142 000 cas par an en France, peuvent être prévenus par des changements de comportements et de mode de vie (**figure 4**).

Figure 4 : proportions de cancers liés aux principaux facteurs de risques (1)



a) Tabac

Plus de 66 000 cas de cancers sont attribuables à la consommation de tabac en France en 2015, soit 28% des nouveaux cancers chez l’homme, 8% chez la femme. Le tabac serait à l’origine de 30% des décès par cancer chaque année (26). Il s’agit du premier facteur de risque de cancers évitable en France. La fumée de tabac contient 7000 substances chimiques, dont 70 cancérogènes. Le tabac est la cause directe ou un facteur favorisant pour 17 localisations de cancers. Si le cancer du poumon est connu pour être associé au tabac (89% pour les hommes et 65% pour les femmes), il est aussi un facteur de risque pour de nombreux autres cancers, avec des fractions attribuables variables (cavité nasale, bouche, pharynx, larynx, œsophage, vessie, foie, rein, pancréas, estomac, leucémie, côlon, ovaire, col de l’utérus, sein) (1).

b) Alcool

En 2015 en France, 41 000 décès sont attribuables à l'alcool. Les cancers occupent la première place (16 000 décès), suivi des causes cardio-vasculaires (10 000 décès). La consommation d'alcool augmente le risque de cancer du foie, du sein (dès un verre par jour pour ce dernier), des voies aéro-digestives supérieures, colo-rectal, estomac.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés. L'éthanol est le principal métabolite le plus toxique de l'alcool, en perturbant la synthèse et la réparation de l'ADN, en favorisant le stress oxydatif des cellules, et en servant de solvant dans la pénétration intracellulaire de substances cancérigènes alimentaires ou environnementales (27).

L'association de la consommation de tabac à celle de l'alcool augmente les risques de nombreux cancers (voies aéro-digestives supérieures)

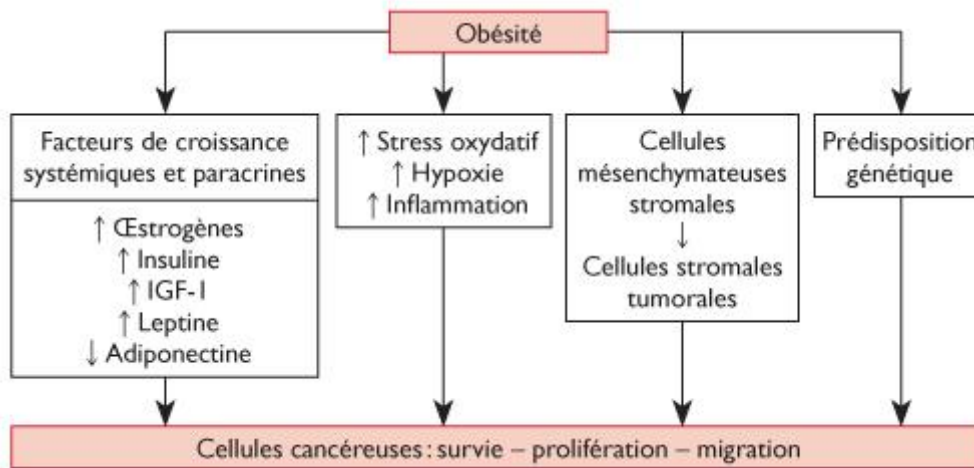
c) Alimentation, obésité et activité sportive

En France en 2015, le centre international de recherche sur le cancer (Circ) montrent que 5,4% des cancers évitables sont attribuables à une alimentation déséquilibrée, 5,4% à la surcharge pondérale (surpoids/obésité) et 0,9% à une activité physique insuffisante (28).

L'alimentation équilibrée permettrait de diminuer le risque de développer un cancer, et l'alimentation déséquilibrée (viande rouge, charcuterie, excès de sucre), serait à l'origine de 19 000 cas de cancer par an en France.

L'obésité est surtout un facteur de risque de cancer du sein (du fait des aromatasés présentes dans le tissu adipeux, augmentant le taux d'œstrogène) (**figure 5**), mais aussi de l'adénocarcinome de l'œsophage, cancer du côlon, du pancréas, et rénal notamment (29).

Figure 5 : physiopathologie entre obésité et cancer du sein (30)



d) Autres facteurs de risques

Parmi les autres facteurs de risques de cancer, les infections virales seraient à l'origine de 4% des cancers par an : virus de l'hépatite B et C, papillomavirus humains (HPV). Mais cette proportion est en cours de diminution du fait de la vaccination, et de l'avancée des traitements médicaux dans l'éradication des hépatites virales.

Les expositions professionnelles (amiante, particules de bois notamment), radiations ionisantes et UV représentent également une partie des facteurs de risques.

IV) Dépistage et prévention des cancers

Dans la population générale, plusieurs dépistages pour les cancers et les lésions précancéreuses sont disponibles et recommandés, permettant une prise en charge active précoce, et améliorant le pronostic. Le dépistage du cancer colo-rectal s'effectue tous les 2 ans chez les hommes et les femmes entre 50 et 74 ans par la recherche de sang dans les selles. Chez les femmes, le dépistage du cancer du sein s'effectue par mammographie (tous les deux ans entre 50 et 74 ans), celui du cancer du col de l'utérus par frottis cervico-utérin (tous les 3 ans entre 25 et 65 ans). La population générale est sensibilisée à effectuer ces tests de dépistages par leur médecin généraliste notamment, et par courrier postal envoyé par la sécurité sociale.

Un dépistage doit être réalisé au cas par cas chez les patients ayant par exemple des facteurs de risques de cancers de la peau, des antécédents familiaux de cancers, ou une intoxication alcool-tabagique (examen ORL notamment).

Afin de limiter l'incidence des cancers, la prévention des facteurs de risques est indispensable. Par exemple, depuis plus de 20 ans, les mesures de lutte anti-tabac font parties des objectifs des plans cancers : interdiction de fumer dans les lieux publique, campagne de publicité et prévention de la nocivité sur les paquets de tabac, augmentation du prix du tabac.

V) Evolution des cancers (1)

En France, le nombre de décès par cancer est estimé à 157 400 en 2018. En termes de mortalité, le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme (22 761 décès en 2018), devant le cancer colorectal (9 209 décès) et le cancer de la prostate (8 115 décès).

Chez la femme, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer (12 146 décès en 2018), devant le cancer du poumon (10 356 décès) et le cancer colorectal (7 908 décès).

Entre 2010 et 2018, la mortalité par cancer a diminuée de 2% chez l'homme et de 0,7% chez la femme. Cette diminution est expliquée par les dépistages permettant de prendre en charge précocement les lésions précancéreuses et les tumeurs, par les progrès thérapeutiques (avec notamment l'émergence des thérapeutiques ciblées), et par la diminution du risque global de mourir d'un cancer (complications liées aux traitements, comorbidités).

La survie à 5 ans varie également selon le type de cancer (par exemple 7% pour le cancer du pancréas contre 98% pour celui de la thyroïde chez la femme), l'âge et les comorbidités du patient.

En 2018, on estime que 3,8 millions de français entre 15 ans et plus en vie, ont eu un cancer. Un des objectifs en santé publique est de permettre la rémission cancéreuse avec un minimum de séquelles permettant notamment la reprise des activités sociales et professionnelles.

VI) Risque de second cancer

Curtis et al. ont décrit à partir de l'étude de neuf registres de 1973 à 2000, un risque de 14% de développer un second cancer chez les patients avec un antécédent de néoplasie tout type confondu (31). Ce risque variant en fonction de l'âge de survenu du cancer : 6 fois plus chez les enfants (< 18 ans), 1,2 à 1,6 fois chez les adultes entre 40 et 59 ans par exemple. Le risque était maximal dans les 5 ans (puis diminuait progressivement) et était de 13,7% de développer un cancer dans les 25 ans suivant la première tumeur.

Les auteurs se sont intéressés aux risques de récurrence en fonction du type de cancer initial qui peut être inexistant pour certains cancers (1,07 pour le cancer du côlon, 1,36 pour le cancer du poumon, 0,98 pour le myélome), mais élevé pour d'autres (2,45 pour les cancers de la cavité buccale, 2,2 pour le lymphome hodgkinien, 1,4 pour le mélanome). Ainsi, la probabilité de récurrence est corrélée à l'arrêt des facteurs de risques (tabac, alcool, surpoids), mais aussi à certaines mutations génétiques (pour le cancer du sein, le taux de récurrence est multiplié par 3,33 si le primitif est apparu avant 40 ans, et est souvent associé à des mutations, et 1,59 entre 40 et 49 ans).

Ces chiffres sont maintenant anciens, et ce taux de récurrence est corrélé aux traitements anti-tumoraux toxiques de cette période. En effet, le taux de récurrence est important chez les enfants, or, depuis quelques années, les traitements utilisés tendent à être moins toxiques au long cours (épargne cortisonique, diminution de la quantité de radiothérapie délivrée et chimiothérapie administrée).

Le dépistage de ces nouveaux cancers est un enjeu de santé publique et rentre dans le cadre d'une prise en charge tertiaire par la poursuite des dépistages.

Le cancer est la première cause de mortalité prématurée en France et est associé à une morbidité importante. Leur prise en charge précoce par les dépistages, et la lutte contre les facteurs de risques est un enjeu de santé publique. Le taux de récurrence de cancers est estimé à 14% tout type de cancer confondu.

C) Cancers dans la polyarthrite rhumatoïde

I) Epidémiologie et facteurs de risques de cancer dans la PR

La méta-analyse de Simon et al. en 2015, a étudié l'incidence des cancers dans la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale (2). Le risque de développer un cancer était augmenté de 10% tout cancer confondu.

Pour les hémopathies, le risque global était multiplié par 2,46 [2,05-2,96] pour le lymphome, de 3,21 [2,42-4,27] pour la maladie de Hodgkin et de 2,26 [1,82-2,81] pour le lymphome non Hodgkinien. L'hypothèse principale est que la stimulation immunologique chronique augmenterait la transformation maligne des cellules du système immunitaire et réduirait le nombre de lymphocytes T-suppresseurs, augmentant ainsi les taux de malignité lymphomateuse chez les patients atteints de PR (32). Baecklund et al, ont montré que l'activité forte de la PR était un facteur de risque de développer un lymphome(33). Leur étude rétrospective s'est servie de données médicales (nombre d'articulation gonflée, VS) représentant l'activité de la PR pendant une longue période de suivi jusqu'au diagnostic d'hémopathie. En extrapolant, ils ont pu estimer qu'une activité de la PR avec un DAS 28 > 5,7 pendant une longue période, représenterait un facteur de risque de développer un lymphome.

Les patients atteints de PR ont un risque multiplié par 1,64 [1,51-1,79] de développer un cancer du poumon par rapport à la population générale (2). Le tabac est un facteur de risque de développer un cancer du poumon et de développer une PR chez des populations prédisposées, en induisant la production d'anticorps anti-CCP (34). De plus, l'inflammation pulmonaire chronique due au rhumatisme pourrait expliquer cette augmentation de cancer du poumon. Cependant, Simon et al. n'ont pas pu ajuster le risque de cancer du poumon en fonction du tabagisme, ce qui pouvait représenter un potentiel biais de confusion. Ainsi, l'hypothèse a été émise selon laquelle la fréquence importante des cancers pleuro-pulmonaires et des hémopathies dans cette population serait liée en partie à l'activité de la maladie rhumatologique (32).

Il n'existe pas d'augmentation du taux d'incidence de cancer colo-rectal chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale (ratio d'incidence standardisé (SIR) 0,78 [0,71-0,86]) (2). L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens importante

dans cette population, pourrait expliquer ce résultat, puisqu'ils protégeraient des cancers colo-rectaux (32).

Pour le cancer du sein, le risque était de 0,86 [0,73–1,01], soit l'absence d'augmentation (2). Ce résultat est difficile à expliquer, mais il est possible que les études n'aient pas pu être appariées sur des facteurs de risques (facteurs confondants) par manque de données (comme le tabac, l'obésité, les grossesses). De plus, tout comme dans le cancer colo-rectal, l'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens a été suspectée de diminuer l'incidence du cancer du sein (35). Concernant les autres types de cancer, le risque du cancer du col de l'utérus était de 0,87 [0,72–1,05], et enfin celui de la prostate de 1,15 [0,98–1,34]), soit l'absence d'augmentation significative (2).

En revanche, le risque de mélanome était augmenté avec un risque relatif de 1,23 [1,01–1,49]. Mais, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% est proche de 1, pouvant faire suspecter l'absence d'augmentation significative de risque de mélanome chez les patients atteints de PR par rapport à la population générale.

Malheureusement, les auteurs de cette méta-analyse ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités soit par des bDMARDs ou csDMARDs. Dans une étude complémentaire, Love et al. ont analysé ces résultats, et ont conclu que les deux études incluant des patients traités par anti-TNF alpha, représentaient seulement 2,2% des effectifs pour tous les types de cancers, et 2,9% dans le sous-groupe des lymphomes (32). Ainsi, il semblerait que ces faibles effectifs représenteraient un biais mineur. Ils n'ont pas non plus ajusté leurs résultats sur des facteurs de risques connus de néoplasie, représentant des biais de confusion, par manque de données. Malgré cela, les résultats étaient homogènes, et il semblerait que l'hypothèse la plus pertinente ait été que l'activité du rhumatisme soit le principal facteur augmentant le risque de cancer, notamment pour les lymphomes.

Concernant les cancers de la peau hors-mélanome (NMSC), nous ne disposons pas de données dans l'étude de Simon et al. Plusieurs études de cohortes ont retrouvé une augmentation du risque de NMSC entre 20 et 70% (étude danoise avec un risque relatif (RR) à 1,3 [1,1-1,4] (36), une cohorte américaine avec un HR à 1,19 ; p=0,042, (37), et une étude suédoise avec un SIR à 1,66 [1,50 to 1,84]) (38)).

Le risque ne semblerait pas augmenter de façon significative pour les cancers du sein, colo-rectal et du col de l'utérus chez les patients avec une PR par rapport à la population générale. Le suivi rapproché des patients faciliterait le dépistage de ces cancers, notamment avec les filières de dépistage des comorbidités proposées dans de nombreux services de rhumatologie en France (39).

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont un risque augmenté de 10% de développer un cancer par rapport à la population générale. Dans les analyses en sous-groupe, il existe surtout une augmentation d'incidence pour les lymphomes, les cancers du poumon et cancers de la peau hors-mélanome. Le principal facteur de risque est l'activité du rhumatisme. Pour les autres cancers, le taux d'incidence ne semble pas augmenté, sauf pour les cancers cutanés où il pourrait exister une augmentation du risque.

II) Impact des traitements de fond sur les cancers dans la PR chez les patients sans antécédent de cancer

1 Traitements synthétiques

a) csDMARDs

Dans la cohorte suédoise ARTIS (Anti-Rheumatic Therapy in Sweden) les auteurs ont retrouvé un risque de cancers solides et d'hémopathies augmenté par rapport à la population générale avec un Hazard Ratio (HR) à 1,11 [1,01-1,22] (40). Mais cette augmentation était surtout retrouvée pour les hémopathies (HR 1,56 ; [1,13-2,16]) et pour les cancers de la peau hors mélanome (HR 1,48 ; [1,03-2,13]), alors qu'il n'y avait pas d'augmentation de risque pour les cancers solides (HR 1,08 ; [0,97-1,19]).

Dans l'étude du registre anglais BSRBR (British Society for Rheumatology Biologics Register), Mercer et al. retrouvaient un risque de 28% de cancers chez les patients traités exclusivement par csDMARDs (182 cancers parmi 3771 patients) par rapport à la population générale (RIS 1,28 [1,10-1,48]) (41). Le risque était augmenté pour tous les types de cancer, sauf pour ceux de la prostate et du sein. La plupart des patients étaient traités en monothérapie par MTX (55%), et parmi ceux traités par bithérapie, 85% avaient du MTX. En analyse multivariée, le tabagisme, la durée du rhumatisme inférieure à 3 ans, et l'exposition au moins à un immuno-suppresseur parmi l'azathioprine, cyclosporine, et cyclophosphamide étaient associés significativement à un risque de cancer. Ces résultats comportent plusieurs biais : une population contrôle non adaptée puisqu'il s'agissait de la population générale, or les patients atteints de PR ont une incidence augmentée de cancer. Il existait également un biais de sélection sur le dépistage des cancers (augmentation du risque de cancer chez les patients avec durée du rhumatisme plus précoce du fait d'un dépistage des néoplasies plus fréquent), malades plus sévères (activité du rhumatisme plus élevée) utilisant les csDMARDs comme l'azathioprine, cyclosporine, et cyclophosphamide.

Des études ont montré que l'exposition à l'azathioprine était un facteur de risque de développer un cancer cutané (hors mélanome) (HR 5,9 [2,1-16,4]) (42), et les hémopathies lymphoïdes (HR 5,28 [2,01-13,9]) chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (43), mais aussi chez les patients atteints de PR (44). Cependant, l'azathioprine est peu utilisée chez les patients atteints de PR puisque non recommandé..

b) Méthotrexate

Le mécanisme principal du MTX est une action sur l'acide folique en inhibant la dihydrofolate réductase, bloquant la synthèse de purines, indispensable à la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et de l'ADN. Mais c'est également un puissant anti-inflammatoire en permettant la libération d'adénosine après avoir inhibé la 5-aminoimidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase (45). En dehors de son utilisation dans les rhumatismes inflammatoires, le MTX est aussi indiqué dans le traitement de néoplasie à plus forte doses (intra-veineuse, intra-musculaire ou intrathécale de 15 à 50 mg/m² à 1 à 12 g/m²) : cancer de l'ovaire, vessie, sein, broncho-pulmonaires à petites cellules, oto-rhino-laryngologiques, leucémie aiguë lymphoblastique, lymphome non hodgkiniens, ostéosarcome notamment.

Pendant plusieurs années, un lien entre le MTX et le développement de lymphome (notamment B à grandes cellules) a été suspecté devant l'association du virus Epstein Barr (EBV) et ces cancers, probablement en lien avec la diminution de la surveillance immunitaire induite par le MTX et la persistance de lymphocytes infectés par l'EBV. Une régression du cancer était observée à l'arrêt du MTX dans la plupart des cas, et des rechutes étaient possibles (46,47). Il semblerait que ces lymphomes soient plus fréquents chez les japonais (48,49). Mais des études récentes montrent que l'augmentation de l'incidence de ces cancers, serait liée à l'activité de la maladie, et la stimulation de l'immunité secondaire à la PR, et non à la dose de MTX (50,51). De plus, le MTX en diminuant l'activité du rhumatisme, aurait plutôt une tendance à diminuer le risque de cancer, et de ce fait la balance bénéfice risque serait plutôt en faveur de l'utilisation du médicament.

Concernant les cancers de la peau chez les patients traités par MTX, la cohorte australienne est la seule à montrer une augmentation significative des mélanomes (RIS 3,0 [1,2-6,2]) (52). Mercer et al. ont réalisé une étude collaborative de 11 registres européens montrant l'absence d'augmentation significative des mélanomes invasifs chez les patients naïfs de traitement ciblé, le plus souvent traités par MTX, par rapport à la population générale (RIS 1,1 [0,9-1,4]) (53). Concernant les cancers de la peau hors mélanome, le MTX ne serait pas associé une augmentation de leur incidence (HR 1,15 [0,8-1,64]) (37).

Actuellement, il existe peu de données sur le risque de cancer chez les patients traités par MTX en raison de la difficulté à réaliser des études avec une population contrôle traitée par un autre traitement de fond synthétiques et l'utilisation fréquente d'un traitement biologique ou synthétique associé au MTX (54). Les études actuelles ont en effet le biais d'être comparées à la population générale ou à des patients atteints de PR avec un faible niveau d'activité. Les données actuelles dans la MICI (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) montre l'absence d'augmentation de risque de néoplasie chez les patients exposé au MTX (55).

Les données actuelles sur l'utilisation des csDMARDs sont rassurantes, et ne montreraient pas d'augmentation du risque de cancer chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

2 bDMARDs et tsDMARDs

Interférant avec le système immunitaire, les traitements de fond ciblés ont été suspectés initialement d'augmenter le risque de cancer.

a) *Physiopathologie : rôle dans la cancérogénèse*

- **Le TNF (*tumor necrosis factor*) α** est une cytokine centrale de l'inflammation, contenu dans de nombreux tissus et cellules (leucocytes, endothélium) ayant notamment un effet pro-inflammatoire en stimulant les interleukines 1 et 6, un effet anti-infectieux en stimulant les leucocytes et la production de cellules anti-inflammatoires par le foie (56). Cependant, de nombreuses études ont montré le rôle de cette cytokine dans l'homéostasie des cancers. En effet, le TNF α et son récepteur sont retrouvés sur les cellules malignes et dans le stroma, jouant un rôle de médiateur entre les cellules cancéreuses et leur environnement (prolifération, envahissement cellulaire, angiogénèse) (57–59). En réalité, l'inflammation autour des tumeurs permettrait de mettre en place des changements oncogéniques importants. Le TNF α est donc à la fois immunomodulateur et oncogène. C'est pourquoi, les inhibiteurs du TNF α (TNFi) utilisés dans le traitement de la PR ont été suspectés d'augmenter le risque de développer un cancer.

- Nous avons établi précédemment que **l'IL-6** joue un rôle central dans la phase aiguë de l'inflammation. IL-6 a également un effet pro-tumoral en inhibant l'apoptose, la prolifération des cellules cancéreuses et leur migration en stimulant l'adhésion cellulaire et l'angiogénèse (60). En effet, plusieurs études *in vitro* sur des lignées cellulaires et *in vivo* dans des modèles animaux (gènes codant pour IL-6 inactivé ou traités par des dominants négatifs de l'IL-6) ont montré cet effet pro-tumoral. De plus, l'IL-6 pourrait également faciliter le phénomène de chimiorésistance. Dans la plupart des 189 études consacrées à l'étude du taux d'IL-6 sérique et tissulaire dans de nombreux cancers, la plupart ont montré une élévation de son taux par rapport aux populations contrôles (61). Cependant aucun lien de causalité n'a encore été démontré entre le taux d'IL-6 et la survenue d'un cancer.

Ainsi, les anti-IL-6 comme le tocilizumab, pourrait avoir un rôle anti-tumoral. Les anti-IL-6 ont été développés en pathologie cancéreuses. Klein et al. publie en 1991, l'un des premiers essais chez les patients atteints de leucémies résistantes à la chimiothérapie, traités par anti-IL6, elsilimomab (BE-8) (62). Ils montrent une diminution de la croissance tumorale, monitorée notamment par une normalisation du taux de protéine-C-réactive (CRP) dès le deuxième jour. Malheureusement, à l'arrêt du traitement, les auteurs ont constaté une reprise de l'activité tumorale secondaire à la demi vie courte du médicament, et au relargage dans la circulation de l'IL-6.

Certaines études montrent l'absence d'efficacité des antagonistes IL-6 dans le traitements des cancers, du fait d'une immunisation des cellules cancéreuses, et la production de clones insensibles à ces thérapeutiques (63).

Depuis, de nombreux travaux in vivo et in vitro sont en cours sur l'utilisation d'un antagoniste de l'IL-6 dans la prise en charge des cancers (64) : cancer solides (65–68), myélome multiple (69) notamment, et en association aux inhibiteurs du checkpoints pour améliorer la tolérance immunitaire et leur efficacité (70).

- Le rituximab (RTX) est **un anticorps monoclonal inhibant le récepteur CD20** contenu à la surface des lymphocytes B. L'immunité humorale pourrait jouer, tout comme l'immunité innée (macrophages, macrophages, polynucléaires neutrophiles), un rôle dans la cancérogénèse en favorisant un état inflammatoire chronique par dépôt tissulaire d'anticorps anti-tumoraux, et ainsi favoriser la progression tumorale, ainsi que les métastases par néo-angiogénèse (71). Ainsi, un traitement diminuant le taux de lymphocytes B pourrait avoir un effet protecteur en limitant la progression tumorale. Le rituximab a été initialement utilisé dans le traitement des lymphomes, et les études chez ces patients n'ont pas montré d'augmentation du risque de cancer solide (72).

- **L'abatacept (ABA) ou CTLA4-Ig**, en inhibant les voies de co-stimulation entre les cellules présentatrices d'antigène et les lymphocytes T, intervient également dans l'immunité humorale.

▪ Les **Janus Kinases (JAK)** appartiennent à la famille des enzymes appelées kinases, qui en se liant à des récepteurs transmembranaires, font partie des voies de signalisations intracellulaires, permettant d'activer des facteurs de la transcription. Les inhibiteurs des JAK (JAKi) bloquent la voie de signalisation intracellulaire de toute une série de cytokines pro-inflammatoires, notamment celles impliquées dans la pathogenèse de la PR, du fait de leur action immunomodulatrice (dont IL-6, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23, l'interféron- γ) (73). Kim et al. ont montré que l'activation de la voie de signalisation JAK/STAT induirait une prolifération des cellules tumorales, et favoriserait notamment les métastases (74). Une étude récente dans le cancer du sein montre que l'inhibition de JAK2 diminuerait le nombre de cellules tumorales et leur progression, ouvrant la possibilité de traitements anti-cancéreux ciblant cette voie de signalisation (75).

b) Impact des traitements de fond ciblés dans le développement de cancer

Nous avons maintenant, les données nécessaires de suivi de cohortes et d'essais randomisés pour répondre à l'interrogation sur la responsabilité éventuelle des bDMARDs dans la survenue de cancer.

(i) Risque global sous traitement de fond ciblé

Plusieurs méta-analyses ont démontré l'absence de risque de cancer (solide et hémopathie) chez les patients avec une PR pris en charge par bDMARDs par rapport au placebo ou csDMARDs (5,76,77).

Maneiro et al. ont réalisé une méta-analyse sur le risque de cancer chez les patients traités par traitement de fond ciblé par rapport aux patients témoins (traités par placebo ou par csDMARDs) qui ne montrait pas d'augmentation de cancer dans les 44 études randomisées (24 042 patients), et les études d'extension (43 études, avec une exposition cumulée de 78 223,4 patients années) (**figure 4 et tableau 1**) (5). Les études par sous types de cancer ont montré une absence d'augmentation de risque. Ce risque peut être sous-estimé dans les études randomisées, puisque le suivi des patients est limité dans le temps (minimum de 12 semaines pour être inclus dans cette méta-analyse), limitant la survenue d'évènement rare comme les cancers. De plus, les critères d'inclusion, dans les

essais randomisés, excluent les patients avec de nombreuses comorbidités et ceux qui ont le plus de risque de développer des cancers.

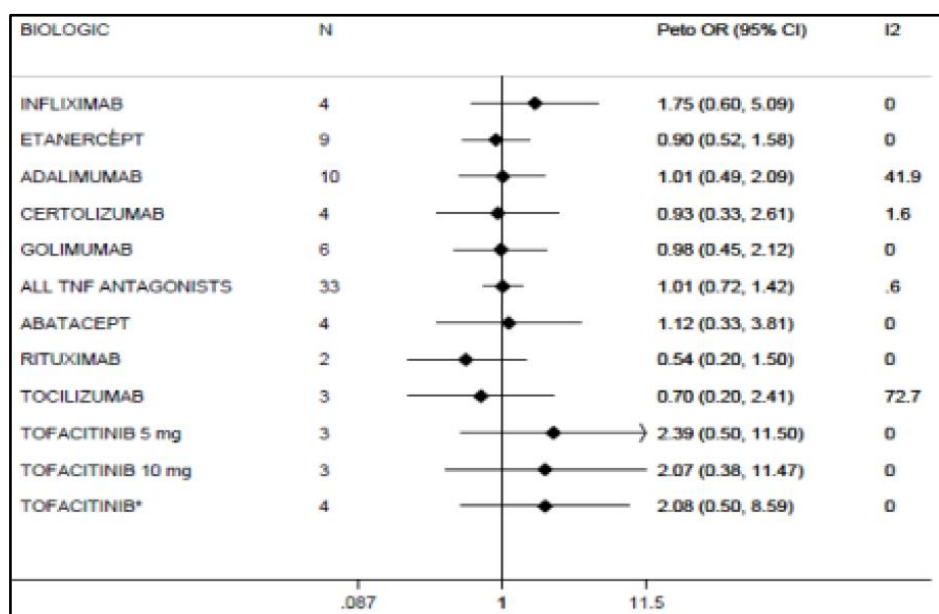


Figure 4 : méta-analyse sur le risque de cancer chez des patients traités par traitement de fond ciblés par rapport à des patients témoins sous placebo ou csDMARDs dans les études randomisées, d'après Maneiro et al. 2017 (5)

Tableau 1 : méta-analyse sur le risque de cancer chez des patients traités par traitement de fond ciblés par rapport à des patients témoins sous placebo ou csDMARDs dans les études d'extension, d'après Maneiro et al. 2017 (5)

Drug	Studies ⁱ	Events	Exposure	Incidence Rate (95%CI) ⁱⁱ	I ²
OVERALL MALIGNANCIES					
Abatacept	8	246	17919.5	1.30 (1.04-1.57)	57.3
Adalimumab	10	215	13890.9	1.45 (1.11-1.82)	69.5
Certolizumab	2	12	1636.6	0.78 (0.41-1.27)	0
Etanercept	8	167	14222.2	1.19 (1.01-1.37)	0
Golimumab	5	46	2957.1	1.59 (1.28-1.91)	0
Infliximab	2	2	260.5	0.84 (0.02-2.81)	35.9
All TNF antagonists	27	442	32967.3	1.31 (1.14-1.50)	52.5
Rituximab	4	122	14019.4	1.78 (0.77-3.18)	88.8
Tocilizumab	6	133	13317.2	0.89 (0.74-1.18)	14.4
Tofacitinib ⁱⁱⁱ	17	305	16832.7	1.78 (1.50-2.07)	38.8
Tofacitinib 5 mg	17	112	6765.9	1.65 (1.17-2.21)	47.7
Tofacitinib 10 mg	17	193	10084.7	1.75 (1.54-1.98)	46.6

Une étude récente à partir de la base de données de la sécurité sociale française de 2007 à 2016, a retrouvé une incidence des cancers de 8,65 /1000 PA chez les patients traités par bDMARDs pour une PR (976 cancers chez les 31 792 patients exposés aux bDMARDs, exposition cumulée à 112 802 PA) (78). Par rapport à la population générale, les patients avaient une augmentation du risque de cancer du poumon (RIS 1,35 [1,1-1,60]). Les résultats étaient similaires dans les analyses en sous-groupes pour chaque bDMARDs. Cependant là encore, la population contrôle n'était pas adaptée puisqu'il aurait été préférable de comparer cette incidence aux patients atteints de PR traités par csDMARDs.

(ii) *Tocilizumab*

■ ***Données issues des études cliniques et du suivi post-commercialisation du tocilizumab***

Dans l'essai de phase III OPTION, Smolen et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative de cancer chez les patients atteints de PR traités par TCZ (4 mg/kg ou 8 mg/kg) ou placebo toutes les 4 semaines (16). En effet, sur les 622 patients suivis pendant 24 semaines, deux patients seulement ont développé un cancer épidermoïde de la peau dans le groupe placebo, soit un risque global de 0,13 [0,01-2,14] dans le groupe TCZ 8 mg/kg par rapport au groupe placebo, et un risque de 0,19 [0,01-3,99] dans le groupe TCZ 4 mg/kg par rapport au groupe placebo (79).

Dans l'étude AMBITION, Jones et al. ont suivi pendant 24 semaines 673 patients atteints de PR traités sous TCZ 8 mg/kg toutes les 4 semaines comparés aux patients traités par placebo ou MTX en monothérapie (19). Un seul cancer a été découvert chez les patients traités par TCZ (soit 0,3% des patients), et trois patients dans le groupe traités par MTX (soit 1,1% des patients), dont un est décédé d'un cancer du poumon.

Dans une étude de 1157 patients naïfs de MTX, 10 patients ont développé des cancers et lésions pré-cancéreuses dans les groupes traités par TCZ, contre 3 dans le groupe placebo à 52 semaines de suivi (**tableau 2**) (80). L'extension de cette étude à 2 ans, a permis de découvrir 2 autres néoplasies dans le groupe TCZ, soit un taux d'incidence de 0,9/100 PA [0,2-2,6] dans le groupe placebo et MTX, 1/100 PA [0,3-2,6] dans le groupe

TCZ 4mg/kg et MTX, 0,4/100 PA [0,1-1,2] dans le groupe TCZ 8mg/kg et MTX, et 1/100 PA [0,3-2,3] dans le groupe TCZ 8mg/kg et placebo (81).

	Placebo+MTX n=282	4 mg/kg TCZ+MTX n=289	8 mg/kg TCZ+MTX n=290	8 mg/kg TCZ+placebo n=292
Neoplasms benign, malignant and unspecified, including cysts and polyps				
Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Breast cancer in situ	0	0	1 (0.3)	0
Breast cancer	1 (0.4)*	0	1 (0.3)*	0
Colon cancer	1 (0.4)*	0	0	0
Endometrial cancer	0	1 (0.3)*	0	0
Endometrial cancer stage I	0	0	0	1 (0.3)*
Hepatic neoplasm malignant	0	1 (0.3)*	0	0
Lung neoplasm	0	0	0	1 (0.3)*
Metastatic bronchial carcinoma	0	1 (0.3)*	0	0
Renal cancer stage II	0	1 (0.3)*	0	0
Renal cell carcinoma	1 (0.4)*	0	0	0
Total number of AEs	3	4	3	3

Tableau 2 : Néoplasies bénignes et malignes durant le suivi de un an des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par tocilizumab associé ou non au MTX contre placebo et MTX dans l'étude randomisée double aveugle FUNCTION (80)

Dans l'étude LITHE, le suivi des 1190 patients durant 52 semaines, a montré une augmentation des cancers dans le groupe TCZ par rapport au groupe placebo (82). En effet, 16 néoplasies ont été rapportées : 8 tumeurs malignes solides, 5 cancers NMSC, un carcinome in situ et 2 néoplasies non classées. Parmi les tumeurs malignes solides, un cancer de l'utérus a été observé dans le groupe TCZ 8 mg/kg (exposition cumulée 349,2 PA), 5 (un cancer du sein, un carcinome du col de l'utérus, un carcinome épidermoïde du poumon et deux cancers de la prostate) dans le groupe TCZ 4mg/kg (exposition cumulée 328,7 PA), un cancer du sein dans le groupe témoin (exposition cumulée 256,1 PA), et un carcinome à cellules claires du rein chez un patient recevant un traitement de secours de première étape par TCZ 8 mg/kg (exposition cumulée 55,2 PA). Un patient atteint d'un carcinome basocellulaire et un autre d'un cancer de la prostate avaient un antécédent de néoplasie avant l'inclusion dans l'étude.

Dans les autres études de phase III (TOWARD (17), RADIATE (18), CHARISMA (83), ACT-RAY (84)), aucune néoplasie n'a été diagnostiquée durant le suivi allant de 16 à 24 semaines des patients atteints de PR et traités par TCZ.

Genoseve et al. ont réalisé en 2013 une analyse poolée comprenant 5 des études cliniques internationales citées précédemment (OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION et LITHE), 3 études d'extension en ouvert (LITHE phase d'extension,

GROWTH95 et GROWTH96), et une étude pharmacologique clinique, permettant ainsi d'étudier la tolérance et les effets indésirables à long terme dans les études randomisées (4). Au total, les auteurs ont analysé les données de 4009 patients ayant reçu au moins une dose de TCZ, avec une durée moyenne de traitement de 3,07 années, soit une exposition cumulée de 12,293 PA. Le risque global de cancers (bénin ou malin) était de 1,2/100 PA, soit 0,8/100 PA dans le groupe témoin, 0,5 ou 1,8/100 PA dans les groupes de patients traités par TCZ (8 ou 4mg/kg respectivement) (**tableau 3**). Les tumeurs les plus fréquemment retrouvées étaient : cancer cutané basocellulaire avec 0,1/100 PA (9 évènements), léiomyome utérin avec 0,1/100 PA (8 évènements), et les cancers du sein et de la prostates (6 évènements chacun). Parmi les patients traités par TCZ, les auteurs ont identifié 6 décès liés à un cancer. Pour les patients traités par TCZ et issus de cohortes américaines, le taux d'incidence standardisé comparé à la population générale des Etats-Unis était de 1,050 [1,011-1,091] , soit l'absence d'augmentation du risque de cancer.

Tableau 3 : Incidence des cancer bénins ou malins (y compris kystes et polypes) sous tocilizumab par intervalle de 6 mois, d'après Genovese et al. 2013 (4)

	Global	Témoins (n=1555)	TCZ 4mg/kg + csDMARD/ MTX (n=774)	TCZ 8mg/kg + csDMARD/ MTX (n=1870)	Patients traités par TCZ (n=4009)			
					0-12 mois	13-24 mois	25-36 mois	> 36 mois
Incidence (/100 PA)	1,2	0,8	1,8	0,5	1,0	1,0	1,4	1,3

PA, patients-années ; TCZ, tocilizumab

Une étude post-commercialisation japonaise, a suivi pendant 3 ans 5573 patients (soit une exposition cumulée de 15 106 PA), retrouvant 117 cancers (2,24% des patients), soit une incidence de 0,83 / 100 PA restant stable dans le temps (85). Ce risque était comparable à la population générale, en dehors du lymphome avec un risque global de 3,13 [1,82-5,39].

Enfin, en 2017, Maneiro et al. dans une méta-analyse d'essais randomisés, 3 études sont incluses, sans mise en évidence d'augmentation des cancers chez les patients traités par TCZ (**tableau 4**) (5). Cependant il existait une grande hétérogénéité entre les études, et

peu d'études sélectionnées. Dans la méta-analyse sélectionnant uniquement les études d'extension, davantage d'études ont pu être incluses et les auteurs n'ont pas montré, là aussi, d'augmentation des cancers avec un taux d'incidence de 0,89/100 PA [0,74-1,18] (**tableau 5**) similaire à celui retrouvé pour les autres bDMARDs (anti-TNF alpha 1,31 /100 PA [1,14-1,50] par exemple). Aucun mélanome n'a été rapporté dans les études randomisées pour les patients traités par TCZ et un seul cas dans les études d'extension.

Tableau 4 : méta-analyse sur le risque de cancer chez les patients traités par tocilizumab par rapport au groupe témoin (placebo ou csDMARDs) dans les études randomisées d'après Maneiro et al. 2017 (5).

Type de cancer	Nombre d'études incluses	OR	IC _{95%}	I ²
tout type	3	0,70	0,20-2,41	72,7
solide	2	2,54	0,42-15,35	50,1
hémapathie	1	0,05	0-3,19	0
NMSC	1	1	0,09-11,09	0

I², hétérogénéité ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95% ; NMSC, non melanoma skin cancer ; OR, odds ratio

Tableau 5 : méta-analyse sur le risque de cancer chez les patients traités par tocilizumab par rapport au groupe témoin (placebo ou csDMARDs) dans les études d'extension d'après Maneiro et al. 2017 (5).

Type de cancer	Nombre d'étude incluse	Nombre de cancer	Exposition cumulée (PA)	Incidence (/100 PA)	IC _{95%}	I ²
tout type	6	133	13 317,2	0,89	0,74-1,18	14,4
solide	5	82	12873,7	0,65	0,51-0,79	50,1
hémapathie	6	11	14716	0,08	0,04-0,19	0
NMSC	5	39	12873,7	0,14	0,05-0,47	82,5
mélanome	5	1	5302	0,03	0,03-0,10	0

I², hétérogénéité ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95% ; PA, personne-année ; NMSC, non melanoma skin cancer ; OR, odds ratio

▪ **Données issues des cohortes**

Dans la cohorte suédoise ARTIS, Wadström et al. ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer (solides et hémopathies, exclusion des cancers de la peau hors mélanome) chez les patients traités par TCZ par rapport à ceux traités par csDMARDs (HR 0,87 [0,66-1,16], ajusté sur l'âge, le sexe) (**tableau 6**) (40). Les mêmes conclusions ont été faites, après ajustements sur d'autres facteurs (comorbidités, niveau éducation, utilisation prednisolone ou AINS à l'inclusion, hospitalisation, polymédication), et dans les analyses en sous-groupe pour les cancers solides, de la peau hors mélanome (moins de 5 évènements pour les hémopathies et mélanomes) ou par rapport aux patients traités par TNFi. L'incidence des cancers solides et hémopathies chez les patients traités par TCZ était de 959/100 000 PA, similaire aux taux retrouvés lors de l'utilisation d'un anti-TNF alpha (978/100 000 PA), du rituximab (1074/100 000 PA), et d'abatacept (1026/100 000 PA).

A partir du registre allemand RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy), Mercer et al. ont montré une incidence du mélanome chez les patients traités par TCZ de 2,4 /1000 PA (**tableau 6**) moins importante que chez les patients traités par TNFi (23/1000) ou par ABA (6/1000), et avec un ratio d'incidence standardisé (RIS) par rapport à la population générale de 2,5 non significatif puisque l'intervalle de confiance comprenait un (53).

Dans une étude récente de 2019, Kim et al. ont analysé les 3 grandes bases de données américaines (MEDICARE, IMS et MarketScan) pour déterminer le risque de cancer (exclusion NMSC) chez les patients atteints de PR traités par TCZ par rapport à ceux par TNFi ou ABA (**tableau 6**) (86). L'incidence des cancers était de 13,89 /1000 PA [11,69-16,9] (exposition cumulée 11 013 PA) dans le groupe TCZ, et 13,46 /1000 PA [12,00-14,93] (exposition cumulée 24 137 PA) dans le groupe TNFi, soit l'absence de différence significative entre les deux groupes (HR 0,98 [0,80-1,19]). Il n'y avait pas non plus de différence entre les patients traités par TCZ ou TNFi dans les études en sous-groupes (type de cancer, sexe, âge, traitement associé par MTX ou non, traitement par corticoïdes oraux, dépistages de cancers ou non). En comparaison au groupe traité par abatacept, les auteurs n'ont pas retrouvé de différence chez les patients traités par TCZ (HR 0,97 [0,74-1,27]).

Dans la plupart des cohortes, plusieurs variables n'ont pas été prises en compte et peuvent constituer des biais : l'activité du rhumatisme, les traitements antérieurs par bDMARDs, la durée du rhumatisme, le tabagisme et l'exogénose.

Tableau 6 : risque de cancer chez les patients atteints de PR et traités par TCZ, données issues de cohortes nationales.

Cohorte, année	Patients (n)	Type Event	Event (n)	Exposition cumulée (PA)	Incidence /1000 PA	Ref	HR (IC _{95%})
ARTIS, Suède, 2017 (40)	1693	Tout type, sauf NMSC	50	NR	9,59	csDMARD	0,89 (0,67-1,18)
	1697	Solide	47	NR	8,99	csDMARD	0,95 (0,71-1,27)
	1793	Hémopathies	3	NR	0,54	Effectif faible, non calculable	
	1788	Carcinome épidermoïde cutanée	5	NR	0,90	csDMARD	0,93 (0,39-2,21)
	1782	Mélanome	3	NR	0,54	Effectif faible, non calculable	
RABBIT, Allemagne, 2017 (53)	NR	Mélanome	2	NR	2,4	-	-
Etats Unis d'Amérique 2019 (86)	8465	Tout type, sauf NMSC	101	7155	14,12	TNFi	0,98 (0,80-1,19)

csDMARDs : traitements conventionnels ; Event : évènement ; HR, hazard ratio ; IC_{95%}, intervalle de confiance à 95% ; n : nombre ; NMSC, cancer de la peau hors mélanome ; PA, personne-année ; Ref : référence ; TNFi, inhibiteur du TNFα

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par tocilizumab, les études randomisées et d'extension ne retrouvent pas d'augmentation du nombre de cancer comparé aux autres bDMARDs. Dans les études de cohortes et de registres, l'incidence des cancers sous TCZ varie entre 8,99 et 14,12/1000 PA, et il n'existe pas d'augmentation du risque comparé aux traitements par TNFi ou csDMARDs.

(iii) Inhibiteur du TNF alpha

▪ **Dans les études randomisées**, Maneiro et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation des cancers chez les patients traités par TNFi par rapport aux patients naïfs de bDMARD avec un Odds Ratio (OR) à 1,1 [0,72-1,42], même pour les études en sous-groupe en fonction du traitement (infliximab, adalimumab, golimumab, étanercept, certolizumab) et en fonction du type de cancer (**figure 4**) (5). Dans les études d'extension, les auteurs ont trouvé dans les 27 études (exposition cumulée 32967 PA ; 442 cancers) une incidence des cancers à 1,31 /100 PA [1,14-1,50], comparable aux autres bDMARDs, mais avec hétérogénéité importante ($I^2= 52,6$) (**tableau 1**). Dans l'étude en sous type de traitement, seuls les méta-analyses pour l'adalimumab et l'infliximab avaient des hétérogénéités importantes, sans que les auteurs en trouvent la cause. Cependant, en réalisant des méta-analyses en fonction du type de cancer, il n'y avait pas d'augmentation du risque de cancer solide (incidence 0,72/ 100 PA [0,62-0,83] ; exposition cumulée 24 559 PA), hémopathie (incidence 0,16/ 100 PA [0,12-0,21] ; exposition cumulée 33814 PA), cancer de la peau hors mélanome (incidence 0,42/ 100 PA [0,29-0,56] ; exposition cumulée 29604 PA), et les mélanomes (incidence 0,04/ 100 PA [0,02 ;0,06] ; exposition cumulée 20 575 PA) entre les différents TNFi comparés aux autres bDMARDs.

▪ **Dans les études de cohortes**, la méta-analyse de Mariette et al. de 2011 a inclus les études de registres et de cohortes observationnelles de patients atteints de PR traités par TNFi, et a retrouvé un risque à 0,95 [0,85-1,05] de développer un cancer par rapport aux patients naïfs de bDMARD, soit l'absence d'association (87). Il n'existait pas d'augmentation significative du risque de lymphome chez les patients traités par TNFi (RR 1,11 [0,70-1,51]). En revanche, pour les cancers de la peau non mélanocytaires, le risque est augmenté chez les patients traités par TNFi par rapport aux patients naïfs (RR 2,02 [1,11-3,95]) (88). Pour les mélanomes, le risque de cancer n'est pas significativement augmenté chez ces patients traités par TNFi (1,79 [IC 95% 0,92-2,67]). Depuis, de nombreux autres travaux sur des études de registres ou de cohorte ont montré les mêmes conclusions (77,89–91).

Une étude regroupant 11 registres et cohortes européennes, a montré l'absence de risque de mélanome chez les patients traités par TNFi par rapport à ceux naïfs de bDMARD (RIS 1,14 [0,8-1,6], 106 mélanomes sur les 48 304 patients traités par TNFi, incidence 242 /1000 PA, exposition cumulée 242 814 PA) (53). Cependant, ces tumeurs

cutanées ayant un risque important de métastase, y compris plusieurs années après le diagnostic, il est suggéré par les sociétés savantes de discuter avec le dermatologue de l'instauration d'un traitement par TNFi chez un patient avec un antécédent de mélanome (92). En effet, la reprise d'un traitement pourra se faire dans le cas d'une tumeur superficielle et après un traitement oncologique efficace.

Pour les dysplasies et le cancer non invasif du col de l'utérus, Wadström et al. ont retrouvé dans la cohorte ARTIS, l'absence de risque d'augmentation de dysplasie de bas grade (CIN 1) par rapport aux patientes naïves de bDMARD (HR 1,23 [0,87-1,74], incidence 95,3 et 57,1/ 100 000 PA pour les patientes traités par anti-TNF alpha et naïves de bDMARD respectivement) (93). En revanche, il existait un risque plus important de dysplasie de haut grade (> CIN2) ou de cancer invasif du col de l'utérus chez les patients sous TNFi (HR 1,36 [1,0-1,82] et 2,10 [1,04-4,23] respectivement).

Dans les études randomisées, d'extension, de cohorte ou de registre, l'exposition à un traitement par TNFi chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'augmente pas le risque de cancer solide, hémopathie ou de mélanome. En revanche, pour les cancers de la peau hors mélanome, il pourrait exister un risque qui incite à une surveillance dermatologique régulière chez ces patients.

(iv) Rituximab

▪ **Dans les études randomisées**, Maneiro et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation de cancer chez les patients traités par RTX par rapport à ceux traités par non bDMARD (OR 0,54 [0,20-1,50]) (**figure 4**) (5). Aucune hémopathie ni aucun cancer de la peau n'a été diagnostiqué chez les patients traités par rituximab dans les études randomisées. Dans les méta-analyses sur les études d'extension, les auteurs ont eu les mêmes conclusions, l'incidence de cancer tout type était de 1,78/100 PA [0,77-3,18] soit similaire aux autres bDMARDs (122 cancers dans les 4 études incluses, exposition cumulée 14019 PA) (**tableau 1**).

- **Dans les études de cohortes**, Aaltonen et al. ont rapporté une incidence des néoplasie de 8,4/1000 PA [3,1-18] pour les patients atteints de PR et traités par RTX, contre 13 et 6,6/1000 PA pour ceux traités par csDMARDs et TNFi respectivement (94).

Dans la cohorte montpelliéraine, l'incidence des cancers chez les patients traités par RTX était de 1,45/ 100 PA [0,19-2,70] (95). Les patients traités par RTX avaient pour un grand nombre, un antécédent de traitement par un autre bDMARD (79,6% dans l'étude de Slimani et al. (95)), soit une représentation de la pratique clinique quotidienne, puisque ce traitement est souvent utilisé en deuxième intention. D'autres études de cohortes observationnelles ont aussi montré l'absence d'augmentation de risque de cancer solide après exposition au RTX chez les patients atteints de PR sans antécédent de cancer (96–98).

Tout comme avec les TNFi, Mercer et al. n'ont pas montré d'augmentation de risque de mélanome chez les patients traités par RTX par rapport aux patients naïfs de biothérapies (13 mélanomes chez 9431 patients traités par RTX ; incidence de 29/1000 PA ; exposition cumulées de 28 705 PA) (53).

(v) *Abatacept*

- **Dans les études randomisées**, Maneiro et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer chez les patients traités par ABA (OR 1,12 [0,33-3,81]), ainsi que dans les études d'extension (incidence 1,3 /100 PA [1,04-1,57], 8 études incluses, 246 cancers, exposition cumulée 17 919 PA) (**figure 4 et tableau 1**) (5).

- **Dans l'étude de la cohorte ARTIS**, Wadström et al. ont montré l'absence de risque de cancer (solides et hémopathies, exclusion NMSC) chez les patients traités par ABA par rapport à ceux traités par csDMARDs (HR 0,88 [0,68-1,13], ajusté sur l'âge, le sexe ; incidence 10,26/1000 PA) (40). Les mêmes conclusions ont été faites, après ajustements sur d'autres facteurs (comorbidités, niveau éducation, utilisation prednisolone ou AINS à l'inclusion, hospitalisation, polymédication), et dans les analyses en sous-groupe pour les cancers solides et NMSC (moins de 5 évènements pour les hémopathies et mélanomes) ou par rapport aux patients traités par TNFi. En revanche pour les NMSC, le risque était multiplié par plus de 2 pour les patients traités par ABA

par rapport à ceux sous csDMARDs (HR ,15 [1,31-3,52]) et par rapport à ceux sous TNFi (HR 2,12 [1,14-3,95]).

(vi) *Inhibiteur de JAK*

Les JAKi font partis des traitements de la PR depuis moins de 10 ans, nous avons donc moins d'étude dans l'incidence des cancers par rapport aux autres bDMARDs. Le tofacitinib est le JAKi avec lequel nous avons le plus de recul puisqu'il a commencé à être commercialisé aux Etats Unis depuis 2012. Dans les études randomisées, Maneiro et al. ont étudié le risque de cancer chez les patients traités par tofacitinib et n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative du risque de cancer (OR 2,08 [0,50-8,59]) (**figure 4**) (5). Les résultats dans les études d'extension ont montré une incidence de cancer à 1,78/100 PA [1,50-2,07] (soit 305 cancers répertoriés dans les 17 études incluses, exposition cumulée 16832 PA), soit comparable aux autres bDMARDs (**tableau 1**).

Cependant, dans l'analyse préliminaire d'une étude post-commercialisation du tofacitinib, les résultats montreraient une augmentation du nombre de cancers (hors NMSC) chez les patients traités par ce JAKi par rapport à ceux traités par TNFi (HR 1,48 [1,04-2,09]) (99).

Pour le baricitinib, une méta-analyse des études randomisées et d'extension a mis en évidence 52 cancers (hors cancers cutanés non-mélanomes) chez les 3492 patients (exposition cumulée 6637 PA) ayant reçu au moins une dose de baricitinib, et 24 cancers de la peau hors mélanome, soit une incidence de 0,8/100 PA et 0,4/100 PA respectivement, et similaires à celles retrouvées sous placebo (0,5/100 PA pour les néoplasies solides, et 0,2/100 PA pour les NMSC) (100).

Devant ses données rassurantes sur l'absence d'augmentation du risque de cancer chez les patients traités par bDMARDs sans antécédent de cancer, les recommandations actuelles préconisent le dépistage des néoplasies identique à celui de la population générale à l'initiation d'un traitement de fond ciblé (76,101). Au cours du suivi des patients, il est recommandé de poursuivre les dépistages indiqués dans la population générale, d'être vigilant chez les patients ayant des dysplasies (col de l'utérus par exemple), et d'avoir un suivi dermatologique une fois par an pour le dépistage des carcinomes de la peau (surtout chez ceux traités par TNFi).

III) Impact des traitements de fond sur les cancers dans la PR chez les patients avec antécédent de cancer

En revanche, concernant les patients avec un antécédent de cancer, les recommandations préconisent d'atteindre une rémission oncologique avant d'initier un traitement de fond ciblé, devant l'absence de preuve solide sur l'augmentation ou non du nombre de récurrence de cancer ou de nouveaux cancers (3,6,7,101). La poursuite ou l'initiation d'un traitement ciblé doit être évaluée au cas par cas. Une période de rémission oncologique de cinq ans est préconisée pour la plupart des traitements ciblés. Cependant un traitement par RTX peut être initié après un an de rémission du cancer et peut être privilégié en cas d'antécédent de lymphome au vu de son indication dans cette pathologie.

Pour les cancers de la peau, les recommandations américaines de 2015 précisent que les csDMARDs sont à privilégier. Cependant, en cas d'antécédent de mélanome de bas grade ou de cancer de la peau hors mélanome avec une PR d'activité modérée ou forte, un traitement ciblé peut être initié en accord avec le dermatologue et avec une surveillance régulière (6).

Actuellement, l'initiation d'un bDMARD chez un patient avec une PR et un antécédent de cancer, est décidée en concertation entre l'oncologue et le rhumatologue au cas par cas, en fonction du type de cancer, de la durée de la rémission oncologique et de l'activité du rhumatisme. Un retard dans l'initiation du traitement, peut avoir comme conséquence le mauvais contrôle de la polyarthrite rhumatoïde pouvant conduire à des destructions articulaires, une dégradation de la qualité de vie et du pronostic fonctionnel.

La question de débiter ces traitements de façon rapprochée à la rémission du cancer est de plus en plus fréquente puisque les patients atteints de PR sont âgés, avec de multiples comorbidités.

Dans notre travail précédent, nous avons réalisé une méta-analyse de 12 études de cohortes ou de registres montrant l'absence de risque de récurrence de cancer chez les patients traités par bDMARDs par rapport à ceux traités par csDMARDs (HR 1,09 [0,92-1,29]) (102). Il n'y avait pas d'augmentation de risque de néoplasie secondaire dans les études en sous-groupe pour les patients exposés aux TNFi (HR 1,11 [0,85-1,46]) et RTX (HR 0,79, [0,41-1,53]). Malheureusement, l'analyse en sous-groupe pour le TCZ n'a pu être réalisée par manque de données. Les analyses en sous type de cancer étaient

rassurantes, sauf pour les cancers de la peau où le risque était augmenté (HR 1,32 [1,02-1,72]). Cependant, ce risque n'était plus significatif lors de l'exclusion de la seule étude portant sur la récurrence des mélanomes (HR 1,28 [0,98-1,67]).

Le rhumatologue souhaitant initier une thérapie ciblée chez un patient avec un RIC et un antécédent de cancer doit donc évaluer la balance bénéfice – risque de ce traitement : bénéfice de limiter la progression du rhumatisme et le risque de développer un cancer secondaire ou une récurrence.

ETUDE PERSONNELLE

A) Objectifs

L'**objectif principal** de notre étude était d'évaluer l'incidence des cancers solides, cancers cutanés et hémopathies chez les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde et traités par tocilizumab dans le registre français REGATE suivis pendant 5 ans.

Les **objectifs secondaires** de notre étude étaient à partir de la cohorte REGATE de:

- Décrire la présentation paraclinique, la prise en charge, et l'évolution des pathologies cancéreuses
- Décrire la prise en charge thérapeutique et l'évolution de la polyarthrite rhumatoïde après le diagnostic du cancer
- Identifier des facteurs de risque de cancers solides, d'hémopathies, et de cancers de la peau
- Evaluer le risque de mortalité lié au cancer
- Décrire la présentation paraclinique, la prise en charge, l'évolution des dysplasies du col de l'utérus et la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde

B) Matériel et méthode

I) Registre REGATE

Nous avons analysé les données de patients atteints de PR suivis dans le registre français REGATE évaluant l'efficacité et la tolérance du TCZ.

Le registre REGATE (REGistry-RoAcTEmra) correspond à une étude observationnelle prospective multicentrique française ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TCZ IV en pratique courante chez les patients atteints de PR active en échec d'un csDMARD ou d'une autre biothérapie. Au total, 1496 patients ont pu être inclus entre janvier 2011 et mai 2013, grâce à la participation de 78 centres (CHU et CH). Pour être inclus, le patient devait être âgé de 18 ans ou plus, avoir une PR répondant aux critères de l'ACR-1987 et recevoir un traitement par TCZ en dehors d'un essai clinique depuis le 1er juin 2010.

La durée totale de l'observation par patient était de 5 ans. L'administration du TCZ IV était prévue toutes les 4 semaines. Afin de ne pas modifier la prise en charge des patients, ces derniers étaient revus tous les mois. Les visites renseignées dans le cahier d'observation après la première perfusion étaient prévues à 6 mois, puis tous les 12 mois pendant 5 ans, ou plus tôt, en cas d'effets indésirables graves ou d'échappement au traitement. Il ne s'agissait que d'une simple recommandation puisque, dans la mesure où il s'agissait d'une étude observationnelle, le médecin décidait seul de la fréquence de suivi de ses patients. Le médecin s'engageait à remplir une fiche de suivi au moins tous les 6 mois pendant 5 ans. La participation à ce registre était entièrement volontaire. Le patient pouvait refuser d'y participer ou se retirer à n'importe quel moment sans avoir à se justifier et sans aucun préjudice pour la suite des soins. Le schéma de suivi du registre REGATE est disponible en **annexe 4**.

Le recueil des données était réalisé grâce à un cahier d'observation électronique (e-CRF). Après avoir obtenu le consentement écrit, daté et signé du patients, le médecin recueillait les informations requises pour l'étude et les consignait au moyen de son ordinateur dans l'e-CRF sur le site Internet de l'étude. Il était aidé, pour la visite d'inclusion puis toutes les visites de suivi, par des techniciens d'étude clinique (TEC) connaissant le e-CRF et se déplaçant sur site. Le détail de l'ensemble des variables recueillies dans le

registre REGATE à la visite d'inclusion et lors des visites de suivi est disponible en **annexe 5**.

La déclaration des événements indésirables était faite par le médecin investigateur avec l'aide du TEC en charge du centre au moyen des formulaires de l'e-CRF prévus à cet effet. Les événements indésirables suivants étaient répertoriés : réaction à la perfusion (éruption cutanée, hypo ou hypertension artérielle, fièvre, choc anaphylactique), infection sévère, complication digestive (sigmoïdite, perforation digestive, colite), événement cardiovasculaire (AVC, IDM, SCA), événement hémorragique spontané et grave, accident thromboembolique, survenue de cancer ou lymphome, affection démyélinisante. La relation de causalité au TCZ était évaluée pour chaque événement indésirable rapporté. L'évolution dans la suite de la survenue de l'événement indésirable ainsi que les conséquences sur les perfusions de TCZ (arrêt temporaire, arrêt définitif, modification de la posologie ou poursuite du traitement habituel) étaient rapportées.

Un événement indésirable grave était défini comme un événement entraînant un décès ou une mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation, une invalidité ou incapacité permanente, se traduisant par une anomalie congénitale ou étant considéré comme médicalement significatif. Ces événements étaient transmis aux coordinateurs (Pr MOREL et Pr SIBILIA). La signalisation de ces événements nécessitait ensuite leur validation par deux experts issus du comité de pilotage de REGATE (Pr MOREL et Pr CONSTANTIN). Des précisions sur les complications survenues sous TCZ pouvaient être demandées aux investigateurs et ARC des centres. Après validation, les déclarations d'événements indésirables graves validées étaient transmises au département de pharmacovigilance de Roche.

II) Variables d'intérêt, gestion des données manquantes et définitions

L'ensemble des patients inclus dans le registre REGATE a été analysé dans notre étude. Pour l'ensemble des patients inclus dans notre travail, les données suivantes ont été recueillies dans le registre (**annexe 6**):

- **À l'inclusion** :
 - *Données liées au TCZ*: dose administrée (mg/kg) et dose totale (mg), durée d'exposition (mois), durée de suivi (mois)

- *Données médicales des patients* : âge, sexe, antécédents (néoplasie notamment)
- *Données concernant la PR* :
 - Durée d'évolution, positivité du FR et des anti-CCP
 - Historique des traitements : csDMARDs (nombre de traitement synthétique, traitement antérieur par MTX, LEF, SSZ, AZA, hydroxychloroquine (HCQ), sels d'or), biothérapie (nombre de bDMARDs antérieures, traitement antérieur par TNFi, RTX, ABA)
 - Traitement à l'inclusion dans le registre : corticothérapie (dose en mg/j), csDMARDs (nombre de csDMARDs, traitement par MTX, LEF, SSZ, HCQ et autres csDMARDs), bDMARD associé au traitement par TCZ
 - Activité à l'inclusion : DAS28, DAS28-CRP, nombre d'articulation douloureuse (NAD), nombre d'articulation gonflée (NAG), CRP (mg/L), vitesse de sédimentation (VS) (mm/h), échelle visuelle analogique (EVA) maladie
- **A chaque visite de suivi** : DAS28, DAS28-CRP, dose de corticoïdes (mg/j)

Lorsque la durée d'exposition n'était pas recueillie, elle a été calculée (durée entre la première perfusion et la dernière perfusion). La durée de suivi dans le registre était calculée comme le temps entre la première perfusion et la dernière visite de suivi. Lorsque l'âge était manquant, il était calculé par rapport à la date de la première perfusion.

L'exposition au tabac était prise en compte si les patients avaient un tabagisme actif ou sevré.

Les comorbidités des patients étaient analysées par l'intermédiaire de l'index de comorbidités de Charlson (**annexe 7**) (103). Les antécédents de diabète, d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'insuffisance d'organe, de SIDA et l'exposition au tabac étaient recueillis dans le registre. L'antécédent de démence n'était pas recueilli, et a été recodé parmi les antécédents généraux des patients et les précisions concernant les patients présentant un handicap ou une perte d'autonomie. Devant le diagnostic de PR, tous les patients avaient 1 point pour l'item connectivite/maladie auto-immune. Les antécédents

de leucémie ou d'hémopathie n'étaient pas recueillis dans le registre et ont été recodés à partir des antécédents de cancer.

La durée d'évolution de la PR était calculée comme la durée entre la date de diagnostic de la PR et la première perfusion réalisée dans le registre. Lorsque la séropositivité pour les FR ou les anti-CCP n'était pas renseignée, elle a été calculée par rapport au taux de FR et/ou anti-CCP et les valeurs seuils des laboratoires. Les patients étaient considérés comme séropositifs pour la PR s'ils étaient FR+ et/ou ACPA+. L'atteinte radiographique, caractérisée par la présence d'érosion, n'était pas disponible.

L'antécédent de traitement par csDMARDs (MTX, LEF, SSZ, HCQ, AZA, cyclophosphamide (CYC) et sels d'or) a été analysé par le nombre de csDMARDs antérieur calculé pour chaque patient. L'historique de traitement par biothérapie (TNFi (ETN, ADA, IFX, CTZ, golimumab), ABA, RTX) a été analysé par le nombre de biothérapie antérieure calculé pour chaque patient. Nous avons également recueilli le nombre de TNFi antérieur et l'antécédent de traitement par au moins un TNFi, ABA ou RTX pour chaque patient.

A l'inclusion, le traitement de fond associé au TCZ était analysé par le fait d'avoir un csDMARDs associé (quel que soit le csDMARDs), et le type de csDMARDs associé (MTX, LEF, SSZ, HCQ et autres traitements associés (incluant AZA, CYC et les sels d'or)).

A l'inclusion et durant le suivi, si le DAS28 ou le DAS28-CRP n'était pas saisi pour le patient, il était calculé, lorsque les composantes du DAS étaient saisies, selon les formules en **annexe 2** (11,12).

Afin de s'affranchir de la donnée « CRP », qui pourrait présenter un biais d'analyse chez les patients traités par TCZ, nous souhaitions recueillir les composantes du CDAI (clinical disease activity index) afin de le calculer (**annexe 2**) (13). Néanmoins, la donnée EVA médecin était le plus souvent manquante, et le CDAI n'a donc pas pu être inclus dans l'analyse.

L'activité de la maladie durant le suivi était évaluée par la moyenne des scores de DAS28 ou de DAS28-CRP saisie ou calculée aux différentes visites de suivi dans le registre, en comprenant les visites où le patient n'était plus traité par TCZ.

La dose moyenne de corticothérapie durant le suivi était évaluée par la moyenne de doses de corticoïdes saisies durant le suivi dans le registre, en comprenant les visites où le patient n'était plus traité par TCZ.

III) Identification des événements indésirables d'intérêt

Nous avons identifié à partir du registre REGATE, les patients ayant présenté comme événement indésirable un cancer. Ils ont été sélectionnés lorsque le médecin investigateur avait renseigné un cancer comme événement indésirable lors des visites de suivi, via la pré-sélection « survenue d'un cancer » ou « d'un lymphome » dans la rubrique tolérance. De plus, tous les événements indésirables graves étaient consignés dans un fichier qui était envoyé aux responsables du registre. A la lecture de ce fichier, nous avons pu identifier plusieurs patients qui n'avaient pas été sélectionnés par la première recherche. Chaque événement d'intérêt a été ensuite étudié sur la base de données REGATE, afin d'exclure les événements indésirables nommés à tort néoplasie.

Nous avons sélectionné tous les processus cancéreux et les avons classés en quatre groupes : cancers solides, hémopathies, mélanomes et cancers de la peau hors mélanome (NMSC) selon la classification internationale des maladies (CIM) 10 et 11. Depuis 2004, la classification TNM (*tumor, node, metastases*) permet de se rendre compte de l'extension de la tumeur : « T » pour la taille de la tumeur, « N » pour la présence ou non de ganglion envahi, et « M » pour la présence ou non de métastase. Chaque type de cancer a sa propre classification TNM.

Nous avons exclu les carcinomes in situ et les tumeurs bénignes. Cependant, nous avons sélectionné les patientes ayant présentées des lésions pré-cancéreuses du col de l'utérus au cours du suivi, et analysé ces données indépendamment des cancers.

Les patients étaient considérés comme exposés au TCZ s'ils avaient eu au moins une dose du traitement.

La mortalité liée aux cancers tout type était définie comme toute cause de décès survenant dans l'année suivant le diagnostic du cancer.

IV) Recueil de données concernant les évènements indésirables d'intérêt

Après avoir identifié les évènements indésirables d'intérêt, nous avons complété le recueil pour ces évènements afin d'analyser plus précisément les présentations cliniques et paracliniques des cancers solides, hémopathies et de la peau, ainsi que leur prise en charge.

Nous avons réalisé une fiche de recueil de données (**annexe 8**) pour collecter les informations des néoplasies (TNM ou stade, histologie, date du diagnostic), l'évolution de ces évènements (rémission, récurrence, décès), la prise en charge thérapeutique, les caractéristiques de la PR au diagnostic de la néoplasie et à la rémission cancéreuse (traitement de fond, délai depuis dernière perfusion de TCZ, activité de la PR) et l'évolution de la PR après le diagnostic du cancer au-delà des 5 ans de suivi dans la cohorte REGATE. Dans les centres où un évènement indésirable d'intérêt avait été identifié, cette fiche a été envoyée aux médecins investigateurs. Les données étaient soit complétées directement sur la fiche par le médecin investigateur du centre ou par le TEC du centre (REGATE) ; soit les médecins nous envoyaient le dossier médical du patient anonymisé (comptes rendus d'hospitalisation, de consultation et d'anatomopathologie pour le cancer et ceux pour la prise en charge et l'évolution de la PR du diagnostic de cancer à la dernière consultation de suivi dans le centre). Nous avons obtenu l'accord du Pr Jacques MOREL, coordinateur du registre REGATE.

Nous avons recueilli des données plus précises sur les patients ayant présenté un cancer puisque celles-ci pouvaient être incomplètes ou non demandées dans le registre :

- **à l'inclusion :**
 - sur le patient : âge, sexe, poids, taille, tabagisme actif ou sevré, intoxication alcoolique sevrée ou non (non demandée dans le registre), antécédent de cancer (type, localisation, histologie, stade TNM, traitement, date de la rémission), autre antécédent (détail libre)
 - sur la PR (date diagnostic, séropositivité ACPA et FR, érosive [information non fournie dans le registre], active ou en rémission, signe extra-articulaire, historique des traitements par csDMARDs et bDMARDs, traitement à l'inclusion [TCZ posologie, fréquence, association à un csDMARD ou bDMARD], activité de la maladie à l'inclusion et moyenne sur la durée du suivi dans le registre [via DAS-28 et CDAI], HAQ)

- **à la découverte du cancer :**
 - date du diagnostic, caractéristique du cancer (type, localisation, grade TNM, métastase), traitement du cancer
 - traitements de la PR (csDMARD, biothérapie avec durée de traitement et posologie, corticothérapie et prise AINS) ; traitement par TCZ (date de la dernière perfusion, nombre de perfusion) ; si arrêt du TCZ au diagnostic du cancer le délai entre l'arrêt et le diagnostic et cause de l'arrêt étaient demandés
 - activité de la maladie (DAS-28, DAS 28-CRP et CDAI)
 - modification éventuelle du traitement (csDMARD et bDMARD) de la PR après le diagnostic du cancer
- **évolution :**
 - du premier cancer :
 - rémission (date), traitement par TCZ (reprise ou non) ou par un autre bDMARD ou csDMARD, corticothérapie et traitement par AINS, activité de la PR (DAS-28, DAS 28-CRP et CDAI)
 - rechute du premier cancer (localisation, date, traitement anticancéreux), traitement de la PR au diagnostic de la rechute et après le diagnostic, activité de la PR (DAS-28, DAS 28-CRP et CDAI)
 - décès : date, délai depuis dernière perfusion de TCZ et découverte du cancer
 - découverte d'un second cancer : date diagnostic, type, localisation, histologie, TNM, traitement anticancéreux, traitement de la PR au diagnostic et après

Concernant le traitement par AINS au moment de l'événement indésirable, la dose d'AINS utilisée a été recueillie selon le score ASAS (104).

V) Analyses statistiques

Nous avons décrit les caractéristiques générales de tous les patients inclus dans le registre REGATE. Puis nous avons décrit les caractéristiques générales des patients ayant eu un cancer, puis en sous-groupe :

- patients ayant présenté un cancer tout type : groupe 1 ou cancer tout type

- patients ayant présenté un cancer solide ou hémopathie ou mélanome avec exclusion des NMSC : groupe 2 ou cancer tout type hors NMSC
- patients ayant présenté un NMSC : groupe 3 ou NMSC hors cancer tout type

Nous avons décrit et analysé les caractéristiques des patientes ayant présenté une dysplasie du col de l'utérus, indépendamment des cancers. Les variables quantitatives ont été exprimées par leurs moyennes et écart-types, et les variables qualitatives en nombre et pourcentage.

Nous avons calculé l'incidence en nombre de cas pour 1000 patients-années de cancer tout type, cancers tout type sauf NMSC, cancers solides, carcinomes de la peau hors mélanome, mélanomes et hémopathies. Nous avons réalisé une première analyse en prenant tous les cancers, quel que soit le délai après la dernière administration de TCZ. Nous avons réalisé une seconde analyse avec uniquement les patients étant en cours de traitement par TCZ ou ayant arrêté ce traitement dans les 90 jours avant l'évènement indésirable d'intérêt. Nous avons ensuite réalisé une analyse de sensibilité pour le risque d'exposition au TCZ : 60, 180 et 365 jours après l'arrêt du traitement afin de déterminer l'effet potentiel à long terme du bDMARD sur le risque de cancers hors NMSC.

Afin de déterminer les facteurs de risques liés aux cancers, nous avons réalisé une analyse univariée au moyen des tests de Student pour les variables quantitatives, et du Chi² pour les variables qualitatives. Nous avons comparé les trois groupes (1, 2 et 3) par rapport aux patients n'ayant pas présenté de cancer au cours du suivi dans le registre REGATE (population de référence).

Afin d'analyser le risque de cancer en fonction de l'activité de la PR au cours du suivi, nous avons comparé en trois groupes les rémissions (à partir du DAS-28) :

- groupe A : rémission et faible activité de la PR ou activité modérée et forte
- groupe B : rémission et faible activité ou activité modérée ou activité forte
- groupe C : rémission, activité faible et modérée ou activité forte

Les facteurs de risque retrouvés potentiellement associés ($p < 0,2$) ont alors été analysés en analyse multivariée, au moyen d'une analyse par régression logistique. Plusieurs modèles ont été testés : des modèles prenant en compte l'intégralité des variables potentiellement associées (y compris les variables pour lesquelles nous avons beaucoup de données manquantes) ; ainsi que des modèles dans lesquels nous supprimions pas

à pas les variables avec le plus de données manquantes et ne semblant pas s'avérer associées à l'événement d'intérêt afin que la population analysée en multivariée reste comparable, au moins en effectif d'événements indésirables, à la population initiale. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Enfin, nous avons analysé les caractéristiques de la prise en charge et de l'évolution des cancers, les modifications éventuelles dans les traitements de la PR à la découverte du cancer, à sa rémission et rechute ou à la découverte d'un nouveau cancer en fonction des sous-types de cancers.

C) Résultats

I) Caractéristiques générales des patients du registre REGATE

Au total, le registre REGATE a inclus **1496 patients** suivi en moyenne $47 \pm 15,2$ mois. Les patients étaient en majorité des **femmes (79,9%)**, et âgés en moyenne de **57 ± 14 ans**. Le poids moyen des patients étaient de $69,9 \pm 15,6$ kg. Les patients fumeurs (actifs ou sevrés depuis moins de 3 ans) représentaient 21% des patients. Les patients avaient un score de comorbidité moyen à $2,9 \pm 1,4$. Dans les antécédents, **5,1% des patients ont eu un cancer en moyenne $9,9 \pm 8,6$ ans avant l'inclusion dans le registre**, mais aucun avec une forme métastatique (*tableau 7*).

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre REGATE – données médicales

	REGATE (n=1496)
Durée suivi registre (mois), moyenne (ET)	47,0 (15,2)
NR, n (%)	6 (0,4)
Age moyen en année (ET)	57 (14)
NR, n (%)	0 (0)
Femmes, n (%)	1196 (79,9)
NR, n (%)	0 (0)
Poids moyen en kilogramme (ET)	69,7 (15,6)
NR, n (%)	227 (15,2)
Tabagisme, n (%)	321 (21,5)
NR, n (%)	35 (2,3)
Antécédents	
- Cancers, n (%)	77 (5,1)
NR, n (%)	0 (0)
Métastase	
n (%)	0 (100)
NR, n (%)	13 (0,9)
Calcul sur n	77
Durée entre cancer et inclusion dans le registre (années)	
Moyenne (ET)	9,9 (8,6)
NR, n (%)	16 (1,1)
Calcul sur n	72
- Index de Charlson, moyenne (ET)	2,9 (1,4)
NR, n (%)	248 (16,6)

BMI : indice de masse corporelle ; ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante

Concernant les données du rhumatisme à l'inclusion, **79,9 % des patients étaient « immuno-positifs »** (FR ou ACPA positifs) : 67,1% FR+, et 65,5% ACPA +. En moyenne, la durée d'évolution de la PR était de $152,3 \pm 120,4$ mois.

Concernant l'exposition aux traitements, en moyenne les patients avaient reçu $2,2 \pm 1,3$ csDMARDs depuis le diagnostic, soit pour la plupart du MTX (94,1%), puis du LEF (44,3%), SSZ (30,2%), HCQ (30,1%), et rarement de la cyclosporine ou azathioprine (2,7%). **La plupart des patients étaient en échec d'au moins un bDMARD (exposition moyenne de $1,8 \pm 1,3$), 79,9% avaient été exposés à au moins un TNFi, 22,8% au RTX, 21,9% à l'ABA (tableau 8).**

A l'inclusion, la dose moyenne de TCZ était de $7,9 \pm 0,6$ mg/kg par perfusion (soit $553,1 \pm 127,8$ mg). **La durée d'exposition au TCZ était en moyenne de $32,4 \pm 22$ mois.** Plus de la moitié des patients (**59,7%**) avaient un traitement par csDMARD associé : **49,4% MTX**, 8,2% LEF, 1,6 % SSZ. Environ 68% des patients recevaient un traitement par corticoïdes, à la dose moyenne de $10,1 \pm 7,4$ mg/jour. Aucune prise en charge n'a associé deux bDMARDs (**tableau 9**).

En moyenne, la PR était active (DAS 28 $5,1 \pm 1,4$; DAS 28 CRP $4,9 \pm 1,2$) à l'inclusion. Les valeurs moyennes des composantes de ces scores, sont disponible dans le **tableau 9**.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre REGATE – données de la polyarthrite rhumatoïde

	REGATE (n=1496)
Durée moyenne d'évolution (mois) (ET)	152,3 (120,4)
NR, n (%)	75 (5,0)
Immuno-positif, n (%)	1196 (79,9)
NR, n (%)	138 (9,2)
- FR, n (%)	1004 (67,1)
NR, n (%)	193 (12,9)
- ACPA, n (%)	980 (65,5)
NR, n (%)	267 (17,8)
Erosion, n (%)	NR
NR, n (%)	
Historique traitement	
- csDMARDs, nombre moyen (ET)	2,3 (1,3)
NR, n (%)	1 (0,1)
MTX, n (%)	1407 (94,1)
NR, n (%)	21 (1,4)
LEF, n (%)	662 (44,3)
NR, n (%)	21 (1,4)
SSZ, n (%)	452 (30,2)
NR, n (%)	21 (1,4)
HCQ, n (%)	451 (30,1)
NR, n (%)	21 (1,4)
CYC, n (%)	41 (2,7)
NR, n (%)	21 (1,4)
AZA, n (%)	41 (2,7)
NR, n (%)	21 (1,4)
- bDMARDs, nombre moyen (ET)	1,8 (1,3)
NR, n (%)	0 (0)
TNFi, n (%)	1195 (79,9)
NR, n (%)	0 (0)
RTX, n (%)	341 (22,8)
NR, n (%)	4 (0,3)
ABA, n (%)	328 (21,9)
NR, n (%)	4 (0,3)

ABA : abatacept ; AZA : azathioprine ; bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; ET : écart type ; n : nombre ; HCQ : hydroxychloroquine ; NR : donnée manquante ; MTX : méthotrexate ; RTX : rituximab ; SSZ : sulfasalazine ; TNFi : inhibiteur du TNF α ; VS : vitesse de sédimentation

Tableau 9 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre REGATE – données à l’inclusion de la polyarthrite rhumatoïde

	REGATE (n=1496)
Tocilizumab	
- Dose (mg/kg), moyenne (ET)	7,9 (0,6)
NR, n (%)	182
- Dose totale (mg)	
moyenne (ET)	553,1 (127,8)
NR, n (%)	333 (0)
- Durée exposition (mois)	
moyenne (ET)	32,0 (22,1)
NR, n (%)	0 (0)
Corticothérapie à l’inclusion, n (%)	1023 (68,4)
NR, n (%)	3 (0,2)
- Dose (mg/j) seulement patient sous CTC	
moyenne (ET)	10,1 (7,4)
NR, n (%)	10 (0,1)
Calcul sur n	1023
- Dose (mg/j)	
moyenne (ET)	6,9 (7,6)
NR, n (%)	13 (0,9)
csDMARDs à l’inclusion, n (%)	893 (59,7)
NR, n (%)	3 (0,2)
- MTX, n (%)	739 (49,4)
NR, n (%)	6 (0,4)
- LEF, n (%)	122 (8,2)
NR, n (%)	45 (3,0)
- SSZ, n (%)	24 (1,6)
NR, n (%)	50 (0,3)
- HCQ, n (%)	33 (2,2)
NR, n (%)	51 (3,4)
- Autres CsDMARDs, n (%)	7 (0,5)
NR, n (%)	51 (3,4)
Association autre bDMARD à l’inclusion, n (%)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)
Activité PR inclusion	
- DAS 28, moyenne (ET)	5,1 (1,4)
NR, n (%)	263 (17,6)
- DAS 28 – CRP, moyenne (ET)	4,9 (1,2)
NR, n (%)	465 (31,1)
- NAD,	
Moyenne (ET)	9,1 (7,3)
Médiane (min-max)	0 – 28
NR, n (%)	463 (30,8)
- NAG	
Moyenne (ET)	6,0 (5,2)
Médiane (min-max)	0 – 28
NR, n (%)	462 (30,9)
- CRP (mg/l)	
Moyenne (ET)	23,6 (34,0)
NR, n (%)	525 (35,1)
- VS (mm/h)	
Moyenne (ET)	33 (26)
NR, n (%)	1036 (69,3)

bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventiional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; ET : écart type ; HCQ : hydroxychloroquine ; LEF : léflunomide ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NAD : nombre d’articulation douloureuse ; NAG : nombre d’articulation gonflée ; NR : donnée manquante ; SSZ : sulfasalazine

Durant le suivi dans le registre, les patients avaient une faible activité de la PR (DAS 28 moyen $3,0 \pm 1,2$, DAS 28 CRP moyen $3,2 \pm 1,0$). La dose moyenne de corticoïdes durant le suivi était de $7,8 \pm 5,1$ mg/jour (**tableau 10**).

Tableau 10 : Caractéristiques des patients inclus dans le registre REGATE – Données de la polyarthrite rhumatoïde durant le suivi

	REGATE (n=1496)
DAS 28 VS	
moyenne (ET)	3,0 (1,2)
NR, n (%)	86 (5,7)
- Groupe 1 :	
rémission ou activité faible, NR (%)	865 (57,8)
activité modérée ou forte, NR (%)	545 (36,4)
- Groupe 2 :	
rémission ou activité faible, NR (%)	865 (57,8)
activité modérée, NR (%)	468 (32,3)
activité forte, NR (%)	77 (5,1)
- Groupe 3 :	
rémission ou activité faible ou modérée, NR (%)	1333 (89,1)
activité forte, NR (%)	77 (5,1)
DAS 28 CRP	
moyenne (ET)	3,2 (1,0)
NR, n (%)	124 (0,1)
Dose de corticoïde durant le suivi (mg/j)	
moyenne (ET)	7,8 (5,1)
NR (%)	72 (4,8)

ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante

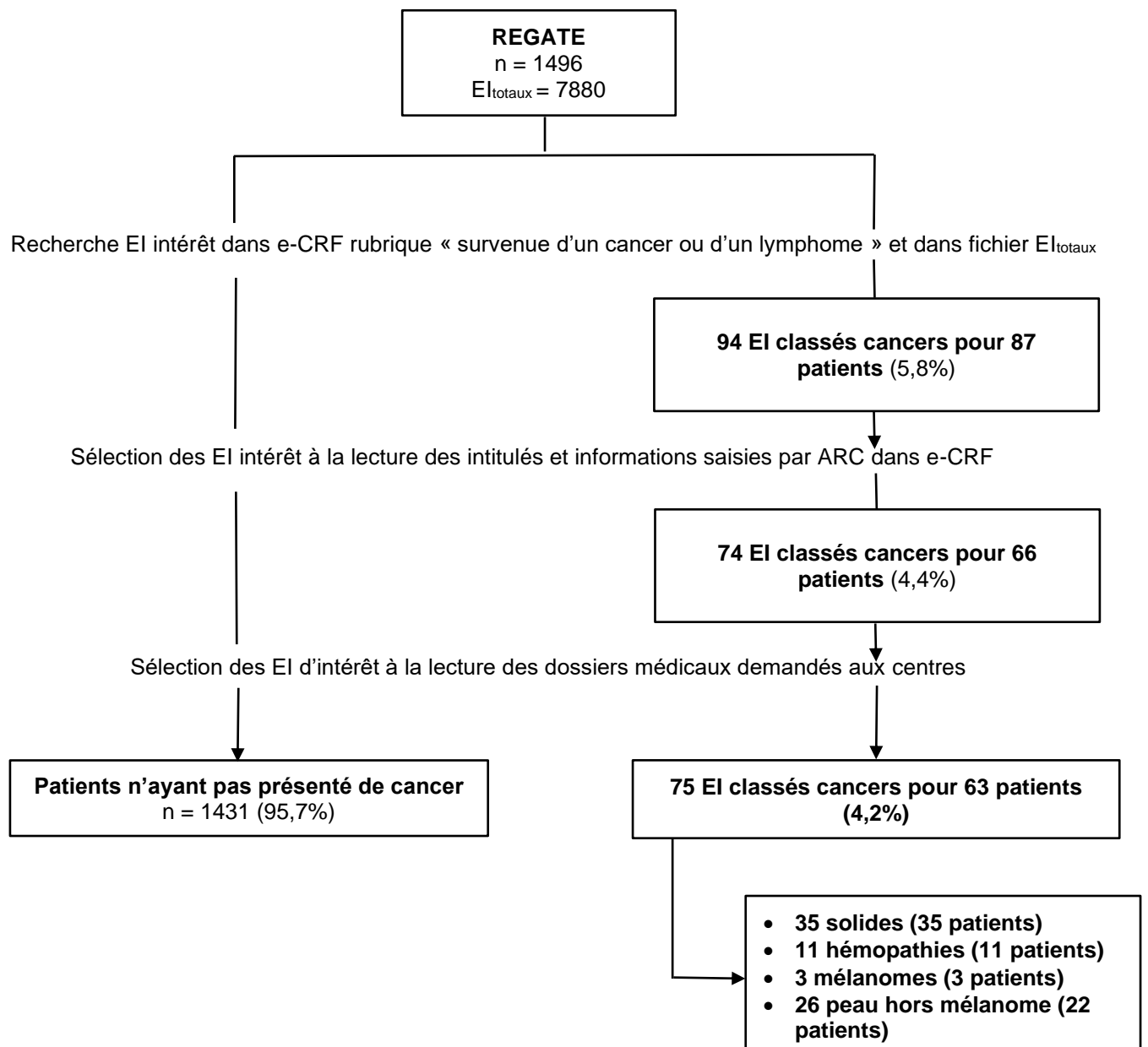
II) Identification des cancers et caractéristiques de ces patients à l'inclusion

1 Identifications des évènements indésirables d'intérêt

Durant les visites de suivi, 83 tumeurs ont été répertoriées dans les évènements indésirables (**figure 5**). Après étude des e-CRF, 21 évènements n'étaient pas des tumeurs malignes (12 tumeurs bénignes, 5 infections, 2 lésions pré-cancéreuses du colon, une neuropathie des membres inférieurs et une myélodysplasie) et ont donc été exclus. A la lecture du fichier regroupant tous les évènements indésirables des patients inclus dans le registre et envoyé aux investigateurs, nous avons ajouté 11 cancers qui n'avaient pas été saisi dans les évènements indésirables dit « cancers ». **Nous avons fait la demande auprès de 35 centres des dossiers médicaux de 66 patients, pour les 74 évènements indésirables classés cancers.** Seul deux centres n'ont pas répondu à notre demande (soit 3 patients) et un dossier médical d'un patient n'a pas été retrouvé dans les archives du centre responsable. Ainsi, les données utilisées pour ces quatre patients ont été extraites uniquement de l'e-CRF rempli par les ARC et les médecins responsables des centres.

Après étude des 66 dossiers (e-CRF, et médicaux si obtenus), **nous avons pu répertorier 77 évènements indésirables de cancer chez 65 patients**, puisque 10 patients ont présenté deux cancers, un patient en a eu trois, et un évènement n'était pas un cancer mais une tumeur bénigne (tumeur bénigne surrénalienne).

Au total, nous avons analysé 75 cancers chez 63 patients, soit 35 cancers solides chez 35 patients (31 patients ont présenté un premier cancer solide, puis 4 autres patients, qui avaient déjà eu un autre cancer, ont présenté un cancer solide au cours du suivi), **11 hémopathies chez 11 patients** (10 patients ont présenté une hémopathie, et une hémopathie a été diagnostiquée chez un autre patient qui avait présenté en premier lieu un cancer solide), **26 cancers de la peau hors mélanome chez 22 patients** (3 patients ont eu au moins un autre cancer cutané hors mélanome, 3 patients ont eu un NMSC alors qu'ils avaient eu un autre cancer au cours du suivi), et **un mélanome chez 3 patients. Deux autres patientes ont présenté une dysplasie du col de l'utérus.**



ARC : attaché de recherche clinique ; e-CRF : cahier d'observation électronique ; EI : évènement indésirable ; n : nombre

Figure 5 : Identifications des évènements indésirables cancers

Sur les 7880 évènements indésirables décrits chez les 1496 patients suivis dans le registre REGATE, nous avons identifiés 75 cancers chez 63 patients. Nous avons observé 35 néoplasies solides, 11 hémopathies, 3 mélanomes, et 26 cancers cutanés hors mélanome.

1 Caractéristiques des patients ayant présenté un cancer au cours du suivi dans REGATE

Pour rappel, pour l'analyse des données, nous avons détaillé en trois groupes les patients ayant présenté un cancer au cours du suivi dans le registre REGATE et les avons nommés comme suit pour faciliter la lecture du manuscrit :

- 63 patients ayant présenté un cancer tout type : groupe 1
- 47 patients ayant présenté un cancer solide ou hémopathie ou mélanome avec exclusion des NMSC : groupe 2
- 22 patients ayant présenté un NMSC : groupe 3

Les caractéristiques à l'inclusion (âge, sexe, durée d'évolution de la PR, positivité des anticorps ACPA et/ou FR, csDMARDs et bDMARDs antérieurs à l'inclusion) ont été détaillées par groupe de patients en **annexe 9**.

a) Données médicales

Les 63 patients ayant présenté au moins un cancer au cours du suivi dans le registre REGATE, **étaient significativement plus âgés que les patients n'ayant pas présenté de cancer ($64,4 \pm 10,4$ ans et $56,2 \pm 13,6$ ans respectivement, $p=0,01$)**. Cette différence était également retrouvée dans les sous-groupes de cancers sauf NMSC ($63,4 \pm 10,5$; $p= 0,01$), et NMSC ($68,5 \pm 9,1$ ans ; $p =0,01$). **Les patients étaient en majorité des femmes (66,7% pour les cancers tout type, 61,7% pour les cancers sauf NMSC, 77,3% groupe NMSC et 80,5% groupe sans cancer), mais la proportion d'hommes dans les groupes de cancers tout type et de cancers sauf NMSC était significativement plus importante que celle chez les patients sans cancer ($p= 0,01$) (tableau 11)**.

Pour les trois groupes de patients ayant présenté un cancer, il semblerait que le poids moyen était plus élevé par rapport au groupe sans cancer (cancer tout type : $72,3 \pm 4,8$ kg vs $69,6 \pm 15,9$ kg, $p=0,21$), bien que ces résultats n'étaient pas significatifs. **On retrouvait significativement plus de tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3 ans chez les patients ayant présenté un cancer hors NMSC** par rapport aux patients sans cancers ($36,2\%$ vs $20,3\%$, $p=0,02$). Pour les patients ayant présenté un cancer tout type, il existait plus de patients exposés au tabac que les patients sans cancer, mais non

significatif (28,6%, $p=0,16$). Ceci pouvait être expliqué par le fait que **dans le groupe NMSC, les patients semblaient moins fumer que dans le groupe sans cancer** (9,1% et 20,3% respectivement, $p=0,16$), mais là encore la différence n'était pas significative (*tableau 11*).

Dans les 3 groupes de cancers, les patients avaient significativement plus de comorbidités que ceux sans cancer (index de Charlson $3,6 \pm 1,4$ dans le groupe de cancers tout type, et $2,9 \pm 1,4$ patients sans cancer, $p=0,01$). Cinq patients dans le groupe de cancers tout type avaient présenté un antécédent de néoplasie (sans métastase) avant l'inclusion dans le registre, soit 7,9% : un cancer de l'utérus et un adénocarcinome du moyen rectum chez un même patient (23 ans et 6 ans respectivement avant l'inclusion dans le registre), un adénocarcinome mammaire, deux carcinomes épidermoïdes chez un même patient, un cancer du rein à cellules claires, et un carcinome in situ de la vessie. La durée entre l'antécédent de cancer et l'inclusion était en moyenne de $13 \pm 8,9$ années chez les patients avec un cancer (tout type). L'antécédent de cancer avant inclusion était plus souvent retrouvé dans le sous-groupe des cancers sauf NMSC par rapport au groupe sans cancer mais non statistiquement significatif (10,6% et 5,0%, $p=0,09$) (*tableau 11*).

Les patients ayant présenté un cancer au cours du suivi étaient en moyenne plus âgés ($64,4 \pm 10,4$ ans), avaient plus de comorbidités (index Charlson $3,6 \pm 1,4$) et plus exposés au tabac (28,6%) que ceux sans cancer. Les patients étaient en majorités des femmes (66,7%), mais il existait plus d'hommes chez les patients ayant présenté un cancer que ceux sans antécédent de cancer.

Tableau 11 : caractéristiques à l'inclusion des patients ayant présenté des cancers au cours du suivi dans le registre REGATE par rapport à ceux n'ayant pas déclaré de cancer – **données médicales des patients**

	Groupe 1 (n=63)	P	Groupe 2 * (n=47)	P	Groupe 3 (n=22)	p	Patients sans cancer (n=1433)	p
Age moyen en année (ET)	64,4 (10,4)	0,01	63,4 (10,5)	0,01	68,5 (9,1)	0,01	56,2 (13,6)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Femmes, n (%)	42 (66,7)	0,01	29 (61,7)	0,01	17 (77,3)	0,43	1154 (80,5)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
IMC moyen en kilogramme (ET)	26,7 (4,7)		26,9 (4,8)		27,9 (4,8)		NR	
NR, n (%)	30 (47,6)		21 (44,7)		10 (45,5)			
Poids moyen en kilogramme (ET)	72,3 (4,8)	0,21	73,0 (16,4)	0,16	70,7 (16,9)	0,75	69,6 (15,9)	Réf
NR, n (%)	2 (3,2)		2 (4,3)		0 (0)		73 (5,1)	
Tabagisme, n (%)	18 (28,6)	0,16	17 (36,2)	0,02	2 (9,1)	0,16	303 (20,3)	Réf
NR, n (%)	2 (3,2)		1 (2,1)		2 (9,1)		33 (2,3)	
Antécédents								
- Cancers, n (%)	5 (7,9)	0,22	5 (10,6)	0,09	2 (9,1)	0,31	72 (5,0)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Métastase								
n (%)	0 (100)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
NR, n (%)	2 (40)		2 (40)		1 (50)		11 (15,3)	
Calcul sur n	5		5		2		72	
Durée entre cancer et inclusion dans le registre (années)								
Moyenne (ET)	13 (8,9)	-	13 (8,9)	-	23 (-)	-	9,6 (8,6)	-
NR, n (%)	2 (40)		2 (40)		1 (50)		14 (19,4)	
Calcul sur n	5		5		2		72	
- Index de Charlson, moyenne (ET)	3,6 (1,4)	0,01	3,6 (1,4)	0,001	3,7 (1,2)	0,01	2,9 (1,4)	Réf
NR, n (%)	4 (6,3)		3 (6,4)		1 (4,5)		244 (17,0)	

IMC : indice de masse corporelle ; ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante ; Réf : référence

* : exclusion des patients ayant présenté seulement un NMSC

Les données p en gras et sous lignées sont celles qui ont été incluses dans l'analyse multivariée ($p < 0,2$)

b) Données de la polyarthrite rhumatoïde

La durée moyenne d'évolution de la PR chez les patients ayant présenté un cancer était de $149,3 \pm 122,8$ mois. Une majorité de ces patients, soit **79,4%**, avait une positivité des anticorps FR et/ou ACPA (70% FR positifs et 65% ACPA positifs), et environ la moitié des patients avaient un rhumatisme érosif à l'inclusion (pour rappel, cette dernière donnée n'a pas pu être recueillie dans le registre, mais l'information a pu être codée pour les patients ayant présentés un cancer à partir de l'étude des dossiers médicaux envoyés par les centres). En moyenne, les patients du groupe cancer tout type avaient eu une exposition moyenne à $2,1 \pm 1,2$ csDMARDs avant l'inclusion dans le registre. **Avant l'inclusion, les patients du groupe cancer tout type ou cancer sans NMSC étaient significativement moins exposés au MTX par rapport aux patients sans cancer** (88,9% et 85,1% vs 94,3%, $p=0,06$ et $0,02$ respectivement). La majorité des patients étaient en échec d'au moins une biothérapie, puisqu'en moyenne les patients avec un cancer tout type avaient été exposés à $1,8 \pm 1,2$ bDMARDs avant l'inclusion, soit **77,8%** à un TNFi, **30,2%** au RTX, et **20%** à l'ABA. Les patients avec NMSC semblaient plus exposés au RTX avant l'inclusion dans le registre que les patients sans cancer (36,4% vs 22,5%, $p=0,13$), et moins à l'ABA (9,1% vs 22%, $p=0,11$) mais le résultat n'était pas significatif (**tableau 12**).

Les patients ayant présenté un cancer avaient en moyenne une durée d'évolution de la PR de $149,3 \pm 122,8$ mois, et des auto-anticorps (79,4%). La majorité des patients étaient en échec d'au moins 2 csDMARDs, et au moins 1 bDMARD avant l'inclusion dans le registre. Les patients ayant présenté un cancer étaient moins exposés au MTX (88,9%) avant l'inclusion dans le registre, que les patients sans cancer (94,3%).

Tableau 12 : caractéristiques à l'inclusion des patients ayant présenté des cancers au cours du suivi dans le registre REGATE par rapport à ceux n'ayant pas déclaré de cancer – **données de la polyarthrite rhumatoïde**

	Groupe 1 (n=63)	p	Groupe 2* (n=47)	p	Groupe 3 (n=22)	p	Patients sans cancer (n=1433)	p
Durée moyenne d'évolution (mois) (ET)	149,3 (122,8)	0,84	144,2 (129,9)	0,65	156,5 (98,8)	0,88	152,5 (120,3)	Réf
NR, n (%)	1 (1,5)		0 (0)		1 (4,5)		74 (5,2)	
Immuno-positif, n (%)	50 (79,4)	0,41	39 (83,0)	0,65	16 (72,7)	0,21	1146 (80,0)	Réf
NR, n (%)	4 (6,3)		2 (4,3)		2 (9,1)		134 (9,4)	
- FR, n (%)	44 (69,8)	0,87	35 (74,5)	0,58	14 (63,3)	0,46	960 (67,0)	Réf
NR, n (%)	7 (11,1)		4 (8,5)		3 (13,6)		186 (13,0)	
- ACPA, n (%)	41 (65,1)	0,49	32 (68,1)	0,70	13 (59,1)	0,17	939 (65,5)	Réf
NR, n (%)	9 (14,3)		6 (12,8)		3 (13,6)		258 (18,0)	
Erosion, n (%)	32 (50,8)	-	24 (51,1)	-	10 (45,5)	-	NR	-
NR, n (%)	23 (36,5)		15 (31,9)		10 (45,5)			
Historique traitement								
- csDMARDs, nombre moyen (ET)	2,1 (1,2)	0,45	2,0 (1,2)	0,16	2,3 (1,2)	0,81	2,3 (1,3)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		0 (0)	
MTX, n (%)	56 (88,9)	0,06	40 (85,1)	0,02	22 (100)	0,38	1351 (94,3)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
LEF, n (%)	27 (42,9)	0,90	17 (36,2)	0,30	12 (54,5)	0,40	635 (44,3)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
SSZ, n (%)	23 (36,5)	0,26	16 (34,0)	0,52	7 (31,8)	0,82	429 (29,9)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
HCQ, n (%)	16 (25,4)	0,48	12 (25,3)	0,63	5 (22,7)	0,49	435 (30,4)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
CYC, n (%)	1 (1,6)	0,48	1 (2,1)	0,63	0 (0)	0,53	40 (2,8)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
AZA, n (%)	0 (0)	0,41	0 (0)	0,26	0 (0)	0,53	41 (2,9)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		20 (1,4)	
- bDMARDs, nombre moyen (ET)	1,8 (1,3)	0,99	1,7 (1,1)	0,60	1,9 (1,3)	0,63	1,8 (1,3)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
TNFi, n (%)	49 (77,8)	0,63	36 (78,7)	0,58	19 (86,4)	0,33	1146 (80,0)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		0 (0)	
RTX, n (%)	19 (30,2)	0,16	12 (25,5)	0,59	8 (36,4)	0,13	322 (22,5)	Réf

NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		3 (0,2)	
ABA, n (%)	13 (20)	1,00	11 (23,4)	0,72	2 (9,1)	0.11	315 (22,0)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		3 (0,2)	

ABA : abatacept ; bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventiional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante ; MTX : méthotrexate ; Réf : référence ; RTX : rituximab ; TNFi : inhibiteur du TNF α ; VS : vitesse de sédimentation

* : exclusion des patients ayant présenté seulement un NMSC

Les données p en gras et sous lignées sont celles qui ont été incluses dans l'analyse multivariée ($p < 0,2$)

c) Données à l'inclusion

Les 63 patients ont été **suivis en moyenne $48,5 \pm 15,5$ mois dans le registre REGATE**. Seuls les patients avec NMSC ($55,9 \pm 8,2$) ont été suivis significativement plus longtemps que ceux n'ayant pas présenté de cancer ($49,9 \pm 15,2$, $p=0,01$). Les patients du sous-groupe cancers tout type sauf NMSC ont été **exposés significativement moins longtemps au TCZ ($23,0 \pm 19,5$ mois respectivement) que les patients sans cancer ($32,2 \pm 22,0$ mois, $p=0,005$ respectivement)**. Pour les patients ayant présenté un cancer tout type, l'exposition au TCZ était moins longue que les patients sans cancer ($26,7 \pm 21,1$ mois vs $32,2 \pm 22,0$ mois ; $p=0,05$), avec une différence à la limite de la significativité. La dose moyenne de TCZ était de $7,8 \pm 0,9$ mg/kg (soit une dose totale moyenne de 556 ± 147 mg) toutes les 4 semaines dans le groupe de cancers tout type (**tableau 13**).

A l'inclusion, dans le groupe de cancers tout type, 69,8% des patients bénéficiaient d'une corticothérapie avec une dose moyenne de $11,4 \pm 8,1$ mg/jour. **La moitié des patients avaient en association au TCZ, un traitement par csDMARD** (44,4% au MTX, 4,8% au LEF, 1,6% au SSZ, et 1,6% à HCQ). Il y avait moins de patients des groupes de cancers tout type et de cancers hors NMSC avec une association TCZ/ csDMARD par rapport aux patients sans cancer, mais cette différence n'était pas significative. Aucun patient n'était traité en association avec un autre bDMARD (**tableau 13**).

Les 63 patients ayant présenté un cancer tout type avaient une PR très active à l'inclusion, avec un DAS 28 moyen à $5,4 \pm 1,2$ (DAS 28 CRP moyen à $5,1 \pm 1,1$) qui paraît plus active que les patients sans cancer (DAS 28 $5,1 \pm 1,3$, $p=0,05$), mais à la limite de la significativité. Les données de ces scores sont détaillées dans le **tableau 13** pour les 3 groupes. Seules les articulations gonflées étaient significativement plus nombreuses dans les groupes de cancers tout type et cancers sauf NMSC par rapport aux patients sans cancers (tout type $7,7 \pm 6,2$ vs $5,9 \pm 5,1$, $p=0,02$; tout type sauf NMSC $8,0 \pm 6,5$ vs $5,9 \pm 5,1$, $p=0,01$).

Les patients ayant présenté un cancer au cours du suivi avaient une durée d'exposition au TCZ plus courte et avaient reçu des doses plus faibles de TCZ que ceux sans cancer. La PR était plus active à l'inclusion (DAS 28 moyen $5,4 \pm 1,2$) chez les patients ayant développé un cancer que ceux sans cancer. Le suivi dans le registre des patients avec un cancer était de $48,5 \pm 15,5$ mois. A l'inclusion, 69,8% des patients avec un cancer avaient une corticothérapie, et 50,8% un traitement par csDMARD associé au TCZ.

Tableau 13 : caractéristiques à l'inclusion des patients ayant présenté des cancers au cours du suivi dans le registre REGATE par rapport à ceux n'ayant pas déclaré de cancer – **données sur la polyarthrite rhumatoïde à l'inclusion**

	Groupe 1 (n=63)	p	Groupe 2* (n=47)	p	Groupe 3 (n=22)	p	Patients sans cancer (n=1433)	p
Durée suivi registre (mois), moyenne (ET)	48,6 (15,5)	0,40	46,3 (16,6)	0,77	55,9 (8,2)	0,01	46,9 (15,2)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		6 (0,4)	
Tocilizumab								
- Dose (mg/kg), moyenne (ET)	7,8 (0,9)	0,02	7,8 (0,9)	0,06	7,7 (0,9)	0,05	7,9 (0,6)	Réf
NR, n (%)	1 (1,6)		1 (2,1)		0 (0)		181 (12,6)	
- Dose totale (mg)								
moyenne (ET)	556 (147)	0,84	563,8 (143,9)	0,57	540,1 (146,0)	0,64	553 (127)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		333 (23,2)	
- Durée exposition (mois)								
moyenne (ET)	26,7 (21,1)	0,05	23,0 (19,5)	0,005	36,5 (21,9)	0,38	32,2 (22,0)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Corticothérapie à l'inclusion, n (%)	44 (69,8)	0,89	35	0,43	13	0,36	979 (68,3)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		3 (0,2)	
- Dose (mg/j) ceux sous CTC								
moyenne (ET)	11,4 (8,2)	-	11,2 (8,3)	-	12,0 (9,0)	-	10,1 (7,2)	-
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		10 (1,0)	
Calcul sur n	44		35		13		979	
- Dose (mg/j)								
moyenne (ET)	8,0 (8,6)	0,28	8,3 (8,6)	0,20	7,11 (9,1)	0,89	6,9 (7,6)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		13	
csDMARDs à l'inclusion, n (%)	32 (50,8)	-	26 (55,3)	-	13 (59,1)	-	861 (60,1)	-
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		3 (0,2)	
- MTX, n (%)	28 (44,4)	0,44	22 (46,8)	0,77	11 (50)	1,00	711 (49,6)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		6 (0,4)	
- LEF, n (%)	3 (4,8)	0,36	2 (4,2)	0,23	2 (9,1)	0,58	119 (8,3)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		45 (3,14)	
- SSZ, n (%)	1 (1,6)	0,72	1 (2,1)	0,56	0 (0)	0,69	23 (1,6)	Réf
NR, n (%)	0(0)		0 (0)		0 (0)		50 (0,3)	
- HCQ, n (%)	1 (1,6)	0,57	1 (2,1)	0,70	0 (0)	0,60	32 (2,2)	Réf
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		51 (3,6)	

- Autres CsDMARDs, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	7 (0,5)	
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		51 (3,6)	
Association autre bDMARD à l'inclusion, n (%)	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-
NR, n (%)	0 (0)		0 (0)		0 (0)		0 (0)	
Activité PR à l'inclusion								
- DAS 28, moyenne (ET)	5,4 (1,2)	0,05	5,5 (1,2)	0,05	5,3 (1,2)	0,40	5,1 (1,3)	Réf
NR, n (%)	12 (19,0)		8 (17,0)		4 (18,2)		251 (17,6)	
- DAS 28 – CRP								
Moyenne (ET)	5,1 (1,2)	0,09	5,2 (1,2)	0,09	4,9 (1,1)	0,65	4,8 (1,2)	Réf
NR, n (%)	16 (25,4)		11 (23,4)		6 (27,7)		449 (31,3)	
- NAD								
Moyenne (ET)	10,3 (7)	0,24	10,7 (7,3)	0,18	8,9 (5,5)	0,91	9,1 (7,4)	Réf
Médiane (min-max)	1 – 28		1 – 28		2 - 17		0 - 28	
NR, n (%)	13 (20,6)		8 (17,0)		6 (27,7)		450 (3,1)	
- NAG								
Moyenne (ET)	7,7 (6,2)	0,02	8,0 (6,5)	0,01	6,6 (5,2)	0,61	5,9 (5,1)	Réf
Médiane (min-max)	0 – 26		0 – 26		0 - 16		0 - 28	
NR, n (%)	13 (20,6)		8 (17,0)		6 (27,7)		449 (31,3)	
- CRP (mg/l)								
Moyenne (ET)	28,6 (40,2)	0,26	29,6 (42,8)	0,25	33,2 (51,2)	0,198	23,2 (33,5)	Réf
NR, n (%)	8 (12,7)		7 (14,9)		2 (9,1)		517 (36,1)	
- VS (mm/h)								
Moyenne (ET)	36,6 (23,9)	0,36	36,1 (24,0)	0,50	39,7 (25,6)	0,28	33,0 (27,1)	Réf
NR, n (%)	9 (14,3)		8 (17,0)		2 (9,1)		1027 (71,7)	

bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventiional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; ET : écart type ; HCQ : hydroxychloroquine ; LEF : léflunomide ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NAD : nombre d'articulation douloureuse ; NAG : nombre d'articulation gonflée ; NR : donnée manquante ; Réf : référence ; SSZ : sulfasalazine

* : exclusion des patients ayant présenté seulement un NMSC

Les données p en gras et sous lignées sont celles qui ont été incluses dans l'analyse multivariée ($p < 0,2$)

d) Données de la polyarthrite rhumatoïde durant le suivi

Au cours du suivi (visites entre l'inclusion et la sortie du registre, y compris celles où le patient n'était plus exposé au TCZ) dans le registre, l'activité de la PR avait diminué, mais restait modérément active puisque le DAS 28 était en moyenne à $3,6 \pm 1,4$ (DAS28 CRP $3,6 \pm 1,2$) pour les patients ayant présenté un cancer. **Lors de l'analyse en sous-groupe (A, B et C) de l'activité de la PR au cours du suivi, les patients ayant présenté un cancer tout type ou tout type sauf NMSC avaient une activité plus forte de la PR que les patients sans cancers.** Ces résultats étaient significatifs pour les groupes B et C (cancer tout type 11,1% des patients avec une activité forte, alors qu'elle était de 4,9% dans le groupe sans cancer, $p=0,04$) et sont reportés dans le **tableau 14**. Pour les patients avec un NMSC, la proportion de patients avec une activité modérée ou forte en analyse A semblait plus élevée que ceux sans cancer (50% vs 35,8%, $p=0,18$) mais les résultats n'étaient pas significatifs, probablement expliqué par le fait que les patients avec NMSC avaient d'avantage une activité modérée que les patients sans cancer (analyse B : 45,5 vs 30,9%, $p=0,355$) (**tableau 14**).

Parmi les patients avec un cancer tout type, 68,3% poursuivaient un traitement par corticoïdes durant le suivi, avec une dose moyenne de $7,8 \pm 4,2$ mg/jour (**tableau 14**).

Tableau 14 : caractéristiques des patients ayant présenté des cancers au cours du suivi dans le registre REGATE par rapport à ceux n'ayant pas déclaré de cancer – données de la polyarthrite rhumatoïde durant le suivi

	Groupe 1 (n=63)	p	Groupe 2* (n=47)	p	Groupe 3 (n=22)	p	Patients sans cancer (n=1433)	p
DAS 28 VS								
moyenne (ET)	3,3 (1,6)	-	3,4 (1,8)	-	3,1 (1,2)	-	2,9 (1,2)	-
NR, n (%)	3 (4,8)		2 (4,3)		1 (4,5)		83 (5,8)	
- Groupe A :								
rémission ou activité faible, NR (%)	28 (44,4)	0,21	20 (42,6)	0,02	10 (45,5)	0,18	837 (58,4)	Réf
activité modérée ou forte, NR (%)	32 (50,8)		25 (53,2)		11 (50,0)		513 (35,8)	
- Groupe B :								
rémission ou activité faible, NR (%)	28 (44,4)	0,019	20 (42,6)	0,013	10 (45,5)	0,355	837 (58,4)	Réf
activité modérée, NR (%)	25 (39,7)		19 (40,4)		10 (45,5)		443 (30,9)	
activité forte, NR (%)	7 (11,1)		6 (12,8)		1 (4,5)		70 (4,9)	
- Groupe C :								
rémission ou activité faible ou modérée, NR (%)	53 (84,1)	0,04	39 (83,0)	0,03	20 (90,9)	0,70	1280 (89,3)	Réf
activité forte, NR (%)	7 (11,1)		6 (12,8)		1 (4,5)		70 (4,9)	
DAS 28 CRP								
moyenne (ET)	3,3 (1,2)	-	3,5 (1,2)	-	3,0 (0,9)	-	3,1 (1,0)	-
NR, n (%)	4 (6,3)		3 (6,4)		1 (4,5)		120 (8,4)	
Dose de corticoïde durant le suivi (mg/j)								
moyenne (ET)	7,8 (4,2)	0,48	7,8 (4,5)	0,50	7,1 (3,4)	0,70	12,2 (40,5)	Réf
NR (%)	43 (68,3)		38 (80,6)		9 (40,1)		1044 (72,6)	

ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante ; Réf : référence

* : exclusion des patients ayant présenté seulement un NMSC

Les données p en gras et sous lignées sont celles qui ont été incluses dans l'analyse multivariée ($p < 0,2$)

III) Incidence des cancers

1 Incidence globale de cancer

Les 1496 patients ont été traités par TCZ pendant une durée moyenne de $32,0 \pm 22,0$ mois, soit une exposition de 3990,9 patients-années.

▪ Dans la première analyse, 75 cancers ont été identifiés au cours du suivi des patients, soit **une incidence des cancers tout type confondu de 18,79/1000 PA**. Dans les analyses en sous-groupe, **l'incidence des cancers tout type à l'exclusion des cancers de la peau hors mélanome était de 12,28/1000 PA** (49 évènements), **8,76/1000 PA pour les cancers solides** (35 évènements), **2,76/1000 PA pour les hémopathies** (11 évènements), **0,75/1000 PA pour les mélanomes** (3 évènements), **6,51/1000 PA pour les cancers de la peau hors mélanomes** (26 évènements) (*tableau 15*).

▪ La seconde analyse a exclu les cancers ayant été diagnostiqués plus de 90 jours après la dernière perfusion de TCZ. **Ainsi, le nombre de cancer tout type confondu était de 50, soit une incidence de 13,3/1000 PA**. Il y avait 30 cancers tout type sauf NMSC (12,53/1000 PA), 21 cancers solides (5,26/1000 PA), 8 hémopathies (2,00/1000 PA), un mélanome (0,25/1000 PA), et 20 NMSC (5,01/1000 PA) (*tableau 15*).

▪ La dernière analyse a exclu les cancers hors NMSC ayant été diagnostiqués plus de 60, 180 ou 360 jours après la dernière perfusion de TCZ afin de déterminer son potentiel impact à long terme. **L'incidence des cancers hors NMSC était de 6,51/1000 PA après exclusion des cancers survenant plus de 60 jours après la dernière perfusion, et 8,01/1000 PA après exclusion de ceux survenant 180 jours après la dernière perfusion de TCZ et 8,27/1000 PA pour ceux avant 360 jours** (*tableau 15*).

Tableau 15 : incidence des cancers durant le suivi dans le registre REGATE

	Évènement (n)	Incidence (/1000 PA)
Cancers diagnostiqués quel que soit délai avec TCZ		
Cancer tout type	75	18,79
Cancer tout type sauf NMSC	49	12,28
Solide	35	8,76
Hémopathie	11	2,76
Mélanome	3	0,75
NMSC	26	6,51
Cancers diagnostiqués dans les 90 jours après dernière perfusion TCZ		
Cancer tout type	50	12,53
Cancer tout type sauf NMSC	30	7,52
Solide	21	5,26
Hémopathie	8	2,00
Mélanome	1	0,25
NMSC	20	5,01
Cancers hors NMSC diagnostiqués en fonction du délai depuis la dernière perfusion TCZ		
< 60 jours	26	6,51
< 180 jours	32	8,01
<360 jours	33	8,27

n : nombre ; NMSC : cancer de la peau hors mélanome ; NR : donnée manquante ; PA : personnes-année ; TCZ : tocilizumab

2 Incidence des nouveaux cancers et des récurrences de cancer

Sur les 77 patients qui avaient un antécédent de cancer avant l'inclusion dans le registre, seulement 5 (6,5%) ont présenté au moins un nouveau cancer ou une récurrence de leur cancer durant le suivi. Ces 5 patients ont présenté seulement des cancers solides ou des mélanomes durant le suivi dans le registre. Les 77 patients ont été traités par TCZ pendant une durée moyenne de $28,7 \pm 21,6$ mois, soit 181,9 patients-années. **L'incidence des nouveaux cancers et des récurrences de cancer chez les patients avec un antécédent de néoplasie avant l'inclusion dans le registre, était de 27,5 /1000 PA.**

Quel que soit le délai entre le diagnostic du cancer et la dernière perfusion de TCZ, l'incidence des cancers tout type était de 18,79/1000 PA, des cancers tout type sauf NMSC de 12,28/1000 PA, 8,76/1000 PA pour les cancers solides, 2,76/1000 PA pour les hémopathies, 0,75/1000 PA pour les mélanomes, 6,51/1000 PA pour les NMSC. L'incidence des nouveaux cancers et des récurrences de cancer chez les patients ayant déjà présenté un cancer avant l'inclusion dans le registre, était de 27,5/1000 PA.

IV) Facteurs de risque de survenue des cancers

1 Analyse univariée (tableaux 11 à 14)

Par rapport aux patients n'ayant pas développé de cancer durant le suivi dans REGATE, les patients ayant présenté **un cancer (tout type)** :

- étaient **significativement plus âgés** ($64,4 \pm 10,4$ ans vs $56,2 \pm 13,6$ ans, $p=0,01$) et plus souvent des **hommes** (33,3% vs 19,5%, $p=0,01$)
- semblaient avoir une **exposition au tabac** plus élevée (28,6% vs 20,3%, $p=0,16$), mais le résultat n'était pas significatif
- avaient significativement **plus de comorbidité** (index de Charlson $3,6 \pm 1,4$ vs $2,9 \pm 1,4$, $p=0,01$)
- semblaient être **moins exposés au MTX** (88,9% vs 94,3%, $p=0,06$) avant l'inclusion, et **plus exposé au RTX** (30,2% vs 22,5%, $p=0,16$), mais les résultats n'étaient pas significatifs
- avaient une durée moyenne d'exposition ($26,7 \pm 21,1$ mois vs $32,2 \pm 22,0$ mois, $p=0,05$) et une dose moyenne ($7,8 \pm 0,9$ mg/kg vs $7,9 \pm 0,6$ mg/kg, $p=0,02$) de TCZ plus faible
- semblaient avoir à l'inclusion, **une activité de la PR plus élevée** (DAS 28 $5,4 \pm 1,2$ vs DAS 28 $5,1 \pm 1,3$, $p=0,05$; DAS 28 CRP $5,1 \pm 1,1$ vs DAS 28 CRP $4,8 \pm 1,2$, $p=0,09$), mais ces résultats n'étaient pas significatifs
- avaient à l'inclusion, un **nombre d'articulations gonflées significativement plus élevé** ($7,7 \pm 6,2$ vs $5,9 \pm 5,1$, $p=0,02$)
- avaient au cours du suivi, **une proportion de patients avec une activité forte de la PR significativement plus élevée** (groupe C 11,1% vs 4,9%, $p=0,04$)

Par rapport aux patients n'ayant pas développé de cancer durant le suivi dans REGATE, les patients ayant présenté **un cancer sauf NMSC** :

- étaient significativement **plus âgés** ($63,4 \pm 10,5$ ans vs $56,2 \pm 13,6$ ans, $p=0,01$) et plus souvent des **hommes** (38,3% vs 19,5%, $p=0,01$)
- semblaient avoir un **poids moyen** plus élevé (**73,0** $\pm 16,4$ kg vs $69,6 \pm 15,9$ kg, $p=0,16$), mais le résultat n'était pas significatif
- étaient significativement **plus exposés au tabac** (36,2% vs 20,3%, $p=0,02$)

- avaient significativement **plus de comorbidité** (index de Charlson $3,6 \pm 1,4$ vs $2,9 \pm 1,4$, $p=0,01$)
- semblaient avoir plus de patients avec un **antécédent de cancer** avant l'inclusion ($10,6$ vs $5,0\%$, $p=0,09$), mais le résultat n'était pas significatif
- étaient **moins exposés au MTX** ($85,1\%$ vs $94,3\%$, $p=0,02$) avant l'inclusion
- avaient **une durée moyenne d'exposition au TCZ significativement** plus faible ($23,0 \pm 19,1$ mois vs $32,2 \pm 22,0$ mois, $p=0,01$)
- semblaient avoir à l'inclusion, **une activité de la PR plus élevée** (DAS 28 $5,5 \pm 1,2$ vs DAS 28 $5,1 \pm 1,3$, $p=0,05$; DAS 28 CRP $5,2 \pm 1,2$ vs DAS 28 CRP $4,8 \pm 1,2$, $p=0,09$), mais ces résultats n'étaient pas significatifs
- avaient à l'inclusion, un **nombre d'articulations gonflées significativement plus élevé** ($8,0 \pm 6,5$ vs $5,9 \pm 5,1$, $p=0,01$)
- avaient au cours du suivi, **une proportion de patients avec une activité forte de la PR significativement plus élevée** (groupe C $12,8\%$ vs $4,9\%$, $p=0,03$)

Par rapport aux patients n'ayant pas développé de cancer durant le suivi dans REGATE, les patients ayant présenté un **cancer de la peau hors mélanome** :

- étaient significativement **plus âgés** ($68,5 \pm 9,1$ ans vs $56,2 \pm 13,6$ ans, $p=0,01$)
- semblaient avoir une **exposition au tabac moins importante** ($9,1\%$ vs $20,3\%$, $p=0,16$), bien que le résultat soit non significatif
- avaient significativement **plus de comorbidité** (index de Charlson $3,7 \pm 1,2$ vs $2,9 \pm 1,4$, $p=0,01$)
- semblaient être **moins exposés à l'abatacept** ($9,1\%$ vs $22,0\%$, $p=0,11$) avant l'inclusion, mais **plus au RTX** ($36,4\%$ vs $22,5\%$, $p=0,13$), bien que ces résultats ne soient pas significatifs
- étaient suivis **significativement** plus longtemps dans le registre ($55,9 \pm 8,2$ vs $46,9 \pm 15,2$, $p=0,01$)
- semblaient avoir pendant le suivi, **une proportion de patients avec une activité modérée ou forte de la PR plus élevée** (groupe A 50% vs $35,8\%$, $p=0,18$), mais le résultat n'était pas significatif et cette différence n'était pas retrouvée dans les autres analyses B et C.

2 Analyse multivariée

En analyse multivariée, dans le groupe de patients ayant présentés **un cancer tout type**, **l'âge** (par année, OR [IC 95%] = 1,06 [1,04-1,09], p=0,001) et **l'exposition au tabac** (OR = 2,42 [1,3-4,44], p=0,005) **étaient significativement associés à un risque de cancer (tableau 16).**

Dans le groupe de patients ayant présenté un **cancer hors NMSC**, **l'âge** (par année, OR = 1,06 [1,03-1,09], p=0,001), et **l'exposition au tabac** (OR = 2,80 [1,38-5,68], p=0,004) **étaient significativement associés à un risque de cancer hors NMSC.** En revanche, le fait d'être une **femme** (OR = 0,509 [0,261-0,995], p=0,048), **l'exposition antérieure au MTX** avant l'inclusion (OR=0,31 [0,12-0,82], p=0,019), et une **durée plus faible d'exposition au TCZ** (par mois, OR = 0,981 [0,966-0,996], p=0,013) étaient un **facteur protecteur** de cancer tout type sauf NMSC (**tableau 16**).

Dans le groupe de patients ayant présenté un **cancer cutané hors mélanome**, **l'âge** (par année, OR = 1,22 [1,12-1,34], p=0,001), **l'exposition antérieure au RTX** (OR = 3,53 [1,26-9,92], p=0,017), et **une durée de suivi plus longue dans le registre** (OR= 1,07 [1,01-1,132], p=0,023) **étaient significativement associés à un risque de carcinome cutané.** En revanche, **les comorbidités** (OR=0,45 [0,23-0,89], p=0,021) était un **facteur protecteur** de cancer cutané hors NMSC (**tableau 16**).

Tableau 16 : facteurs de risque et protecteurs de survenue d'un cancer – analyse multivariée

Type de cancer (calcul sur n)	Cancers tout type ¥ (58/1301)		Cancers sauf NMSC £ (42/1106)		NMSC* (18/1093)	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age	1,06 [1,04-1,09]	0,001	1,06 [1,03-1,09]	0,001	1,22 [1,12-1,34]	0,001
Sexe	-	-	0,509 [0,261-0,995]	0,048	-	-
Exposition au tabac	2,42 [1,3-4,44]	0,005	2,80 [1,38-5,68]	0,004	-	-
Index de Charlson	-	-	-	-	0,45 [0,23-0,89]	0,021
Exposition au MTX avant inclusion	-	-	0,31 [0,12-0,82]	0,019	-	-
Exposition au RTX avant inclusion	-	-	-	-	3,53 [1,26-9,92]	0,017
Durée exposition TCZ	-	-	0,981 [0,966-0,996]	0,013	-	-
Durée de suivi registre	-	-	-	-	1,07 [1,01-1,132]	0,023

IC95 : intervalle de confiance à 95% ; MTX : méthotrexate ; n : nombre de patient ; OR : Odds ratio ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab

Variables incluses dans le modèle de régression logistique :

¥ âge, sexe, tabac, exposition au MTX ou RTX avant inclusion, index de Charlson, durée exposition au TCZ, dose de TCZ (mg/kg), activité à l'inclusion (DAS 28, DAS 28 CRP, NAG), activité durant le suivi avec DAS 28 rémission/activité faible VS modérée/activité forte, et DAS 28 rémission/activité faible VS activité modérée VS activité forte.

£ âge, sexe, tabac, poids à l'inclusion, antécédent de cancer avant inclusion, exposition au MTX avant inclusion, nombre de csDMARD avant inclusion dans le registre, index de Charlson, durée exposition au TCZ, dose de TCZ (mg/kg), activité à l'inclusion (DAS 28, DAS 28 CRP, NAG, NAD), activité durant le suivi avec DAS 28 rémission/activité faible VS modérée/activité forte, DAS 28 rémission/activité faible/modérée VS activité forte et DAS 28 rémission/activité faible VS activité modérée VS activité forte.

* âge, tabac, exposition au ABA ou RTX avant inclusion, ACPA positifs, index de Charlson, durée de suivi dans le registre, CRP à l'inclusion, dose de TCZ (mg/kg), activité durant le suivi avec DAS 28 rémission/activité faible VS modérée/activité forte.

V) Caractéristiques de la prise en charge et évolution des cancers

Les caractéristiques des patients au diagnostic du cancer (type de cancer, b ou csDMARD au diagnostic, et durée exposition au TCZ) et après le diagnostic du cancer (évolution du cancer, adaptation du traitement de fond de la PR au diagnostic du cancer et à la rémission cancéreuse) ont été détaillées par patient en **annexe 9**. Chaque patient porte un numéro, et sera nommé par la suite de #1 à #63, afin de faciliter la lecture de la thèse.

1 Cancers tout type

▪ Au total sur les 1496 patients suivis dans le registre REGATE, 75 cancers ont été diagnostiqués chez 63 patients (soit 4,2%). Seulement **six cancers ont présenté une extension métastatique, soit 10,9% des 64 cancers solides, mélanomes et carcinomes cutanés épidermoïdes (exclusion des hémopathies et cancers cutanés basocellulaires qui ne peuvent présenter de métastase), chez des patients présentant uniquement une néoplasie solide.**

Sur les 75 cancers, douze néoplasies (16%) ont été diagnostiquées comme second cancer au cours du suivi, avec un délai moyen entre les deux néoplasies chez un même patient de $22,9 \pm 17,1$ mois (**tableau 17**).

La plupart des cancers (68%) ont été pris en charge chirurgicalement, et 26,7% par chimiothérapie.

Dans l'évolution des cancers, **la majorité (61,3%) des néoplasies ont été classées en rémission, et seulement 6,6% ont présenté une récurrence. Douze patients sont décédés de leur cancers au cours du suivi dans REGATE, soit 19% des patients ayant développé un cancer : neuf cancers solides et trois hémopathies (tableau 17).**

▪ Sur les 49 cancers hors NMSC, le traitement privilégié était la chirurgie (49%), puis la chimiothérapie (40,8%). **La rémission néoplasique a été obtenue pour 47% de ces cancers, et seulement 4 ont eu une récurrence (8,1%) (tableau 17).**

Sur les 1496 patients dans REGATE, 75 cancers ont été recensés soit 4,6% des patients. La plupart ne présentaient pas de métastase, et la rémission cancéreuse a été obtenue. Au total, 12 patients sont décédés (soit 19%) : 9 cancers solides, et 3 hémopathies.

Tableau 17 : caractéristiques de la prise en charge et de l'évolution des cancers diagnostiqués au cours du suivi des patients dans le registre REGATE

	Cancers tout type (n = 75)	Cancers tout type sauf NMSC (n=49)	Solides (n = 35)	Hémopathies (n= 11)	Cancers cutanés hors mélanome (n= 26)	Mélanomes (n = 3)
Patients, n (%)	63 (4,2)	47 (3,1)	35 (2,3)	11 (0,7)	22 (1,5)	3 (0,2)
Calcul sur n	1496	1496	1496	1496	1496	1496
ATCD de cancer avant inclusion dans le registre, n (%)	6 (8,0)	5 (10,2)	4 (11,4)	0 (0)	1 (3,8)	1 (33,3)
NR, n (%)	2 (2,7)	1 (5,6)	1 (2,9)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)
Métastase, n (%)	7 (10,9)	6 (15,8)	6 (17,1)	-	1 (3,8)	0 (0)
NR, n (%)	1 (1,8)	1 (5,6)	1 (2,9)		0 (0)	0 (0)
Calcul sur n*	64	38	35			3
Cancers diagnostiqué en seconde néoplasie au cours du suivi †, n (%)	12 (16)	5 (10,2)	4 (11,4)	1 (9,1)	7 (26,9)	0 (0)
- délai moyen entre les deux néoplasie, mois (ET)	22,9 (17,1)	32,6 (19,3)	29,8 (21,0)	43 (-)	16,1 (12,9)	-
Calcul sur n	12	5	4	1	7	
Traitement cancéreux						
- Chirurgical, n (%)	51 (68)	24 (49)	23 (65,7)	0 (0)	26 (100)	3 (100)
NR, n (%)	3 (4)	3 (6,1)	2 (5,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
- Chimiothérapie, n (%)	20 (26,7)	20 (40,8)	14 (40)	6 (54,5)	-	0 (0)
NR, n (%)	3 (4)	3 (6,1)	2 (5,7)	1 (9,1)		0 (0)
- Radiothérapie, n (%)	10 (13,3)	10 (20,4)	9 (25,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	3 (4)	3 (6,1)	2 (5,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
- Autre	10 (13,3)	10 (20,4)	9 (25,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	3 (4)	3 (6,1)	2 (5,7)	1 (9,1)	0 (0)	0 (0)
Evolution du cancer						
- Rémission, n (%)	46 (61,3)	23 (47,0)	18 (51,4)	2 (18,2)	25 (96,2)	3 (100)
NR, n (%)	11 (14,7)	10 (20,4)	6 (17,1)	4 (36,2)	1 (3,8)	0 (0)
- Récidive, n (%)	5 (6,6)	4 (8,1)	4 (11,4)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)
NR, n (%)	11 (14,7)	10 (20,4)	6 (17,1)	4 (36,2)	1 (3,8)	0 (0)
- Décès, n (%)	12 (16)	12 (24,5)	9 (25,7)	3 (27,3)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	11 (14,7)	10 (20,4)	6 (17,1)	4 (36,2)	1 (3,8)	0 (0)

* exclusion des cancers : hémopathies, carcinomes cutanés basocellulaires qui ne présentent pas de métastases

† néoplasie diagnostiquée après un premier cancer dans le registre (la seconde néoplasie pouvant être d'un type différent à la première)

n : nombre ; NR : donnée manquante

2 Cancers solides

Au total, **35 néoplasies solides chez 35 patients** (#1 à #35) (soit 2,3%) ont été diagnostiquées chez les 1496 patients suivis dans REGATE : **7 cancers pulmonaires** (5 épidermoïdes, un à petites cellules, un adénocarcinome ; de #1 à #7), **5 cancers de l'appareil urinaire** (3 carcinomes urothéliaux papillaires, un cancer du rein à petites cellules et un cancer du rein indéterminé ; de #8 à #12), **4 adénocarcinomes du sein** (de #13 à #16), **3 adénocarcinomes colo-rectaux**(de #17 à #19), **3 cancers thyroïdiens papillaires** (de #20 à #22), **2 adénocarcinomes de l'endomètre** (#23 et #24), **2 adénocarcinomes de la prostate** (#25 et #26), **2 cancers de la sphère ORL** (un de la cavité buccale [#28] et un indéterminé [#27]), un cancer épidermoïde de l'**œsophage** (#29), un adénocarcinome de l'**intestin grêle** (#30), un cancer de l'**estomac** (#31, cardia), un adénocarcinome papillaire séreux de l'**ovaire** (#32), un carcinome **hépatocellulaire** (#33), un **méningiome** (inclus car invasion corticale osseuse, #34) et une **tumeur cérébrale** indéterminée (#35) (**tableau 18**).

Quatre patients (soit 11,4%) avaient eu un antécédent de cancer avant l'inclusion dans le registre dont deux qui ont récidivé de ce même cancer (annexe 9) :

- *patiente #10* : antécédent de **cancer du rein 10 ans avant l'inclusion**, non métastatique. Un traitement par rituximab avait été initié pour la PR, puis relayé par TCZ devant l'échappement secondaire. Le cancer du rein a récidivé avec une forme métastatique durant le suivi dans REGATE. Le traitement par TCZ a été arrêté (23 perfusions). Malheureusement, le patient a été perdu de vue par le centre après ce diagnostic.
- *patiente #13* : antécédent de **cancer du sein** (traité par chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie) **6 ans avant l'inclusion** dans le registre. Elle avait reçu un traitement par **RTX**, mais arrêté pour échappement primaire, suivi d'un traitement par TNFi relayé par TCZ pour échappement secondaire. Elle a présenté durant le suivi dans le registre une récurrence cancéreuse mais uniquement osseuse (L2 et fémorale), pris en charge par hormonothérapie et radiothérapie ayant permis une rémission. Le tocilizumab a été arrêté à la découverte de la récurrence (8 perfusions au total), en revanche le MTX a été poursuivi. **A la rémission cancéreuse, un traitement par RTX a été instauré.**
- *patient #17* : antécédent de **deux carcinomes cutanés épidermoïdes** avant l'inclusion dans le registre. Le patient avait reçu un TNFi avant l'inclusion. Un

premier cancer cutané (épidermoïde) a été diagnostiqué au cours du suivi dans le registre, et le traitement de fond de la PR (TCZ et MTX) avait été maintenu. Puis un **cancer du rectum** a été diagnostiqué au cours du suivi alors que le patient était toujours traité par TCZ et MTX et seul le csDMARD a été maintenu. A la rémission cancéreuse, l'abatacept a été associé.

- *patient #18* : antécédent de **carcinome vésical** traité par résection endoscopique et instillation de BCG (délai avant l'inclusion dans le registre non connu). Le patient avait reçu seulement deux TNFi avant l'inclusion dans le registre. **Un cancer du côlon** a été diagnostiqué pendant le suivi dans le registre, traité par chirurgie ayant permis la rémission cancéreuse. Le patient n'avait pas de traitement de fond pour la PR au diagnostic du cancer (TCZ 26 perfusions). **Un traitement par RTX a été instauré une fois la rémission cancéreuse obtenue.**

Quatre cancers (soit 11,4% des cancers solides, pulmonaire #2, rein #11, rectum #17, et thyroïde #21) ont été diagnostiqués après la découverte d'une première néoplasie au cours du suivi (les trois premiers après un NMSC, alors que le patient #21 avait présenté un mélanome comme premier cancer) avec un **délai moyen entre les deux néoplasies de 29,8 ± 21,0 mois.**

Six des patients avec une néoplasie solide (17,1%) ont présenté une localisation métastatique (3 pulmonaires #5 à #7, rein #10, sein #13, et intestin grêle #30) (*tableau 17 et 19*).

La majorité des néoplasies solides a été prise en charge par chirurgie (65,7%), la chimiothérapie et la radiothérapie étaient utilisées dans 40% et 25,7% respectivement (*tableau 17*). Dans le *tableau 19*, le traitement et l'évolution du cancer en fonction de sa localisation sont décrits.

Dans l'évolution des néoplasies sur la durée du suivi dans le registre, nous avons retrouvé 54,3% de rémission, 11,4% de récurrence (urothélial #8, vessie #12, endomètre #56 et prostate #53), et 25,7% de décès (*tableau 17*).

Au cours du suivi, 3 patients (8,6%) ayant présenté une première néoplasie solide, ont présenté une seconde néoplasie cutanée ou une hémopathie (tableau 19 et annexe 9) :

- *patient #22* : **cancer de la thyroïde**, traité par chirurgie ayant permis une rémission cancéreuse. Le rhumatisme était pris en charge par **Aba (TCZ 5**

perfusions, arrêté pour inefficacité primaire) et MTX qui n'ont pas été suspendus. Une seconde néoplasie a été découverte pendant le suivi (35 mois après la première) : **carcinome basocellulaire**, traité par chirurgie. Le patient était toujours sous le même traitement de fond pour la prise en charge de la PR.

- *patient #28* : **cancer de la cavité buccale**, traité par chirurgie ayant permis une rémission. **Le rhumatisme était pris en charge par TCZ (36 perfusions) et MTX. Seul le bDMARD a été arrêté à la découverte cancéreuse, sans être repris à la rémission cancéreuse.** Le patient a présenté un **carcinome basocellulaire** (24 mois après la première néoplasie), et le csDMARD était le seul traitement pour le rhumatisme.
- *patient #31* : **cancer de l'estomac**, traité par chirurgie et chimiothérapie ayant permis une rémission. Le patient était **traité par RTX (TCZ, 6 perfusions, arrêté pour échec primaire) associé au MTX et les deux ont été arrêtés** au diagnostic de la néoplasie, et n'ont pas été repris à la rémission. Quarante-quatre mois après la rémission cancéreuse, diagnostic d'une **leucémie myéloïde chronique** traitée par GLIVEC et BOSUTINIB. **Aucun traitement de fond n'a été repris pour la PR** (corticothérapie seule).

Sur les 1496 patients dans REGATE, 35 cancers solides ont été diagnostiqués chez 35 patients (2,3%). 4 patients (11,4%) avaient un antécédent de néoplasie avant l'inclusion dans le registre, dont deux ont récidivé. 6 cancers (17,1%) avaient une localisation métastatique. L'évolution vers une rémission cancéreuse a été observée pour 54,3% des patients, 11,4% ont récidivé, et 25,7% sont décédés de leur cancer sur la période de suivi dans le registre.

Tableau 18 : localisation et histologie des cancers solides diagnostiqués au cours du suivi des patients dans le registre REGATE

	Solides (n=35)
Pulmonaire, n (%)	7 (20)
- Epidermoïde, n (%)	5 (14,8)
NR, n (%)	0 (0)
- Petites cellules, n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
- Adénocarcinome, n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Rein et voies urinaires, n (%)	5 (14,8)
- Carcinome urothélial papillaire, n (%)	3 (8,6)
NR, n (%)	0 (0)
- Rein	2 (5,7)
cellules claires, n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	1 (2,9)
Sein (adénocarcinome), n (%)	4 (11,4)
NR, n (%)	0 (0)
Colo-rectal (adénocarcinome), n (%)	3 (8,6)
NR, n (%)	0 (0)
Thyroïde (papillaire), n (%)	3 (8,6)
NR, n (%)	0 (0)
Endomètre (adénocarcinome), n (%)	2 (5,7)
NR, n (%)	0 (0)
Prostate (adénocarcinome), n (%)	2 (5,7)
NR, n (%)	0 (0)
ORL, n (%)	2 (5,7)
NR, n (%)	0 (0)
Oesophage (épidermoïde), n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Intestin grêle (adénocarcinome), n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Estomac (adénocarcinome du cardia), n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Ovaire (adénocarcinome papillaire séreux), n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Hépatocellulaire (carcinome), n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Méningiome, n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)
Tumeur cérébrale sans précision, n (%)	1 (2,9)
NR, n (%)	0 (0)

n : nombre ; *NR* : donnée manquante

Tableau 19 : caractéristiques de la prise en charge et de l'évolution des cancers solides en fonction de leur localisation, diagnostiqués au cours du suivi des patients dans le registre REGATE

	Pulmo- naire (n=7)	Sein (n=4)	Colo- rectal (n=3)	Urinaire (n=5)	Thyroïde (n=3)	Endo- mètre (n=2)	Prostate (n=2)	ORL (n=2)	OËso- phage (n=1)	Esto- mac (n=1)	Grêle (n=1)	Ovaire (n=1)	Céré- brale (n=2)	HC (n=1)
Diagnostiqué après un premier cancer au cours du suivi, n (%)	1 (14)	0 (0)	1 (33)	1 (20)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Métastases, n (%)	3 (43)	1 (25)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Traitement														
- Chirurgical	1 (14)	3 (75)	3(100)	5 (100)	3 (100)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0 (0)
NR, n (%)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Chimiothérapie, n (%)	5 (71)	3 (75)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Radiothérapie, n (%)	1 (14)	4(100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1(100)
NR, n (%)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
-Hormonothérapie, n (%)	-	3 (75)	-	-	-	-	1 (50)	-	-	-	-	-	-	-
NR, n (%)	-	0 (0)	-	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-
-Instillation intra-vésicale, n (%)	-	-	-	2 (40)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NR, n (%)	-	-	-	0 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Calcul sur n	-	-	-	3 (60)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- Autre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1(100)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evolution														
- Rémission, n (%)	0 (0)	3 (75)	2 (66)	4 (80)	3 (100)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	NR
NR, n (%)	1 (14)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	
- Récidive, n (%)	-	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NR
NR, n (%)	-	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	
- Décès, n (%)	6 (86)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	NR
NR, n (%)	1 (14)	1 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	
- Seconde néoplasie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NR
NR, n (%)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	
Type	-	-	-	-	NMSC	-	-	NMSC	-	LMC	-	-	-	

HC : hépatocellulaire ; n : nombre ; NMSC : cancer de la peau hors mélanome ; NR : donnée manquante

3 Hémopathies

Durant le suivi des 1496 patients dans le registre REGATE, **11 hémopathies malignes chez 11 patients (soit 0,7%)** ont été diagnostiquées (**tableau 20 et annexe 9**) :

- **trois lymphomes malins non hodgkiniens (27,3%)**
 - o **deux lymphomes B à grandes cellules (18,2%), un associé à l'EBV** (≠36, avec antécédent de traitement par TNFi et RTX ; au moment du diagnostic de lymphome le patient était traité par MTX et TCZ qui ont été arrêtés, et aucun traitement de fond n'a été repris à la rémission du lymphome) **et un non associé à EBV de stade 3** (≠37, au diagnostic du lymphome le traitement était un TNFi qui a été arrêté)
 - o **un lymphome lymphocytaire de bas grade (9,1%, ≠ 38,** avec antécédent de traitement de fond de la PR par TNFi ; au diagnostic du lymphome le traitement était du MTX et TCZ qui ont été arrêtés pour du LEF et RTX)
- **deux leucémies lymphoïdes chroniques** (18,2% ; ≠39 et 40)
- **deux leucémies aiguës myéloïdes** (18,2%, ≠41 et 42)
- **une anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2** (9,1%, ≠43)
- **un myélome à chaînes légères** (9,1%, ≠44)
- **une leucémie myélomonocytaire chronique** (9,1%, ≠45)
- **une leucémie myéloïde chronique** (9,1%, ≠31)

Le patient ayant présenté une leucémie myéloïde chronique (≠31), est le seul à avoir un antécédent de néoplasie (cancer de l'estomac en rémission). Le délai entre les deux néoplasies était de 43 mois.

La plupart des hémopathies ont été traitées par chimiothérapie (54,4%), quatre patients (36,4%), ont eu un suivi sans traitement (**tableau 17**).

Trois patients (27,3%) sont décédés de leur hémopathie (les deux leucémies aiguës myéloïdes et leucémie myélomonocytaire chronique), deux (18,2%) patients ont été classés en rémission sans rechute et trois (27,3%) ont eu une évolution chronique de leur hémopathie (tableau 17).

Tableau 20 : type d'hémopathies diagnostiquées au cours du suivi dans le registre REGATE

	Hémopathies (n= 11)
Lymphomes malins non hodgkiniens, n (%)	3 (27,3)
▪ Lymphome à grandes cellules, n (%)	2 (18,2)
▪ Lymphome lymphocytaire, n (%)	1 (9,1)
Leucémie lymphoïde chronique, n (%)	2 (18,2)
Leucémie aiguë myéloïde, n (%)	2 (18,2)
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, n (%)	1 (9,1)
Myélome à chaîne légère lambda, n (%)	1 (9,1)
Leucémie myélomonocytaire chronique, n (%)	1 (9,1)
Leucémie myéloïde chronique, n (%)	1 (9,1)

n : nombre ; NR : donnée manquante

Sur les 1496 patients dans REGATE, 11 hémopathies (dont 3 lymphomes non hodgkiniens) ont été diagnostiquées chez 11 patients (0,7%). Trois patients (27,3%) sont décédés, deux (18,2%) ont été mis en rémission cancéreuse durant le suivi dans le registre.

4 Mélanomes

Au total sur les 1496 patients inclus dans le registre, **trois patients (0,2% ; #21, # 46 et #47) ont présenté un mélanome, localisé, pris en charge par chirurgie permettant une rémission**. Aucune récurrence n'a été diagnostiquée durant le suivi. Seul un patient (33%, #46) avait deux antécédents de néoplasie avant l'inclusion dans le registre (cancer de l'utérus et du rectum) (*tableau 17 et annexe 9*).

Deux patients ont présenté un second cancer au cours du suivi :

- *patient #21* : au diagnostic du mélanome, le TCZ (3 perfusions) a été arrêté, sans reprise du bDMARD à la rémission cancéreuse. Un **cancer de la thyroïde** a été diagnostiqué 20 mois après : traitement par MTX seul qui a été poursuivi.
- *patient #46* : antécédent de **cancer de l'utérus et cancer du rectum non métastatique chacun, respectivement 23 et 6 ans avant l'inclusion dans le registre**. A noter que le premier bDMARD utilisé pour le rhumatisme avant l'inclusion dans le registre et après les deux premières néoplasies, était le RTX mais arrêté pour inefficacité primaire. Au cours du suivi, la patiente a présenté un **mélanome** alors qu'elle était traitée par Aba et LEF pour la PR (TCZ arrêté pour échappement secondaire après 6 perfusions). Seul le LEF a été maintenu, un traitement par **TNFi a été instauré**. Un **carcinome basocellulaire** a été diagnostiqué 2 mois après la rémission du mélanome, et le TNFi a alors été arrêté.

Sur les 1496 patients inclus dans le registre, trois patients (0,2%) ont présenté un mélanome, localisé, pris en charge par chirurgie permettant une rémission sans récurrence.

5 Cancers cutanés hors mélanome

▪ Au total sur les 1496 patients inclus, **22 patients (1,5%) ont eu un cancer de la peau (hors mélanome), soit 26 cancers**. Un seul cancer a présenté une extension métastatique locale (soit 3,8%). Ils ont tous été pris en charge par **chirurgie**, permettant pour la plupart (**96,2%**) **une rémission cancéreuse, et aucun décès**. Deux patients (7,7%) ont présenté une récurrence (≠50 et ≠61) dont un avec une extension métastatique locale (≠50). Trois cancers (26,9%) ont été diagnostiqués chez des patients qui avaient déjà présenté un cancer autre que NMSC au cours du suivi (≠22, ≠28 et ≠46), et 3 patients (≠50, ≠54 et ≠62) ont présenté au moins deux cancers NMSC. **Le délai moyen entre deux néoplasies (dont au moins une était un NMSC) était de 12,9 ± 16,1 mois, et entre deux NMSC de 13 ± 10,6 mois (tableau 17 et annexe 9).**

▪ **Huit carcinomes épidermoïdes (soit 10,7% des 75 cancers)** ont été signalés au cours du suivi dans REGATE. Ils ne présentaient pas de métastase locale ou à distance à leur diagnostic initial. Ils ont tous été pris en charge chirurgicalement permettant une rémission. **Un seul patient a présenté une récurrence (≠50) avec métastase** (parotidienne, ganglionnaire et carotidienne), 26 mois après la découverte du premier cancer épidermoïde cutané. Un traitement par chirurgie, radio-chimiothérapie a permis une rémission. Mais ce patient a présenté par la suite, deux nouveaux cancers épidermoïdes (localisation différente), avec un délai avec la première de 26 et 43 mois. **Au total, 3 cancers épidermoïdes (37,5% des 8 cancers) (≠50 et ≠54) ont été diagnostiqués après un premier carcinome épidermoïde, avec un délai moyen entre les deux de 16,3 ± 10,0 mois (tableau 21 et annexe 9).**

▪ **Dix-huit carcinomes basocellulaires (soit 24% des 75 cancers)** ont été diagnostiqués au cours du suivi dans le registre REGATE, traités par chirurgie. **La rémission a été obtenue pour tous les carcinomes (tableau 21). Trois cancers basocellulaires ont été signalés chez des patients ayant déjà eu un premier cancer au cours du suivi** : un mélanome de Dubreuil (≠46), un carcinome papillaire de la thyroïde (≠22), un carcinome de la cavité buccale (≠28) avec respectivement un délai entre les deux néoplasies de 2 mois, 35 mois, et 24 mois. Le délai moyen entre les deux

néoplasies était de $30,5 \pm 16,8$ mois. **Un seul patient (#62) a présenté un second basocellulaire au cours du suivi**, avec un délai de 3 mois entre les deux cancers (*tableau 17 et 21*).

Tableau 21 : type de cancers cutanés hors mélanomes diagnostiqués au cours du suivi dans le registre REGATE

	Carcinome épidermoïde (n=8)	Carcinome basocellulaire (n=18)
Métastases, n (%)	0 (0)	-
NR, n (%)	0 (0)	
Seconde néoplasie tout type confondu	3 (37,5)	4 (22,2)
- Délai moyen entre les deux néoplasies (mois), ET	16,3 (10,0)	16,0 (14,1)
Seconde néoplasie uniquement NMSC	3 (37,5)	1 (5,6)
- Délai moyen entre les deux néoplasies (mois), ET	16,3 (10,0)	3 (-)
Traitement		
- Chirurgical, n (%)	8 (100)	18 (100)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)
- Autre, n (%)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)
Evolution		
- Rémission, n (%)	7 (87,5)	18 (100)
NR, n (%)	1 (12,5)	0 (0)
- Récidive, n (%)	1 (12,5)	1 (0)
NR, n (%)	1 (12,5)	0 (0)
- Décès, n (%)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)

ET : écart type ; n : nombre ; NR : donnée manquante

VI) Risque de mortalité

Parmi les 63 patients ayant présenté un cancer tout type, nous avons identifié 11 décès dans l'année suivant le diagnostic (patients #1, #2, #4 à #7, #10, #29, #30, #41, et #45), 42 patients toujours vivants (dont la patiente #42 qui décèdera 2 ans après le diagnostic de l'hémopathie), et 10 patients perdus de vue dans l'année suivant le diagnostic.

Le risque de mortalité est donc estimé à 26,2%, en excluant les patients perdus de vue afin de limiter les biais de confusion.

VII) Caractéristiques de la PR et modifications des traitements de fond après la découverte d'une néoplasie

1 Caractéristiques de la PR et modifications des traitements de fond après la découverte d'une première néoplasie au cours du suivi

▪ **Sur les 44 cancers tout type (hors NMSC)** diagnostiqués en première néoplasie au cours du suivi dans le registre, 50% des patients étaient traités par csDMARD (50,9% par MTX et 9,1% LEF) au diagnostic du cancer (**tableau 22**).

La majorité des patients étaient traités par bDMARD (soit 95,5%). Seulement 28 patients (soit 63,6%) étaient encore traités par TCZ (dose moyenne de 7,6 ± 1,3 mg/kg). Le délai moyen entre le diagnostic de néoplasie et la dernière perfusion était de 235 ± 393 jours pour les 44 patients, 30 ± 25 jours chez les 28 patients encore traités par TCZ, et 618 ± 468 jours chez les patients qui n'étaient plus traités par TCZ. Les autres patients étaient traités par RTX (15,9%), Aba (9,1%), et TNFi (6,8%). Depuis l'arrêt du TCZ, 85 % avaient reçu un bDMARD et 15 % deux bDMARDs. Plus de la moitié des patients (56,8%) étaient traités par des corticoïdes (dose moyenne de 7,1 ± 4,2 mg/jour) (**tableau 22**).

L'activité de la PR au moment du diagnostic du cancer était modérée (DAS 28 moyen 4,0 ± 1,8) (**tableau 22**).

Après avoir découvert le cancer, sur les 22 patients qui étaient traités par csDMARD 13 (soit 59%) ont poursuivi le traitement, 5 (22,7%) l'ont arrêté définitivement, un (4,5%) a changé de csDMARD (**figure 6**).

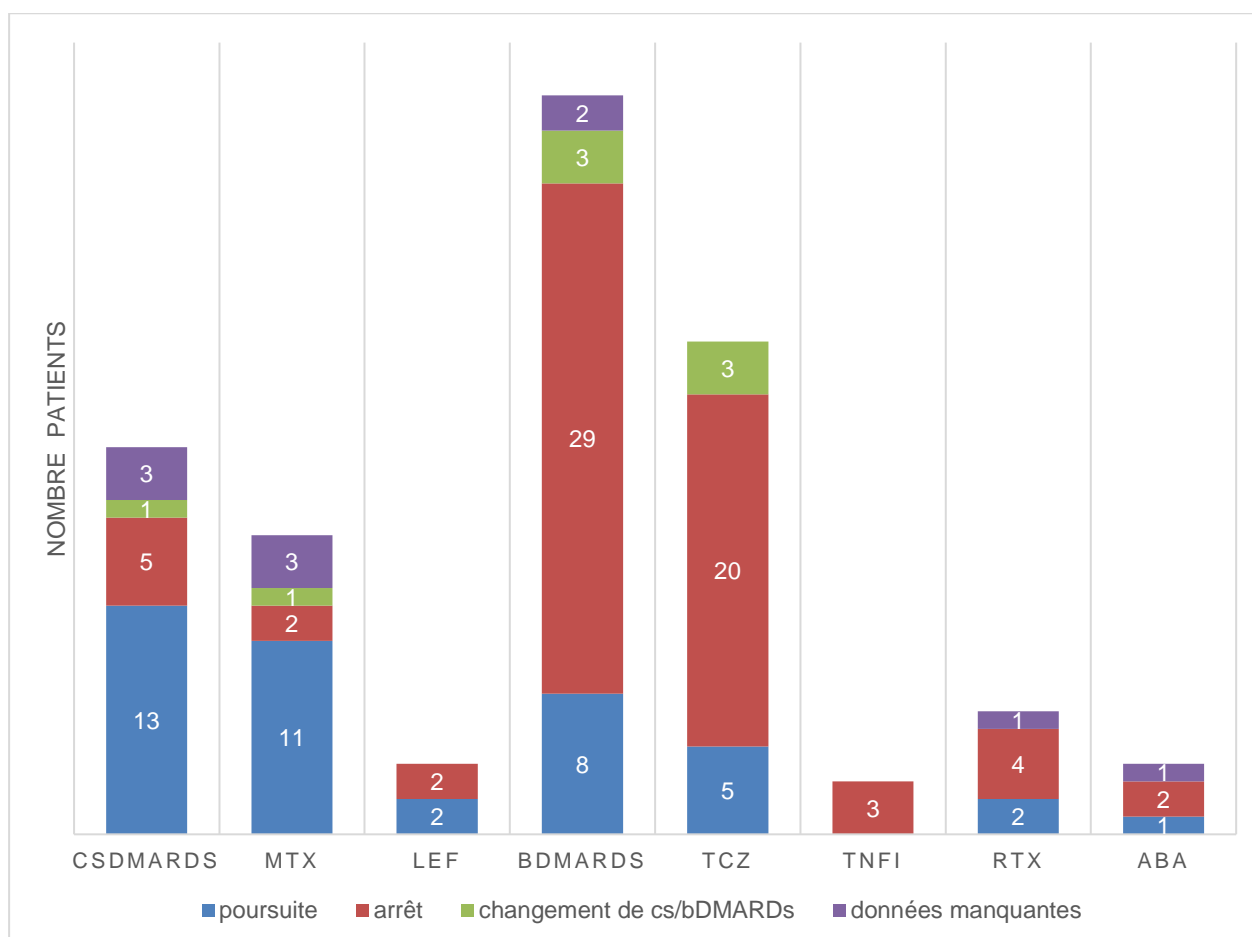
Sur les 42 patients traités par un bDMARD, 8 (19,0%) ont poursuivi le traitement, 29 (69%) l'ont arrêté et 3 (7,1%) ont changé de classe de bDMARD. Concernant les 28 patients sous TCZ, seulement 5 (17,9%) ont poursuivi le traitement au diagnostic du cancer, 20 (71,4%) l'ont arrêté, 3 patients (10,7%) ont changé de bDMARD (un patient [≠43] vers TNFi, deux vers RTX [≠38 et ≠40]). Pour les patients traités par RTX, 4 (57,1%) ont arrêté le traitement, 2 (28,6%) ont poursuivi le traitement. Pour ceux sous Aba, un (soit 25%) a poursuivi le traitement, deux l'ont arrêté (50%) (**figure 6**).

Tableau 22 : caractéristiques de la PR au diagnostic du premier cancer

	Cancers tout type (hors NMSC) (n=44)	Cancers solides (n=31)	Hémopathies (n=10)	Mélanomes (n=3)	NMSC (n=19)
csDMARDs, n (%)	22 (50)	15 (48,4)	6 (60)	1 (33,3)	12 (63,2)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
- MTX, n (%)	18 (40,9)	13 (41,9)	5 (50)	0 (0)	12 (63,2)
- LEF, n (%)	4 (9,1)	2 (6,5)	1 (10)	1 (33,3)	0 (0)
- autre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tocilizumab, n (%)	28 (63,6)	20 (64,5)	7 (70)	1 (33,3)	15 (78,9)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Dose (mg/kg)					
moyenne (ET)	7,6 (1,3)	7,8 (0,9)	6,9 (2,0)	8 (-)	7,3 (1,0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
calcul sur n	28	20	7	1	15
- Dose totale (mg)					
moyenne (ET)	531,5 (152,1)	558,5 (154,9)	536,6 (229,0)	NR	582 (179,8)
NR, n (%)	1 (2,3)	0 (0)	0 (0)		0 (0)
calcul sur n	28	20	7		15
Délai moyen entre dernière perfusion et diagnostic cancer, jour (ET)	235 (393)	268 (440)	109 (165)	342 (457)	241 (459)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- Patients sous TCZ au diagnostic					
jour (ET)	30 (25)	30 (26)	30,1 (27,9)	19 (-)	32 (16)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
calcul sur n	28	20	7	1	15
- Patients sans TCZ au diagnostic					
jour (ET)	618 (468)	703 (507)	294 (218)	665 (-)	1026 (475)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
calcul sur n	16	11	3	2	4
bDMARDs, n (%)	42 (95,5)	29 (93,5)	10 (100)	3 (100)	18 (94,7)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- anti-TNFi, n (%)	3 (6,8)	2 (6,5)	1 (10)	0 (0)	2 (10,5)
- rituximab, n (%)	7 (15,9)	4 (12,9)	2 (20)	1 (33,3)	0 (0)
- abatacept, n (%)	4 (9,1)	3 (9,7)	0 (0)	1 (33,3)	1 (5,3)
- Nombre de bDMARD depuis arrêt TCZ					
1, n (%)	12 (85)	7 (77,8)	3 (30)	2 (100)	3 (75)

2, n (%)	2 (15)	2 (22,3)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
calcul sur n	14	9	3	2	4
Corticothérapie, n (%)	25 (56,8)	17 (54,8)	6 (60)	2 (66,7)	7 (36,8)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	4 (40)	0 (0)	0 (0)
- Dose (mg/j) , moyenne (ET)	7,1 (4,2)	6,7 (4,6)	7,1 (1,9)	11,3 (5,3)	7,9 (2,1)
- Score de corticothérapie , moyenne (ET)	0,6 (0,3)	0,6 (0,3)	0,6 (0,2)	0,8 (35)	0,6 (0,2)
NR, n (%)	1 (4)	1 (5,9)	4 (66,7)	0 (0)	0 (0)
Calcul sur n	25	17	6	2	7
AINS, n (%)	1 (2,3)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Activité PR					
- DAS 28, moyenne (ET)	4,0 (1,8)	4,0 (1,9)	3,6 (1,7)	4,6 (0,9)	2,5 (1,3)
NR, n (%)	14 (31,8)	7 (22,6)	6 (60)	1 (33,3)	7 (36,8)
- DAS 28 – CRP					
moyenne (ET)	3,6 (1,6)	3,5 (1,7)	3,5 (0,9)	4,5 (0,6)	2,7 (0,8)
NR, n (%)	14 (31,8)	7 (22,6)	6 (60)	1 (33,3)	8 (42,1)

ABA : abatacept ; bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventiional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; ET : écart type ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NMSC : cancer de la peau hors mélanome ; NR : donnée manquante ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur



ABA : abatacept ; csDMARDs : Conventiønnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic Disease modifying antirheumatic drugs ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

Figure 6 : adaptation du traitement de fond de la PR à la découverte du premier cancer – tout type de cancer sauf NMSC

Au diagnostic des 44 cancers hors NMSC :

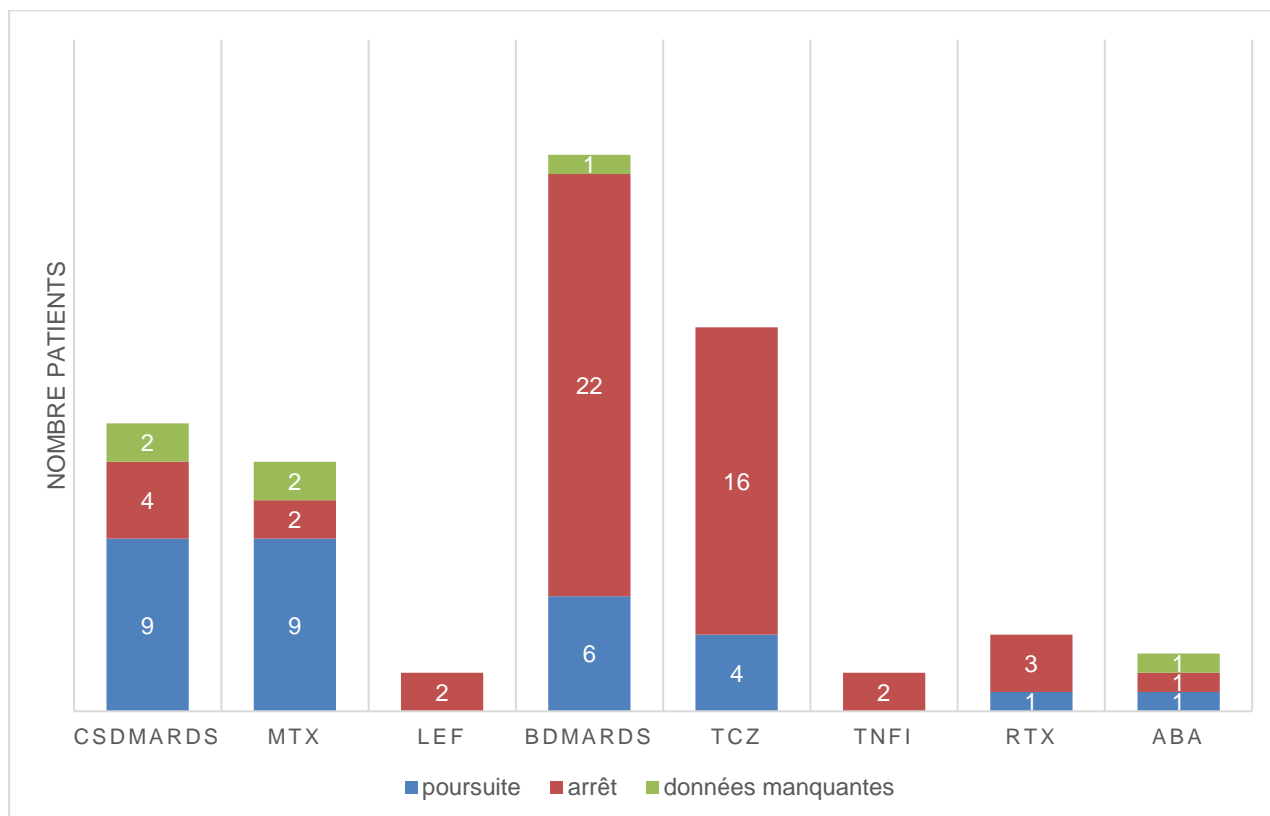
- **50 % des patients étaient traités par un csDMARD**
 - poursuite pour 59%
 - arrêt pour 22,7%
 - changement pour 4,5%
- **95,5% des patients étaient traités par un bDMARD (63,6% TCZ, 15,9% par RTX, 9,1% par ABA, et 6,8% par TNFi)**
 - poursuite pour 19,0%
 - arrêt pour 69%
 - changement de csDMARD pour 7,1%

En moyenne, la PR avait une activité modérée.

▪ **Sur les 31 cancers solides diagnostiqués en première néoplasie** au cours du suivi dans le registre, **48,4% étaient traités par csDMARD (41,9% MTX, 6,5% LEF). Vingt-neuf patients étaient traités par bDMARD (soit 93,5%) : 20 par TCZ (soit 64,5%, avec une dose moyenne de $7,8 \pm 0,9$ mg/kg), 4 par RTX (soit 12,9%), 3 par Aba soit (9,7%), 2 par TNFi (soit 6,5%).** Sur les 9 patients qui n'avaient plus de TCZ au moment du diagnostic du cancer solide, 7 (soit 77,8%) avaient reçu un seul bDMARDs, et 2 (soit 22,3%) en avaient reçu deux bDMARDs. Le délai moyen entre la découverte de la néoplasie et la dernière perfusion de TCZ était de 30 ± 26 jours pour ceux encore traités par TCZ, et 703 ± 507 jours pour ceux qui n'étaient plus exposés (**tableau 22**).

Dix-sept des patients étaient encore sous corticothérapie avec une dose moyenne de $6,7 \pm 4,6$ mg/kg. Le DAS 28 moyen était de $4,0 \pm 1,9$, soit une **activité modérée** de la PR (**tableau 22**).

Pour l'adaptation du traitement de fond de la PR à la découverte de la néoplasie solide, sur les 15 patients traités par csDMARD, 9 (60%) l'ont poursuivi, 4 (26,7%) l'ont arrêté. Sur les 29 patients sous bDMARD, 6 (20,1%) seulement ont poursuivi le traitement, et la plupart (75,9%) l'ont arrêté définitivement. Pour les patients traités par TCZ, la plupart ont arrêté le traitement (80%) et seulement 4 patients (20%) ont poursuivi le TCZ. Pour les 4 patients sous RTX, seulement un (25%) a poursuivi le traitement et les autres (75%) l'ont arrêté (figure 7).



ABA : abatacept ; csDMARDs : Conventiønnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic Disease modifying antirheumatic drugs ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

Figure 7 : adaptation du traitement de fond de la PR à la découverte du premier cancer – cancers solides

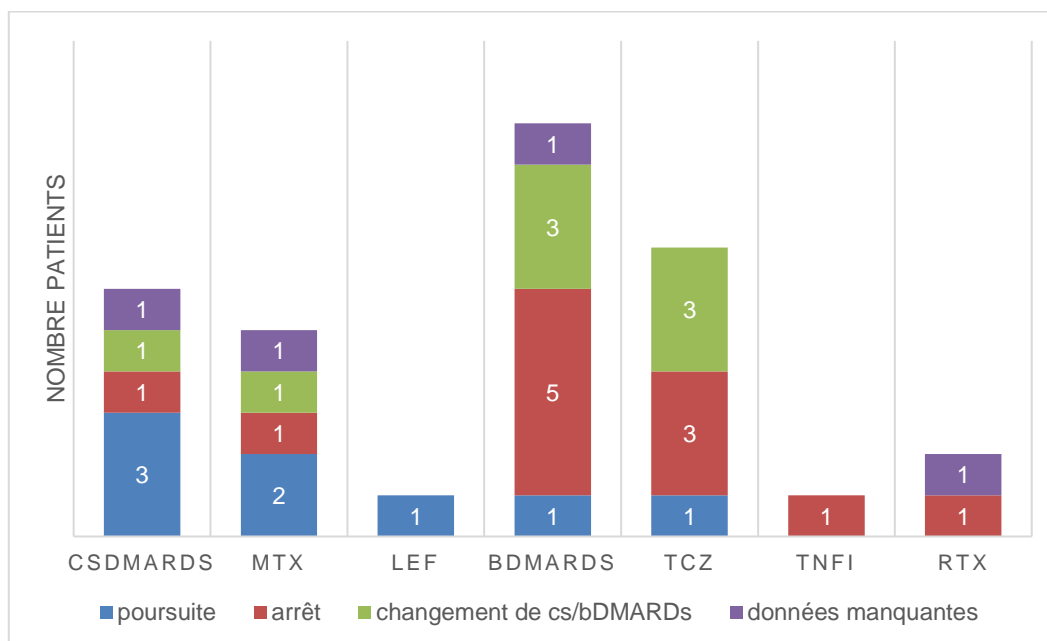
Au diagnostic des 31 cancers solides:

- 48,4 % des patients étaient traités par un csDMARD
 - poursuite pour 60%
 - arrêt pour 26,7%
- 93,5% des patients étaient traités par un bDMARD (64,5% TCZ, 12,9% par RTX, 9,7% par ABA, et 6,5% par TNFi)
 - poursuite pour 20,1%
 - arrêt pour 75,9%

La PR avait en moyenne une activité modérée.

▪ **Sur les 10 patients ayant présenté une hémopathie, 6 (soit 60%) étaient traités par un csDMARD (MTX 50%, LEF 10%). Tous les patients étaient traités par un bDMARD : 7 par TCZ (soit 70%) avec une dose moyenne de $6,9 \pm 2,0$ mg/kg, 2 par RTX (soit 20%), et un par TNFi (soit 10%).** Le délai moyen entre la découverte de l'hémopathie et la dernière perfusion de TCZ était de $30,1 \pm 27,9$ jours pour ceux encore traités par TCZ, et 294 ± 218 jours pour ceux qui n'étaient plus exposés. Six patients (60%) étaient encore sous corticothérapie avec une dose moyenne de $7,1 \pm 1,9$ mg/kg. Le DAS 28 moyen était de $3,6 \pm 1,7$, soit une **activité modérée** de la PR (*tableau 22*).

Sur les 6 patients traités par csDMARD au moment du diagnostic de l'hémopathie, seulement 3 (50%) ont poursuivi le traitement, un patient (17%) l'a arrêté et pour un patient (17%) le traitement a été changé pour un autre csDMARD. Sur les 10 patients exposés au bDMARD, la moitié a arrêté le traitement, un seul patient (10%) l'a poursuivi (TCZ, #39) et 3 patients (30%) ont changé de bDMARD (arrêt du TCZ pour du TNFi [#43] et RTX [#38 et #40]) (figure 8).



csDMARDs : Conventional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic Disease modifying antirheumatic drugs ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

Figure 8 : adaptation du traitement de fond de la PR à la découverte du premier cancer – hémopathies

Au diagnostic des 10 hémopathies:

- **60% des patients étaient traités par un csDMARD**
 - **poursuite pour 50%, arrêt pour 17% et pour 17% changement vers un autre csDMARD**
- **100% des patients étaient traités par un bDMARD (70% TCZ, 20% par RTX, et 10% par TNFi)**
 - **poursuite pour 10%**
 - **arrêt pour 50%**
 - **30% ont changé de bDMARD**

▪ **Sur les 3 patients qui ont présenté un mélanome**, un seul (33,3%) était traité par csDMARD (LEF) au moment du diagnostic (≠46), et a poursuivi le traitement. **Tous les patients étaient traités par un bDMARD** : un (33,3%) par TCZ (≠21), un par Aba (≠46) et un par RTX (≠47). Le délai moyen depuis la dernière perfusion de TCZ était de 109 ± 165 jours (soit $30,1 \pm 27,9$ jours pour le patient encore sous TCZ, et 294 ± 218 jours pour les deux patients traités par un autre bDMARD. Deux patients (66,7%) avaient encore un traitement par corticoïdes (dose moyenne de $11,3 \text{ mg} \pm 5,3 \text{ mg/jour}$). **L'activité de la PR était modérée** avec un DAS 28 à $4,6 \pm 0,9$ (**tableau 22**).

A la découverte du mélanome, les traitements par TCZ et Aba ont été arrêtés chez les patients exposés (≠21, ≠46). Celui (≠47) qui était exposé au RTX, a poursuivi le même traitement. Un seul patient était traité par csDMARD (LEF, ≠46) et a poursuivi ce traitement en monothérapie à la découverte du mélanome.

Au diagnostic des 3 mélanomes:

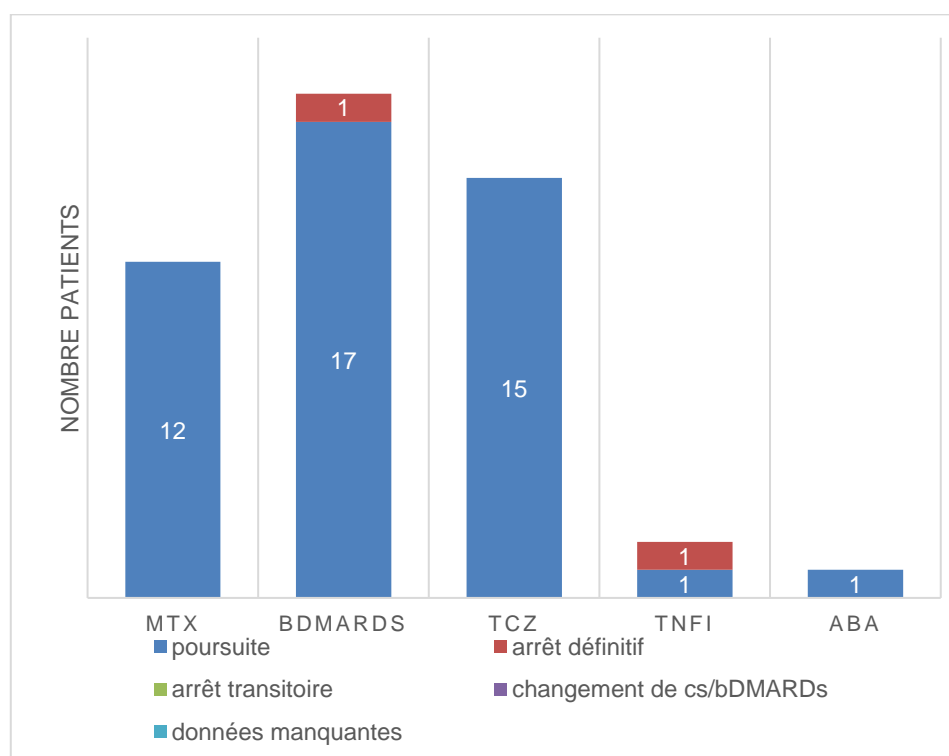
- 1 seul patient (33,3%) était traité par un csDMARD et l'a poursuivi
- 100% des patients étaient traités par un bDMARD (33,3% TCZ, 33,3% par RTX, 33,3% par Aba)
 - poursuite pour 33,3% (RTX)
 - arrêt pour 66,7% (TCZ et Aba)

La PR avait en moyenne une activité modérée.

▪ **Sur les 19 patients ayant présenté un NMSC** comme première néoplasie au cours du suivi dans le registre REGATE, 12 (soit 63,2%) étaient traités par un csDMARD (MTX), et 18 (94,7%) par un bDMARD : 15 (78,9%) par TCZ avec une dose moyenne de $7,3 \pm 1,0 \text{ mg/jour}$, 2 (10,5%) par TNFi et un (5,3%) par Aba. Sur les 4 qui n'avaient plus de TCZ au moment du diagnostic, 3 (soit 75%) avaient reçu un seul bDMARD depuis l'arrêt, et un seul (25 %) deux bDMARDs. **Le délai moyen entre le diagnostic de carcinome et la dernière perfusion de TCZ était de 241 ± 459 jours, soit 32 ± 16 jours pour les 15 patients encore sous TCZ et 1026 ± 475 pour les 4 patients non exposés au TCZ (tableau 22).**

Le nombre de patients ayant une corticothérapie orale était de 7 (soit 36,8%), avec une dose moyenne de $7,9 \pm 2,1$ mg/jour. Le DAS 28 était en moyenne de $2,5 \pm 1,3$, soit une rémission de la PR (tableau 22).

A la découverte du carcinome, tous les patients traités par MTX ont poursuivi le csDMARD. Sur les 18 patients traités par bDMARDs, la majorité (94,4%) ont poursuivi à l'identique le traitement (dans 100% des patients pour TCZ, dans 50% des cas pour TNFi, et 100% pour ABA), et seulement un (5,5%) patient a arrêté définitivement le bDMARD (TNFi) (figure 9).



ABA : abatacept ; bDMARDs : biologic Disease modifying antirheumatic drugs ; MTX : méthotrexate ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

Figure 9 : adaptation du traitement de fond de la PR à la découverte du premier cancer – NMSC

Au diagnostic des 19 carcinomes cutanés (hors mélanome):

- 63,2% étaient traité par un csDMARD (MTX) et tous l'ont poursuivi
- 94,7% des patients étaient traités par un bDMARD (78,9% TCZ, 10,5% par TNFi, 5,3% par ABA)
 - o poursuite pour 94,4%
 - o arrêt pour 5,5%

La PR était en moyenne en rémission au moment du diagnostic du cancer.

2 Caractéristiques de la PR et modifications des traitements de fond après la découverte d'un second cancer au cours du suivi

a) Cancers solides

Quatre patients ont présenté un cancer solide (adénocarcinome du rectum #17, pulmonaire #2, cancer du rein #11, et un cancer papillaire de la thyroïde #21) après avoir eu au cours du suivi dans le registre un premier cancer (carcinome épidermoïde, deux carcinome basocellulaire et un mélanome respectivement). Au diagnostic de la néoplasie, **3 patients (soit 75%) étaient traités par un csDMARD (MTX). Deux patients (50%) avaient un traitement par un bDMARD (un par TCZ #17 ; un par ABA #2) et avaient eu un antécédent de NMSC. Les traitements biologiques ont été arrêtés au diagnostic des cancers solides, et un seul patient a arrêté le MTX (#2).** L'activité du rhumatisme au diagnostic ne peut être estimée puisque 75% des données étaient manquantes. **Un patient est décédé (25%) (#2), un a été perdu de vue après avoir obtenu une rémission cancéreuse (#11), les deux autres (50%) ont été classés en rémission (#17 et #21) et ont repris un traitement par bDMARD : ABA (#17, après avoir arrêté le TCZ) et RTX (#21, instauration d'un traitement biologique) (tableau 19, 23 et annexe 9).**

b) Hémopathie

Une patiente a présenté un cancer du sein comme premier cancer au cours du suivi (#31). Le traitement de fond de la PR **par TCZ et MTX, avait été arrêté au diagnostic de ce premier cancer, sans reprise de traitement de fond à sa rémission.** Elle a présenté un second cancer, une leucémie myéloïde chronique, trois ans plus tard, et **sans reprise de traitement de fond pour la PR.** Le seul traitement de fond était une corticothérapie à 20mg/jour (*tableau 23*).

c) NMSC

Après un premier cancer diagnostiqué durant le suivi dans le registre, cinq patients (carcinome papillaire de la thyroïde [#22], cancer cavité buccale [#28], un mélanome [#46] et deux NMSC [#54 et #62]) **ont présenté un NMSC. Un patient (#50) a présenté trois NMSC au cours du suivi dans le registre (tableau 17, 23 et annexe 9).**

Ils avaient pour **83,3% d'entre eux, un traitement par csDMARD** (66,7% MTX, 16,7% LEF). La même proportion avait un traitement **par bDMARDs (33,3% TCZ, 16,7% TNFi, 16,7% RTX, 16,7% ABA)**, et 33,3% avaient un traitement par corticoïdes. **Les traitements par csDMARD n'ont pas été arrêté au diagnostic du NMSC. Seul le patient #46 traité par TNFi a arrêté le traitement biologique. Pour les autres patients, le traitement biologique a été poursuivi.**

La PR était en moyenne en rémission au diagnostic du carcinome, puisque le DAS 28 moyen était de $2,3 \pm 1,0$ (**tableau 23**).

Le patient #50 (trois NMSC au cours du suivi), était sous TCZ avant et après le premier NMSC, puis un traitement par RTX a été instauré avant le diagnostic de la seconde néoplasie (du fait d'un échappement au TCZ) pour être poursuivi pendant tout le suivi.

Tableau 23 : caractéristiques des patients au diagnostic d'un deuxième cancer au cours du suivi dans REGATE

	Cancers solides (n_{patient} =4)	Hémopathies (n_{patient} =1)	NMSC (n_{patient}=6)
Type de cancer antérieur durant le suivi dans le registre			
- solides, n (%)	0 (0)	1 (100)	2 (33,3)
- hémopathie, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- mélanome, n (%)	1 (25)	0 (0)	1 (16,7)
- NMSC, n (%)	3 (75)	0 (0)	3 (50)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
csDMARDs, n (%)	3 (75)	0 (0)	5 (83,3)
NR, n (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
- MTX, n (%)	3 (75)	-	4 (66,7)
- LEF, n (%)	0 (0)	-	1 (16,7)
bDMARDs, n (%)	2 (50)	0 (0)	5 (83,3)
NR, n (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
- tocilizumab, n (%)	1 (25)	-	2 (33,3)
- anti-TNFi, n (%)	0 (0)	-	1 (16,7)
- rituximab, n (%)	0 (0)	-	1 (16,7)
- abatacept, n (%)	1 (25)	-	1 (16,7)
Corticothérapie, n (%)	2 (50)	1 (10)	2 (33,3)
NR, n (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
- Dose (mg/j), moyenne (ET)	10 (-)	20 (-)	7,5 (3,5)
NR, n (%)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Calcul sur n	2	1	2 (33,3)
Activité de la PR			
- DAS 28, moyenne (ET)	6,6 (-)	NR	2,3 (1,0)
NR, n (%)	3 (75)		3 (50)
- DAS 28 – CRP, moyenne (ET)	NR	NR	2,10 (1,0)
NR, n (%)			3 (50)

ABA : abatacept ; csDMARDs : Conventiønnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic DMARDs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; ET : écart type ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NMSC : cancer de la peau hors mélanome ; NR : donnée manquante ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

3 Caractéristiques de la PR et modifications des traitements de fond après la découverte d'une néoplasie chez les patients avec un antécédent de cancer avant l'inclusion dans le registre

Sur les 63 patients pour lesquels un cancer a été diagnostiqué au cours du suivi, cinq patients avaient un antécédent de cancer avant l'inclusion dans le registre (7,9%) : #10 cancer du rein, #13 récurrence d'un cancer du sein, #17 carcinome épidermoïde de la peau puis cancer du côlon, #18 cancer du colon, #46 mélanome (**tableau 11 et annexe 9**).

Avant l'inclusion dans le registre, quatre patients avaient été traités par TNFi (80%), trois par RTX (60%) et aucun par Aba (**annexe 9**).

Au moment du diagnostic du nouveau cancer solide ou mélanome, trois patients (60%) étaient traités par un csDMARD (deux par MTX et un par LEF), et quatre (80%) étaient traités par un bDMARD (trois par TCZ et un par Aba). **Le traitement de fond par csDMARD n'a pas été modifié à la découverte des cancers. En revanche, les trois patients traités par TCZ l'ont arrêté, et sur les deux patients pour lesquels une rémission cancéreuse a pu être obtenue, il n'a pas été repris** : un a été traité par RTX (#13), et un par Aba (#17). Pour le patient (#46) traité par Aba au moment du diagnostic de mélanome, le bDMARD a été arrêté, et aucun bDMARD n'a été initié à la rémission cancéreuse (**annexe 9**).

4 Adaptation du traitement de fond de la PR à la rémission cancéreuse

a) Tout type de cancers sauf NMSC

▪ **Sur les 49 néoplasies (hors NMSC) au cours du suivi : 23 cancers (47%) ont été classés en rémission cancéreuse.**

A la rémission, **13 patients (57%) étaient traités par un csDMARD (50% MTX, 4% LEF)**. Trois patients qui avaient arrêté le csDMARD (deux MTX, 1 LEF) au diagnostic du cancer (un lymphome B à grandes cellules #36, cancer du sein #16 et estomac #31), n'ont pas repris de csDMARD à la rémission (**tableau 24**).

Les patients traités par bDMARD étaient plus nombreux (74%) : **35% par RTX, 26% par TCZ, 4% par TNFi et 8% par ABA**. Sur les 12 patients qui avaient arrêté un traitement par bDMARD au moment du diagnostic de cancer, **7 patients (soit 58%) ont pu reprendre un traitement biologique :**

- cancers solides :
 - o **deux patients ont repris un traitement par TCZ (#9 et #23)**

- **sur les trois patients qui ont initié un traitement par RTX (#13, #8 et #12), un seul patient l'avait au diagnostic du cancer (#12)**
- **un patient avait arrêté le TCZ et a repris de l'Aba à la rémission cancéreuse (#17)**
- **hémopathies : initiation du RTX alors que le patient était traité par TCZ au diagnostic du myélome (#44).**

A la rémission cancéreuse, 15 patients (63%) étaient traités par corticoïdes. La dose moyenne de cortisone était de $7,0 \pm 9,2$ mg/jour. Le DAS 28 était en moyenne de $3,4 \pm 2,4$, soit une activité modérée du rhumatisme (**tableau 24**).

- Pour le détail en fonction du type de néoplasie et de l'apparition du cancer au cours du suivi (en première ou seconde néoplasie), les données sont disponibles dans le paragraphe précédent (V/ 2/ et 3/) et dans le **tableau 24**.

Dans le groupe cancer hors NMSC, 13 patients ont été classés en rémission (54%), avec comme traitement de fond pour la PR :

- **csDMARD : 57 % (50% MTX, 4% LEF)**
- **bDMARD : 74% (35% par RTX, 26% par TCZ, 4% par TNFi et 8% par Aba). Sur les 12 patients qui avaient arrêté un bDMARD au diagnostic néoplasique, 58% ont repris un bDMARD à la rémission cancéreuse.**

b) NMSC

- **Sur les 26 carcinomes cutanés hors mélanomes, 25 ont été classés en rémission cancéreuse (96,2%).**

A la rémission cancéreuse, **68% des patients étaient traités par un csDMARD** : 64% par MTX, et 4% par LEF. Le patient qui avait arrêté le csDMARD au diagnostic du cancer, n'a pas repris le traitement à la rémission (**tableau 24**).

De plus, **84% des patients avaient un traitement par bDMARD** : **68% par TCZ, 8% par RTX et 8% par Aba**. Parmi les deux patients qui avaient arrêtés le bDMARD au diagnostic de NMSC, aucun patient n'en a repris à la rémission cancéreuse.

Neuf patients avaient un traitement par corticoïdes, avec une dose moyenne de $4,0 \pm 9,1$ mg/jour.

- Les données en sous-groupe en fonction du diagnostic de NMSC en premier ou second cancer au cours du suivi, sont disponibles dans le **tableau 24**.

Tableau 24 : traitement de fond de la PR à la rémission cancéreuse des patients suivis dans le registre REGATE

	Cancers tout type (hors NMSC) (n=24)			Cancers solides (n=19)		Hémopathies (n=11)		Mélanomes (n=3)		NMSC (n=25)		
	Total (n=23)	1 ^{er} cancer (n=21)	2 nd cancer (n=2)	1 ^{er} cancer (n=16)	2 nd cancer (n=2)	1 ^{er} cancer (n=2)	2 nd cancer (n=0)	1 ^{er} cancer (n=3)	2 nd cancer (n=0)	Total (n=25)	1 ^{er} cancer (n=18)	2 nd cancer (n=7)
csDMARD, n (%)	13 (57)	11 (52)	2 (100)	8 (50)	2 (100)	1 (50)	-	2 (67)	-	17 (68)	11 (61)	6 (86)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		1 (4)	1 (6)	0 (0)
- Dont csDMARD arrêté au diagnostic du cancer	2 (67)	2 (67)	-	2 (100)	-	0 (0)		-		0 (0)	0 (0)	-
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)		-		0 (0)	0 (0)	-
Calcul sur n	3	3	0	2	0	1		0		1	1	0
- MTX, n (%)	12 (52)	10 (48)	2 (100)	8 (50)	2 (100)	1 (50)		1 (33)		16 (64)	11 (61)	5 (71)
- LEF, n (%)	1 (4)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		1 (33)		1 (4)	0 (0)	1 (14)
- autre, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
bDMARDs, n (%)	17 (74)	15 (71)	2 (100)	12 (75)	2 (100)	1 (50)	-	2 (0)	-	21 (84)	16 (89)	5 (71)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)	0 (0)		0 (0)		1 (4)	1 (6)	0 (0)
- dont bDMARD arrêté au diagnostic du cancer	7 (58)	6 (54)	1 (50)	5 (56)	1 (50)	1 (100)		0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
Calcul sur n	12	11	1	9	1	1		1		2	1	1
- tocilizumab, n (%)	6 (26)	6 (29)	0 (0)	6 (38)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		17 (68)	15 (83)	2 (29)
- anti-TNFi, n (%)	1 (4)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		1 (33)		0 (0)	0 (0)	0 (0)
- rituximab, n (%)	8 (35)	7 (33)	1 (50)	5 (31)	1 (50)	1 (50)		1 (33)		2 (8)	0 (0)	2 (29)
- abatacept, n (%)	2 (8)	1 (5)	1 (50)	1 (6)	1 (50)	0 (0)		0 (0)		2 (8)	1 (6)	1 (14)
Corticothérapie, n (%)	15 (63)	13 (62)	2 (100)	10	2 (100)	1 (50)	-	2 (67)	-	9 (35)	6 (33)	3 (43)
NR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)		1 (4)	1 (6)	0 (0)
Dose moyenne en mg/jour (ET)	7,0 (9,2)	6,8 (9,4)	20 (7)	6,8 (10,3)	20 (7)	5 (7,0)		7,5 (7,5)		4,0 (9,1)	4,5 (9,8)	8,3 (2,9)
DAS 28 moyen (ET)	3,4 (2,4)	3,4 (2,4)	NR	3,6 (2,6)	NR	2,9 (2,1)	-	NR	-		3,5 (1,2)	2,8 (1,8)
NR, n (%)	14 (61)	12 (57)	2 (100)	9 (56)	2 (100)	0 (0)		3 (100)			8 (44)	4 (57)

ABA : abatacept ; csDMARDs : Conventiønnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic DMARDs ; ET : écart type ; LEF : leflunomide ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NMSC : cancer de la peau hors mélanome ; NR : donnée manquante ; RTX : rituximab ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : TNF inhibiteur

VIII) Caractéristiques et incidence des patientes ayant présentées une néoplasie cervicale intraépithéliale

1 Incidence des néoplasies cervicales intra-épithéliales

Durant le suivi des **1196 patientes incluses dans le registre REGATE, deux patientes ont présenté une néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN)** : une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) ou CIN 1, et une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) ou CIN 3.

L'exposition cumulée au TCZ des 1196 patientes étaient de 32,0 ± 22,4 mois, soit 3186,2 patients-années. L'incidence de CIN est donc dans cette population de 0,63/1000 PA.

2 Caractéristiques des patientes

Les patientes étaient jeunes (38 ans LSIL et 25 ans HSIL), tabagiques, sans antécédent de néoplasie, et un indice de comorbidité faible (indice de Charlson à 1). Le rhumatisme évoluait depuis 6,7 ans (LSIL) et 7,5 ans (HSIL), avec des anticorps positifs (ACPA et/ou FR), et la présence d'érosions radiographiques. Les deux patientes étaient en échecs de deux csDMARDs et de deux TNFi (**tableau 25**).

A l'inclusion dans le registre, les deux patientes étaient traitées avec une dose de 8 mg/kg de TCZ, pour une durée d'exposition de 8,6 mois (LSIL) et 20,4 mois (HSIL). Dans les deux cas, un traitement par corticoïdes était associé, et une seule patiente était aussi traitée par MTX (HSIL). L'activité de la PR à l'inclusion était modérée. Durant le suivi dans le registre, le rhumatisme était en rémission, et la dose de corticoïdes était faible (6,5 mg/jour pour LSIL et 0,5 mg/jour pour HSIL) (**tableau 25**).

Tableau 25 : caractéristiques des patientes ayant présenté des néoplasies cervicales intraépithéliales au cours du suivi dans le registre REGATE

	Patiente LSIL	Patiente HSIL
Caractéristiques générales		
- Age (année)	38	25
- Durée suivie dans registre (mois)	58	54
- Tabagisme actif ou sévère < 3 ans	oui	oui
- Indice comorbidité Charlson	1	1
- Antécédent néoplasie ou CIN	non	non
Caractéristiques PR		
- Durée évolution (années)	6,7	7,5
- ACPA / FR positifs	+ / +	+ / -
- Erosions radiographiques	oui	oui
- Historique traitement de fond		
▪ csDMARDs, n	2 (MTX, HCQ)	2 (MTX, LEF)
▪ bDMARDs, n	2 (TNFi)	2 (TNFi)
Inclusion registre REGATE		
- Tocilizumab		
▪ dose (mg/kg)	8	8
▪ dose totale (mg)	472	500
▪ durée exposition (mois)	8,6	20,4
- Corticoïdes (mg/jour)	7	6
- csDMARD	non	MTX
- Activité PR		
▪ DAS 28	3,2	3,8
▪ DAS 28 CRP	3,9	4,7
▪ NAD	4	8
▪ NAG	5	1
▪ CRP	1	3
▪ VS	2	2
Suivi registre REGATE		
- Activité PR		
▪ DAS 28	2,0	1,6
▪ DAS 28 CRP	2,3	2,5
- Corticoïdes, dose moyenne (mg/jour)	6,5	0,5

CIN : néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) ; csDMARDs : Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic DMARDs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; HCQ : hydroxychloroquine ; HSIL ou CIN3 : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; LEF : leflunomide ; LSIL ou CIN1 : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NAD : nombre d'articulation douloureuse ; NAG : nombre d'articulation gonflée ; TNFi : TNF inhibiteur

3 Evolution et prise en charge des CIN et de la PR

La patiente avec diagnostic de CIN1 a été prise en charge par conisation, alors que celle atteinte de la lésion CIN3 a eu un traitement par radiofréquence. Dans les deux cas, une rémission complète de la lésion pré-cancéreuse a été obtenue, sans récurrence durant le suivi dans le registre (**tableau 26**).

Au moment du diagnostic du CIN, une seule patiente (CIN3) était encore traitée par TCZ (24 perfusions au total), associée à un traitement par MTX permettant une rémission de

la PR (DAS 28 à 0,7). **Le traitement par TCZ a été arrêté après discussion pluridisciplinaire jusqu'à la prise en charge par radiofréquence, et après cicatrisation complète.** Le TCZ n'a pas été repris à la rémission du CIN puisque la PR était en rémission après 6 mois sans traitement par bDMARDs, et seul le MTX a été maintenu avec une corticothérapie (5mg/jour) (*tableau 26*).

Au moment du diagnostic du CIN1, **la deuxième patiente était traitée par Aza (21 perfusions, toutes les 4 semaines à 750 mg), associé au LEF. Les traitements n'ont pas été arrêtés. Le traitement par TCZ avait été arrêté pour inefficacité depuis au moins 25 mois (754 jours).** L'activité de la PR était modérée au diagnostic du CIN 1 (DAS 28 à 3,8), mais en rémission (DAS 28 1,7) après le traitement chirurgical (*tableau 26*).

Tableau 26 : caractéristiques des patientes ayant présenté des néoplasies cervicales intraépithéliales au cours du suivi dans le registre REGATE

	Patiente LSIL	Patiente HSIL
Caractéristiques CIN		
- Stade	CIN1	CIN3
- Traitement	conisation	radio-fréquence
Traitement polyarthrite rhumatoïde au diagnostic CIN		
csDMARD	LEF	MTX
▪ arrêt au diagnostic	non	non
Tocilizumab	non	oui
▪ dose (mg/kg)	-	8
▪ fréquence (semaine)	-	4
▪ nombre de perfusion	10	24
▪ délai dernière perfusion et diagnostic (jour)	754	0
▪ arrêt au diagnostic	-	oui
bDMARD autre que tocilizumab	Aba	non
▪ dose (mg)	750	-
▪ fréquence (semaine)	4	-
▪ nombre de perfusion	21	-
▪ délai dernière perfusion et diagnostic (jour)	16	-
▪ arrêt au diagnostic	non	-
Corticoïdes, dose (mg/jour)	5	5
Activité de la PR au diagnostic		
▪ DAS 28	3,8	0,7
▪ DAS 28 CRP	4,2	1,8
▪ NAD	10	0
▪ NAG	40	1
▪ CRP	1	0,5
▪ VS	3	1
Evolution		
CIN	rémission	rémission
CIN récidive ou cancer	non	non
Traitement PR à la rémission CIN		
• csDMARD	LEF	MTX
• bDMARD	Aba	0
• corticoïdes (mg/jour)	5	5
Activité PR à la rémission CIN		
▪ DAS 28	1,17	0,8
▪ DAS 28 CRP	1,36	1,49

CIN : néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) ; csDMARDs : Conventional Synthetic Disease modifying antirheumatic drugs ; bDMARDs : biologic DMARDs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; HCQ : hydroxychloroquine ; HSIL ou CIN3 : lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade ; LEF : leflunomide ; LSIL ou CIN1 : lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NAD : nombre d'articulation douloureuse ; NAG : nombre d'articulation gonflée ; TNFi : TNF inhibiteur

D) Discussion

D'après l'analyse des données du registre REGATE, l'incidence des cancers tout type en pratique courante chez les patients atteints de PR et traités par TCZ est de 18,8 pour 1000 PA. Cependant, après avoir exclu les patients qui ont présenté un cancer plus de 90 jours après la dernière perfusion de TCZ, l'incidence des cancers tout type était de 13,3 pour 1000 PA, 8,3 pour 1000 PA pour les cancers sauf NMSC, 6,0 pour 1000 PA pour les cancers solides, 2,0 pour 1000 PA pour les hémopathies, 0,3 pour 1000 PA pour les mélanomes et 5,0 pour 1000 PA pour les NMSC. Le risque de mortalité dans l'année suivant le cancer (tout type) était de 26,2%. Nous avons pu identifier âge et l'exposition au tabac comme facteurs de risque de cancer, mais aussi de cancer sauf NMSC. Pour les cancers de la peau sauf mélanome, l'âge et l'exposition au RTX avant l'inclusion dans le registre ont été retrouvés comme des facteurs de risque.

La plupart des cancers ne présentaient pas de métastase, et une rémission cancéreuse a pu être obtenue pour un peu plus de la moitié des patients. Au diagnostic de cancers hors NMSC, parmi les patients traités par csDMARD, plus de la moitié l'ont poursuivi et seulement 22,7% l'ont arrêté. En revanche, les patients qui étaient traités par un bDMARD, l'ont arrêté dans 69% des cas, et seulement moins de 20% l'ont poursuivi. Lors du diagnostic d'un NMSC, les traitements par csDMARD ou bDMARD sont le plus souvent poursuivis à l'identique. Chez les patients ayant présenté un cancer hors NMSC classé en rémission cancéreuse, le traitement de la PR comprenait pour 57% un csDMARD et pour 74% un bDMARD (majoritairement du RTX).

I) Interprétation et confrontation aux données de la littérature

1 Représentativité de la population de l'étude

Afin de vérifier nos résultats, nous avons comparé les patients inclus dans le registre REGATE à ceux inclus dans les autres cohortes multicentriques traités par TCZ où les auteurs ont étudié le risque de cancers. Les résultats comparatifs sont rapportés dans le **tableau 27**. La population de patients incluse dans le registre REGATE est comparable aux autres cohortes, avec un âge moyen entre 51-72 ans et majoritairement des femmes (entre 77 et 84 %). Les patients de Medicare ont en moyenne un âge plus élevé puisque

ce programme américain s'adresse essentiellement aux patients de plus de 65 ans (86). Les patients avec un antécédent de cancer avant l'inclusion dans l'étude, était un critère d'exclusion. Cependant, la proportion de patients avec un antécédent de cancer avant l'inclusion était faible dans notre étude (5,1%). Les PR étaient anciennes (7,5 et 12 ans), et immuno-positives (81% pour les ACPA et/ou FR positifs, et 65% pour les FR positifs). Dans les cohortes américaines, la majorité des patients étaient en échec d'au moins un DMARD (86). Wadström et al, ont rapporté que plus de 82% des patients étaient en échec à un TNFi avant l'inclusion dans le registre, donc comparable à notre étude (40). A l'inclusion, les patients issus de la cohorte suédoise avaient moins souvent une corticothérapie (58%) que les patients inclus dans le registre REGATE (68%) (40). Mais dans les cohortes américaines, il y avait un plus grand nombre de patients avec une corticothérapie associée (entre 75 et 83%) (86). Par rapport à notre registre, le MTX était plus souvent associé à l'inclusion, et dans les cohortes américaines (86), plus de 30% des patients avaient un traitement par HCQ, contre 2% dans notre étude. L'activité de la PR était modérée à forte à l'inclusion.

Nous ne disposons pas des caractéristiques des patients à l'inclusion pour la cohorte allemande RABBIT (53).

Tableau 27 : Comparaison des patients traités par TCZ dans notre étude et des patients traités par TCZ dans les cohortes utilisées pour analyser le risque de cancers sous TCZ

	REGATE	ARTIS (40)	Medicare (86)	IMS (86)	MarketScan (86)
Patients traités par TCZ, n	1496	1798	4630	3828	4644
Age moyen, ans	57	59	72	51	53
Femmes, %	80	78	84	82	83
Antécédent cancer, %	5,1	exclu	exclu	exclu	exclu
Durée moyenne d'évolution PR, ans	13	12	-	-	-
FR et/ou ACPA positifs, %	80	81	-	-	-
FR positifs, %	67	-	-	-	-
Historique traitements PR					
- Nombre de DMARDs antérieurs, %					
1	9	-	6	6	10
2	17	-	28	22	20
>3	73	-	67	72	70
- bDMARDs					
TNFi, %	80	82	-	-	-
RTX, %	22,8	-	exclu	exclu	exclu
Thérapeutique associée à l'inclusion					
corticothérapie, %	68,4	58	83	81	75
csDMARD, %	60	51	-	-	-
MTX, %	50	-	72	74	71
HCQ, %	2,2	-	30	35	32
Activité à l'inclusion					
DAS 28, moyenne	5,1	-	-	-	-
DAS 28 – CRP, moyenne	4,9	4,95	-	-	-

bDMARDs : biologic DMARDs ; *csDMARDs* : Conventionnal Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; *DAS28* : Disease Activity Score 28 articulations ; *HCQ* : hydroxychloroquine ; *IMS* : IMS PharMetrics Plus ; *n* : nombre ; *MTX* : méthotrexate ; *PR* : polyarthrite rhumatoïde ; *RTX* : rituximab ; *TCZ* : tocilizumab ; *TNFi* : TNF inhibiteur ;
 - : donnée manquante

En dehors du nombre de patients traités par corticoïdes et MTX à l'inclusion et l'exclusion des patients avec antécédent de cancer, notre population de PR traitées par TCZ, étaient comparables à celles décrites dans les études évaluant le risque de cancers dans la PR.

2 Incidence des cancers

▪ Nous avons ensuite comparé les incidences des cancers chez les patients traités par TCZ de notre étude aux autres cohortes de patients traités par ce bDMARD. Les résultats comparatifs sont rapportés dans le **tableau 28**. Pour comparer les incidences de cancer, nous avons utilisé nos résultats après exclusion des cancers ayant été diagnostiqués plus de 60 jours et plus de 90 jours après la dernière perfusion de TCZ. En effet, les cohortes issues de la littérature excluait les cancers après 60 jours (86) ou 90 jours (40), limitant ainsi le risque de biais de confusion avec d'autres thérapeutiques utilisées entre l'arrêt du TCZ et le diagnostic du cancer.

Dans notre étude, l'incidence des cancers sauf NMSC excluant ceux diagnostiqués 60 jours après la dernière perfusion de TCZ, était plus faible (6,51/1000 PA) que celle de la cohorte américaine de Kim et al. (14,12/1000 PA) (86).

En comparant aux résultats de la cohorte suédoise de Wadström et al. (40), les incidences dans notre étude étaient plus faibles pour le sous-groupe incluant tous les cancers sauf NMSC (9,59 et 7,52 /1000 PA respectivement dans les deux cohortes) et pour les cancers solides (8,99 et 5,26 /1000 PA respectivement), en excluant les cancers diagnostiqués 90 jours après la dernière perfusion de TCZ. En revanche pour les hémopathies, l'incidence dans notre étude était plus élevée (2,00/1000 PA) que celle de Wadström et al. (0,54/1000 PA) probablement expliquée par le fait que nous avons inclus toutes les hémopathies (leucémie lymphoïde chronique par exemple) et pas seulement les hémopathies agressives (lymphomes notamment) (40). En effet dans le travail de Wadström et al. (40), sur les 1793 patients traités par TCZ seulement 3 ont présenté une hémopathie (sans précision sur le type), alors que dans notre travail nous en avons identifiées 11 sur les 1496 patients. Pour les carcinomes épidermoïdes cutané, notre étude (1,25/1000 PA) a retrouvé une incidence plus élevée que celle de la cohorte ARTIS (0,90/1000 PA).

Pour les mélanomes, notre travail a retrouvé une incidence plus faible (0,25/1000 PA) que les études de Wadström et al. (40) (0,54/1000 PA) et Mercer et al. (2,40/1000PA) (53).

Tableau 28 : Comparaison de l'incidence des cancers dans notre étude aux données de la littérature

Type évènement	Registre	Durée depuis fin d'exposition au TCZ	Incidence /1000 PA
Tout type, sauf NMSC	Medicare, IMS et MarketScan (86)	60 jours	14,12
	REGATE	60 jours	6,51
	ARTIS (40)	90 jours	9,59
	REGATE	90 jours	7,52
Solide	ARTIS (40)	90 jours	8,99
	REGATE	90 jours	5,26
Hémopathie	ARTIS (40)	90 jours	0,54
	REGATE	90 jours	2,00
Mélanome	ARTIS (40)	90 jours	0,54
	RABBIT (53)	Donnée manquante	2,4
	REGATE	90 jours	0,25
Carcinome épidermoïde (peau)	ARTIS (40)	90 jours	0,90
	REGATE	90 jours	90 jours

▪ Chez les patients atteints de PR et traités par TNFi, Mariette et al ont retrouvé dans leur méta-analyse, un taux d'incidence de 7,40 [5,81-8,99] / 1000 PA de cancer tout type, soit plus faible que celui retrouvé dans notre travail (12,53/1000 PA) pour les cancers diagnostiqués dans les 90 jours après la dernière perfusion (87). Cependant, ce résultat est à nuancer, car les populations étudiées ne sont pas comparables à celle de notre registre, puisque les TNFi sont souvent utilisés en première intention après échec d'un csDMARD, ciblant une population avec probablement moins de comorbidités ou moins âgée. Dans la cohorte finlandaise, Aaltonen et al. ont retrouvé un taux d'incidence de cancers (pas de précision si inclusion des NMSC), de 8,4/1000 PA pour le RTX et 6,6/1000 PA pour le TNFi soit similaire à celui retrouvé dans notre étude (8,01/1000 PA cancers tout type diagnostiqués dans les 180 jours après la dernière perfusion). En revanche, le risque de mélanome semble plus important avec le TNFi et le RTX puisque Mercer et al. ont retrouvé dans leur méta-analyse, une incidence de 242/1000 PA et 29/1000 PA respectivement, contre 0,25/1000 PA dans notre étude (53). Pour les cancers cutanés sauf mélanome, nous avons retrouvé dans notre étude une incidence de 5/1000

PA (en incluant seulement les cancers diagnostiqués dans les 90 jours suivant la dernière perfusion de TCZ). **Dans la cohorte BSRBR, Mercer et al. ont retrouvé chez les patients traités par TNFi une incidence des carcinomes basocellulaires à 3,4/1000 PA et des carcinome épidermoïdes cutanés de 0,54/1000 PA, soit des incidences plus faibles que celles retrouvées dans notre cohorte (105).** Dans le travail de Mercer et al., les patients étaient inclus avant 2008 et suivis jusqu'en septembre 2010. Or, à cette période, l'augmentation des cancers de la peau induits par les TNFi étaient suspectée mais peu connue, et les patients pouvaient donc bénéficier d'un dépistage moins fréquent par rapport aux patients inclus dans REGATE, ce qui peut expliquer cette différence. De plus, les patients dans la cohorte anglaise étaient naïfs de bDMARD, alors que nos patients étaient en échec d'au moins un bDMARD avant l'inclusion. **Dans la cohorte suédoise, Askling et al. ont retrouvé une incidence de NMSC entre 1,5 et 5,7/1000 (entre 50-74 ans et après 75 ans respectivement) chez les hommes et entre 0,57 et 1,2/1000 PA (entre 50-74 ans et après 75 ans respectivement) chez les femmes, soit des incidences proches de notre étude (38).** **Dans la cohorte des vétérans américains, Amari et al. ont retrouvé une incidence plus élevée des NMSC que dans notre cohorte avec 18,9/1000 PA chez les patients traités par TNFi (12,7/1000 PA chez les patients naïfs de bDMARD) (106).** Toutefois, cette population avait une majorité d'homme (>90%) qui est un facteur de risque de cancer. Concernant la méthodologie, on note les mêmes différences dans les cohortes américaines et suédoises que la cohorte anglaise. Bien entendu, des études complémentaires seront nécessaires pour confirmer ou non si le risque de cancer cutané (sauf mélanome) est augmenté sous TCZ.

- En France, l'incidence des cancers est pour rappel de 330/100 000 PA pour les hommes et 274/100 000 PA pour les femmes (1). **Dans notre étude, l'incidence des cancers tout type quel que soit le délai entre le diagnostic et la dernière perfusion (18,8/1000PA) était entre 5,7 et 7 fois plus élevée que celle de la population française.** Cependant, d'après Simon et al. (2), le risque de développer un cancer chez les patients atteints de PR est augmenté de 10% par rapport à la population générale. Dans l'étude de Seror et al., l'incidence des cancers hors NMSC était de 8,65/1000 PA chez les PR traités par bDMARD issus de la base de donnée française (78). Dans cette étude, les patients avec un antécédent de cancer ont été exclus, et les cancers survenant

180 jours après la dernière administration du bDMARD étaient exclus. **Ainsi dans notre étude, l'incidence des cancers sauf NMSC (en excluant les patients ayant présenté un cancer 180 jours après la dernière perfusion de TCZ), était plus faible (8,01/1000 PA) que celle de la cohorte de Seror et al. (78).**

- Enfin nous avons réalisé une analyse de sensibilité pour le risque de cancer tout type sauf NMSC, en fonction de l'exposition au TCZ, 60, 90, 180 et 360 jours après l'arrêt du traitement afin de déterminer l'effet potentiel à long terme du bDMARD (**tableau 15**). Les incidences étaient de 6,51/1000 PA dans les 60 jours, et 7,52/1000 PA dans les 90 jours, alors qu'elles étaient similaires entre 180 et 360 jours (8,01 et 8,27/1000 PA respectivement).

- Pour les dysplasies et cancers non invasifs du col de l'utérus, il n'existe pas d'étude à notre connaissance réalisée chez les patientes traitées par TCZ. Wadström et al. ont retrouvé une incidence de CIN 1 et 2 de 95,3 et 136/100 000 PA respectivement chez les patientes traitées par TNFi et 57,1 et 78,5/100 000 PA respectivement chez les PR naïves de biothérapie (93). D'autres études ont retrouvé une incidence de 83,3/100 000 PA chez les PR naïves de bDMARD (107). **Dans notre étude, nous avons retrouvé une incidence des CIN de 63/100 000 PA, soit par rapport à la cohorte suédoise, un taux moins élevé que chez les patients traités par TNFi et proche des patientes naïves de bDMARD.** Cependant, notre étude avait un faible effectif de patientes comparée à celle de la cohorte ARTIS qui avait inclus plus de 9000 patientes traitées par TNFi (52 CIN1 et 75 CIN2 dans ce groupe), et plus de 32 000 patientes naïves de bDMARD (99 CIN1 et 137 CIN2). De plus, cet évènement indésirable n'était pas notifié sur les questionnaires à remplir pendant le suivi des patientes dans REGATE, ni dans le questionnaire que nous avons envoyé aux centres. **Ainsi, le nombre d'évènement a pu être sous-estimé dans notre travail.**

- Pour rappel, l'incidence des nouveaux cancers et des récurrences de cancers chez les patients avec un antécédent de néoplasie avant l'inclusion dans le registre REGATE, était de 27,5 /1000 PA. A notre connaissance, aucun travail s'intéressant aux patients traités par TCZ, n'a été réalisé dans d'autres cohortes. Dans la cohorte ARTIS, Raaschou et al. ont retrouvé une incidence de récurrence de cancers solides (exclusion des cancers de la peau) chez les patients traités par TNFi de 17/1000 PA, soit un résultat plus faible

que dans notre étude (108). Cependant, dans notre étude, un patient a présenté un mélanome durant le suivi parmi les 77 patients avec antécédent de cancer. Ainsi si nous l'excluons du calcul, l'incidence était de 22,0/1000 PA.

Silva-Fernández et al. ont montré dans la cohorte britannique, que le taux d'incidence de nouveau cancer tout type à l'exclusion des NMSC était de 33,3/1000 PA pour les PR traités par TNFi et 24,7/1000 PA pour les patients traités par RTX (109). Enfin dans la cohorte RABBIT, Strangfeld et al. ont retrouvé une incidence des cancers solides de 57/1000 PA chez les patients traités par TNFi, et 39/1000 PA chez les patients traités par RTX (110). **Ainsi dans ses études de cohorte, les incidences des nouveaux cancers chez les patients avec antécédent de cancers, étaient plus élevées chez les patients traités par TNFi comparées à celles de notre étude.** Cependant, nous avons un faible effectif de patients ayant un antécédent de cancer rendant intéressant une étude incluant seulement des patients avec antécédent de néoplasie traités par plusieurs bDMARDs, pour confirmer l'absence d'augmentation de risque de nouveau cancer chez les patients traités par TCZ.

Nos résultats sont en accord avec la littérature retrouvant une augmentation du risque de cancer dans la PR (entre 5,7 et 7 fois plus élevée). En revanche, nous rapportons une incidence plus faible de cancers (sauf hémopathie) par rapport aux cohortes suédoise, américaine et allemande de patients PR traités par TCZ. L'incidence des cancers hors NMSC (8,01/1000 PA) est également plus faible que celle retrouvée dans la population de PR française traitée par bDMARD (8,65/1000 PA) (77). En revanche, en comparant à la seule étude disponible sur l'incidence des hémopathies après exposition au TCZ (39) (0,54/1000 PA), l'incidence dans notre étude est plus élevée (2,00/1000 PA), probablement expliquée par le fait que nous avons inclus toutes les hémopathies malignes.

3 Facteurs de risque et protecteurs de cancers

Pour les cancers tout type et cancers tout type sauf NMSC, nous avons montré dans notre étude que **l'âge était un facteur de risque de cancers** (OR=1,06 [1,04-1,09], et OR=1,06 [1,03-1,09], p=0,00, respectivement). En effet, l'âge est un facteur favorisant connu de cancer. L'âge médian des cancers est de 67 ans chez la femme et 68 ans chez l'homme en France (1). **L'exposition au tabac a également été retrouvé comme facteur de risque de cancer** dans notre étude (OR=2,42 [1,3-4,44], p=0,005 et OR=2,80 [1,38-5,68], p=0,004 respectivement dans chaque groupe). Le tabagisme est un facteur de risque connu de plus de 17 localisations cancéreuses et le premier facteur de risque de cancer évitable en France (1,26).

Pour les cancers tout type sauf NMSC, les femmes avaient moins de risque d'avoir un cancer que les hommes dans notre étude (OR = 0,509 [0,261-0,995], p=0,048). En effet, les études épidémiologiques montrent que le rapport hommes/femmes est de 1,2 dans le monde (1). **Une durée d'exposition au TCZ plus courte était un facteur protecteur de cancer tout type sauf NMSC dans notre étude** (par mois, OR = 0,981 [0,966-0,996], p=0,013). L'exposition au TCZ pourrait avoir un effet propre sur le risque de cancer. Cependant, ce résultat peut être expliqué par le fait que le TCZ était arrêté dans notre étude, dans plus de 71% des cas lors du diagnostic d'un cancer. **Ainsi chez les patients avec un cancer, cette durée d'exposition au TCZ plus courte par rapport aux patients n'ayant pas présenté de néoplasie, peut être liée à l'arrêt du traitement au diagnostic de cancer. De plus, nous rapportons une incidence plus faible de cancers (sauf hémopathie) par rapport aux autres cohortes de patients PR traités par TCZ, et par rapport à la population française de PR traitée par bDMARD, ce qui nous permet d'évoquer une absence d'effet du TCZ sur l'incidence des cancers.**

Une exposition plus faible au MTX avant l'inclusion, semble être un facteur de protection de cancer tout type sauf NMSC (OR=0,31 [0,12-0,82], p=0,019). Parmi les patients ayant développé un cancer tout type sauf NMSC, il n'y a pas de différence par rapport aux patients n'ayant pas développé de cancer, sur la durée d'évolution de la PR pouvant expliquer une exposition moins importante au MTX. De plus, l'association du traitement par MTX à l'inclusion n'était pas associée à la survenue d'un cancer en analyse univariée (46,8% des patients ayant développé un cancer sauf NMSC, et 49,6% des

patients n'ayant pas développé de cancer, $p=0,77$). Les données issues de la littérature ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer chez les patients traités par MTX (notamment pour les hémopathies et les cancers de la peau) (54,55). De plus dans la cohorte anglaise, le MTX n'avait pas été retrouvé comme facteur de risque de développer un cancer en analyse multivariée, contrairement à l'azathioprine, au cyclosporine, et au cyclophosphamide (41).

Pour les cancers de la peau hors mélanome, l'âge était également un facteur de risque dans notre étude (OR = 1,22 [1,12-1,34], $p=0,00$). Une longue durée de suivi dans le registre était un facteur de risque de cancer (OR= 1,07 [1,01-1,132], $p=0,023$), indépendamment de la durée d'exposition au TCZ. Enfin, **l'exposition au RTX avant l'inclusion dans le registre était un facteur de risque de carcinomes de la peau** (OR=3,53 [1,26-9,92], $p=0,017$). Les précédentes études randomisées et de cohortes ne montrent pas d'augmentation de risque des cancers de la peau chez les patients traités par RTX (94,95). Cependant dans la prise en charge de la PR, après échec d'un premier bDMARD (souvent un TNFi), un traitement par RTX est instauré. Ainsi, le RTX n'a probablement pas de rôle dans la survenue des carcinomes cutanées, mais ce risque pourrait être lié aux traitements antérieurs par TNFi où les études ont montré une augmentation du risque (87). Ce résultat doit être interprété prudemment. Des études supplémentaires comparant les patients traités par TCZ, RTX et TNFi seraient à réaliser. Enfin, **les comorbidités étaient associées à un rôle protecteur de cancers cutané hors mélanome** (OR=0,45 [0,23-0,89], $p=0,021$). Ce résultat peut être expliqué par un suivi plus rapproché par plusieurs spécialistes et, de par ce fait, une meilleure prévention contre les facteurs de risques de cancer (type tabac, protection du soleil).

Pour rappel, le travail de Baecklund et al. a montré que la forte activité de la PR était associée à une augmentation du risque de lymphome (33). **Dans notre travail, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la forte activité du rhumatisme durant le suivi et le risque de cancer (tout type, tout type sauf NMSC ou NMSC)**, même si en analyse univariée, les patients ayant développé un cancer avaient une activité plus forte de la maladie (selon le DAS 28) que ceux n'en ayant pas développé. Ce résultat peut s'expliquer par un **manque de puissance**, puisque notre étude a

retrouvé un faible nombre de cancer, notamment de lymphome. A notre connaissance, les autres études de cohortes ne se sont pas intéressées à ce facteur de risque, et la réalisation d'études complémentaires devrait être réalisées.

Concernant l'hypothèse selon laquelle les AINS pourraient être un facteur protecteur de cancer colo-rectal, nous n'avons pas pu intégrer ce traitement dans notre analyse puisque cette variable n'était pas recueillie dans le registre.

Au sujet des autres facteurs de risque identifiés de cancer dans la population générale, nous n'avons pas pu étudier dans notre travail l'obésité, ni l'exogénose puisque ces variables n'étaient pas non plus recueillies dans le registre.

Enfin, en analyse univarié, les patients ayant présenté un cancer sauf NMSC avaient plus souvent un antécédent de néoplasie avant l'inclusion que ceux qui n'ont pas présenté de cancer (10,6 vs 5,0%, $p=0,09$), mais ce résultat n'a pas été confirmé en analyse multivariée. **Dans notre étude, l'antécédent de néoplasie n'était pas associé à la survenue d'un cancer.** Bien sûr, la durée moyenne entre le diagnostic du cancer et l'inclusion dans le registre était importante ($9,6 \pm 8,6$ ans), et expliquée par les recommandations françaises qui préconisent d'attendre 5 ans de rémission oncologique avant l'introduction d'un bDMARD et de privilégier le RTX.

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude de cohorte ayant évalué les facteurs de risque de cancer chez les patients atteints de PR et traités par TCZ. Une étude espagnole de cohorte de Carmona et al. s'est intéressée à l'incidence des cancers chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (2531 PR, 761 spondylarthropathies, 727 rhumatisme psoriasique, et 675 avec un autre rhumatisme) traités par TNFi (111). En analyse multivariée, les auteurs ont aussi retrouvé l'âge, et le sexe masculin comme facteur de risque de cancer tout type, mais aussi l'association de corticoïdes au traitement par TNFi et une bronchopneumopathie chronique obstructive. Ils n'ont pas non plus retrouvé d'association avec l'antécédent de cancer. Le traitement concomitant par MTX n'était pas associé à une augmentation du risque de cancer. Bien entendu, cette étude a été réalisée chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques et traités par un autre bDMARD que le TCZ, mais elle confirme certains facteurs de risque que nous avons retrouvé dans notre travail.

Notre étude confirme l'existence d'une association entre l'âge élevé, le sexe masculin et l'exposition au tabac avec les cancers hors NMSC chez les patients PR traités par TCZ. Nous avons également retrouvé une association entre l'âge élevé et l'exposition antérieure au RTX avec les cancers de la peau (hors mélanome). Notre travail pose la question d'un effet propre du TCZ sur la survenue des cancers sauf NMSC, puisqu'une durée d'exposition plus courte au TCZ serait un facteur protecteur. Ce résultat sera à confirmer dans d'autres études en comparant avec une population témoin. Notre travail n'a pas mis en évidence d'association entre l'activité de la PR, l'antécédent de cancer avant inclusion et la survenue d'un cancer.

4 Mortalité

Pour rappel, nous avons trouvé dans notre étude, un risque de mortalité par cancer tout type de 26,2% à un an du diagnostic. A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature d'étude s'intéressant à la mortalité des cancers chez les patients atteints de PR traités par TCZ. **L'étude de Wolfe et al. en 1994, avait montré que parmi les causes de mortalité chez les patients PR, les cancers hors leucémie et lymphomes n'avaient pas une mortalité plus importante que celle attendue dans la population générale (taux de mortalité standardisé 0,34)** (112). En revanche, la mortalité était plus importante pour les leucémies et les lymphomes (taux de mortalité standardisé 8,02). L'étude espagnole de Carmona et al. a retrouvé un taux de mortalité standardisé de 0,09 [0,02-0,25] par rapport à la population générale espagnole, soit moins de décès que prévu dans la population générale (111). Raaschou et al. ont montré à partir de la cohorte suédoise, l'absence de différence significative de mortalité entre les patients traités par bDMARD et ceux naïfs de bDMARD (HR 1,1 [0,8-1,6], avec 113 décès sur les 302 cancers tout type chez ceux traités par un bDMARD et 256 décès sur 586 cancers chez ceux non exposés aux bDMARDs) (113). Enfin, une autre étude concernant la cohorte anglaise BSRBR-RA (British Society for Rheumatology Biologics Register for RA) en 2016, **a retrouvé une mortalité par cancer de 24% chez les patients PR traités par TNFi** (404 cancers sur les 12 499 patients suivis, 118355 années-personnes), **soit une mortalité comparable à celle que nous avons retrouvé dans notre étude** (114). Cependant, nous ne savons pas si cette étude a incluse les cancers NMSC. De plus, notre résultat comporte un biais important, puisque nous avons dix patients perdus de vue dans l'année suivant le diagnostic du cancer. Il serait intéressant de compléter les données actuelles avec la mortalité des patients ayant présenté un cancer sous TCZ par rapport à la population générale et aux patients PR naïfs de bDMARDs dans de prochaines études.

5 Adaptation du traitement de fond de la PR après un cancer

Concernant le traitement par MTX en France, le CRI (club des rhumatismes et inflammations) propose dans le cadre d'une néoplasie solide, la poursuite du MTX en cas de traitement chirurgical, mais d'interrompre le traitement en cas de chimiothérapie (interaction médicamenteuse) ou radiothérapie (risque augmenté de mucite, ou de

poumon radique et intestin radique en fonction de la localisation(115)) et de ne le reprendre que 3 mois après l'arrêt du traitement oncologique . **Dans notre étude, parmi les patients traités par csDMARD au moment du diagnostic du cancer solide, 60% ont maintenu le traitement.** En cas de diagnostic de lymphome, le CRI propose d'arrêter le MTX et de le reprendre 5 ans après la rémission si le lymphome était EBV négatif. Concernant les autres hémopathies, le CRI ne propose pas de conduite à tenir, mais bien sûr, en cas de chimiothérapie, le traitement devra être suspendu pour éviter toute interaction. Dans notre étude, **parmi les patients traités par csDMARD au moment du diagnostic d'une hémopathie, 50% ont maintenu le traitement. Concernant les deux patients ayant présenté un lymphome (#36 et 38) et traité par MTX, ils ont arrêté ce traitement au diagnostic et n'ont pas repris le traitement par MTX à la rémission.**

Concernant les bDMARDs, le CRI et la HAS (haute autorité de santé) proposent la suspension du traitement en cas de diagnostic de néoplasie solide ou hémopathie (92). Dans notre étude, parmi les patients traités par un bDMARD au moment du diagnostic de cancer hors NMSC, 69% ont arrêté le traitement et 26%% ont poursuivi le biomédicament ou changé de classe. Les recommandations françaises préconisent d'attendre 5 ans de rémission cancéreuse avant d'introduire un bDMARD, excepté pour le RTX. Dans notre étude, sur les 13 patients pour lesquels une rémission cancéreuse (sauf NMSC) a été obtenue, 71% ont repris un traitement par bDMARD à la rémission, dont 33% par RTX, 25% par TCZ, 8% par Aba, et 4% par TNFi. Malheureusement dans notre étude, nous n'avions pas le délai entre l'instauration du traitement et la date de la rémission. Pour les NMSC, le CRI propose de reprendre rapidement un traitement par TCZ après le traitement complet de la lésion cutanée. Cependant, pour les carcinomes épidermoïdes à haut risque de récurrence, une décision conjointe avec le dermatologue doit être prise. Dans notre étude, au diagnostic d'un NMSC, plus de 94,7% des patients traités par un bDMARD ont poursuivi le traitement. Sur les 25 tumeurs cutanées (sauf mélanome) classées en rémission, 84% des patients étaient traités par un bDMARD à la rémission (68% TCZ, 8% RTX et 8% par Aba).

Dans l'adaptation des traitements de fond de la PR lors du diagnostic de cancer et à la rémission cancéreuse, notre travail a retrouvé que les pratiques étaient en adéquation avec les recommandations.

II) Forces et limites de l'étude

1 Forces de l'étude

La principale force de notre étude, est qu'il s'agit d'une **large cohorte suivie prospectivement et multicentrique** reflétant la vraie population des patients atteints de PR en France et traités par TCZ. Nous avons également **standardisé le recueil des données** à la fois par les questionnaires remplis régulièrement lors du suivi des patients réguliers dans la cohorte REGATE, et ceux que nous avons élaboré pour les données des patients ayant présenté un cancer, remplis par des investigateurs expérimentés.

L'identification des cancers dans le registre REGATE a été réalisée à partir d'une recherche ciblée dans le registre, puis en analysant le fichier regroupant l'ensemble des évènements indésirables déclarés durant le registre, afin de les sélectionner tous. De plus, l'envoi d'un fichier standardisé de recueil des données pour les cancers nous a permis d'avoir des informations précises sur le diagnostic du cancer, son évolution et son traitement, ainsi que sur l'évolution et la prise en charge de la PR après le diagnostic du cancer. Enfin, cette fiche nous a surtout permis de **valider (après validation interne et externe) les évènements indésirables d'intérêt correspondant à des cancers**.

En demandant d'avoir accès au dossier de chaque patient soit directement ou par l'intermédiaire de la fiche de recueil de données, nous avons eu **peu de manque de données sur l'analyse de nos variables**.

Notre étude était **innovante** sur plusieurs points. Il existe peu d'étude de registre sur des patients exposés au TCZ, la plupart ayant été faites sur les TNFi. D'autres part, nous nous sommes intéressés à tous les types de cancers, y compris les NMSC qui sont souvent exclus et avons inclus les patients avec antécédent de cancer. De plus, il existe peu d'études s'intéressant à décrire la prise en charge et l'évolution de la PR après un cancer. Enfin, nous avons **tenté d'identifier des facteurs de risque de cancers**, or il existe peu d'étude à notre connaissance traitant de ce sujet. En effet, identifier de tels facteurs de risques nous permettrait de cibler précisément les patients pouvant faire l'objet d'un dépistage des néoplasies plus rapproché.

Enfin, l'une des forces de notre travail, est que les taux d'incidence des cancers (en dehors des hémopathies) sont **en accord avec les données de la littérature**.

2 Limites de l'étude

L'une des principales limites de notre étude est **l'absence de population contrôlée**. Il aurait été intéressant de comparer l'incidence des cancers chez les patients atteints de PR traités par TCZ, à une cohorte de PR naïfs de bDMARD, ou traités par un autre bDMARD comme le TNFi afin d'établir si le TCZ est un facteur de risque de développer un cancer. Cependant, en prenant notre travail et en travaillant à partir d'une autre base de données françaises, cette question pourrait être traitée.

De plus, nous avons également plusieurs **données manquantes puisqu'il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte**. Il existait également **des données non recueillies** qui n'étaient pas demandées lors des visites de suivi du patient, comme l'obésité ou l'exogénose mais reconnues comme des facteurs de risque de cancer. Néanmoins, nous avons pu diminuer leur nombre par l'envoi des questionnaires aux centres où nous avons identifié des cancers, ou par la consultation des dossiers médicaux des patients. Ainsi, nous avons pu diminuer le nombre de données manquantes pour le tabagisme qui est reconnu comme étant un facteur de risque de cancer.

Nous avons recueilli chez certains patients, l'évolution du cancer et de la PR de façon **rétrospective** pouvant être à l'origine d'un biais d'information.

Une des limites de notre étude est **l'absence de score standardisé** permettant de suivre l'activité de la PR, afin de l'étudier comme éventuel facteur de risque de cancer. En effet pour rappel, Baecklund et al. avaient utilisé dans leur étude les données médicales (nombre d'articulation gonflée, VS) représentant l'activité de la PR pendant une longue période de suivi jusqu'au diagnostic d'hémopathie (33). En extrapolant, ils ont pu estimer qu'une activité de la PR avec un DAS 28 > 5,7 pendant une longue période, représenterait un facteur de risque de développer un lymphome. Les auteurs n'avaient donc pas l'ensemble des variables nécessaires au calcul du DAS 28. Cependant, dans notre étude, nous avons classé l'activité de la PR selon les 4 niveaux d'activité du DAS 28 (rémission, faible, modérée et forte, **annexe 2**) qui sont utilisés en pratique quotidienne et recommandés par les sociétés savantes (3), ce qui nous a permis d'avoir une reproductibilité et de comparer nos résultats avec de futures études.

Le faible nombre d'évènement ne nous a pas permis de regarder **les facteurs de risque éventuels de néoplasie en sous-groupe de cancer (par exemple cancer pulmonaire,**

lymphome), par manque de puissance. Cependant, la faible incidence de survenue des cancers constitue un élément rassurant.

De plus, les patients de notre registre étaient pour la plupart en **échec d'un moins un bDMARD avant l'inclusion**, or nous n'avons pas exclu de l'analyse des données, les patients ayant bénéficié d'un bDMARD autre que le TCZ, quelques mois avant l'inclusion et surtout avant le cancer. En effet, une exposition à un autre biomédicament, pourrait interférer avec le TCZ et augmenter le risque de cancer. Cependant, en incluant ses patients dans l'analyse de nos données, nous sommes plus proches de la pratique quotidienne. En outre, la sélection de patients en échec d'au moins un bDMARD rend **difficile la généralisation de nos résultats aux patients naïfs de bDMARD.**

Enfin, la cohorte REGATE a été réalisée à partir d'une **population de patients issus de centres hospitaliers**, puisque le TCZ devait être administrée sous forme IV. Ainsi, il est possible qu'en plus de bénéficier d'un suivi rapproché, les patients aient d'avantage accès aux dépistages cancéreux puisque les professionnels hospitaliers peuvent être plus sensibilisés à leur dépistage, augmentant le nombre de diagnostic de cancers. En effet, de nombreuses cohortes avec lesquelles nous avons comparé nos résultats, ont réalisé leur étude à partir de cohorte de registres nationaux, où tous les patients atteints de PR sont inclus que leur suivi soit effectué en ville ou en centre hospitalier.

CONCLUSION

D'après l'analyse des données du registre REGATE, l'incidence des cancers tout type en pratique courante chez les patients atteints de PR et traités par TCZ est de 13,3 pour 1000 PA après avoir exclu les patients qui ont présenté un cancer plus de 90 jours après la dernière perfusion de TCZ. Nous trouvons une incidence de 8,3 pour 1000 PA pour les cancers sauf NMSC, 6,0 pour 1000 PA pour les cancers solides, 2,0 pour 1000 PA pour les hémopathies, 0,3 pour 1000 PA pour les mélanomes et 5,0 pour 1000 PA pour les NMSC. En dehors des hémopathies et des carcinomes épidermoïdes, nos résultats sont en accord avec les données des autres cohortes de patients traités par TCZ. Notre travail a pu identifier l'âge, l'exposition au tabac et le sexe masculin comme facteurs de risque de cancer hors NMSC. Pour les cancers de la peau sauf mélanome, l'âge et l'exposition au RTX avant l'inclusion dans le registre ont été retrouvés comme des facteurs de risque.

De plus, dans l'adaptation des traitements de fond de la PR lors du diagnostic de cancer et à la rémission cancéreuse, notre travail a retrouvé que les pratiques étaient en adéquation avec les recommandations.

Ces résultats seront à confirmer dans d'autres études avec une population témoin (patients naïfs de bDMARD et patients traités par d'autres bDMARDs que le TCZ).

BIBLIOGRAPHIE

1. Institut national du cancer. Les cancers en France en 2018 - L'essentiel des faits et chiffres (édition 2019) [Internet]. France; 2019 févr p. 254. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2018-L-essentiel-des-faits-et-chiffres-edition-2019>
2. 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;17(1):212.
3. Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Dubremetz M, Dougados M, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;86(2):135-50.
4. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* juin 2013;40(6):768-80.
5. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):149-56.
6. Singh JA, Saag K, Bridges SL, Akl E, Bannuru R, Sullivan M, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(1):1-26.
7. Lopez-Olivo MA, Colmegna I, Karpes AR, Qi SR, Zamora NV, Sharma R, et al. Systematic review of recommendations on the use of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and cancer. *Arthritis Care Res.* 2020;72(3):309-18.
8. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1427-30.
9. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Appar Locomoteur.* 2015;10(3):1-16.
10. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2017;76(6):948-59.
11. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* nov 1990;49(11):916-20.
12. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):44-8.
13. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2003;42(2):244-57.
14. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine.* nov 2014;70(1):11-20.
15. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S3.

16. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 22 mars 2008;371(9617):987-97.
17. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. oct 2008;58(10):2968-80.
18. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. nov 2008;67(11):1516-23.
19. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. janv 2010;69(1):88-96.
20. Stewart BW, Kleihues P. Le cancer dans le monde 2003, World Cancer Reports [Internet]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/Le-Cancer-Dans-Le-Monde-2003-2005>
21. Marnett LJ, Plastaras JP. Endogenous DNA damage and mutation. *Trends Genet TIG*. avr 2001;17(4):214-21.
22. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1 sept 1988;319(9):525-32.
23. Yamasaki H, Ashby J, Bignami M, Jongen W, Linnainmaa K, Newbold RF, et al. Nongenotoxic carcinogens: development of detection methods based on mechanisms: a European project. *Mutat Res*. 12 juin 1996;353(1-2):47-63.
24. Armitage P, Doll R. The Age Distribution of Cancer and a Multi-stage Theory of Carcinogenesis. *Br J Cancer*. mars 1954;8(1):1-12.
25. Wynford-Thomas D. Cellular senescence and cancer. *J Pathol*. janv 1999;187(1):100-11.
26. Cao B, Hill C, Bonaldi C, León ME, Menvielle G, Arwidson P, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur J Public Health*. 1 août 2018;28(4):707-12.
27. American institute for cancer research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective [Internet]. 2018 avr [cité 8 févr 2021] p. 12000. Disponible sur: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>
28. Wild CP, Ibrah N, Bourdillon F. Mesurer les parts de cancers évitables pour mieux guider la lutte et la prévention. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(21):430-1.
29. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 16 févr 2008;371(9612):569-78.
30. Zaman K, Pralong F, Bodmer A, Castiglione-Gertsch M. Cancer du sein et obésité, une liaison dangereuse. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8:1101-4.
31. Rochelle E, Curtis, and al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. NIH Publ. 2006;
32. Love T, Solomon DH. The relationship between cancer and rheumatoid arthritis: still a large research agenda. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):109.

33. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mars 2006;54(3):692-701.
34. Klareskog L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:651-75.
35. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanus A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology.* déc 2006;131(6):1674-82.
36. Møller H, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1996;32A(10):1753-7.
37. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* nov 2005;32(11):2130-5.
38. Askling J, Forde C, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1421-6.
39. Daien C., Tubery A. Relevance and feasibility of a systematic screening of multimorbidities in patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2019;86(1):49-54.
40. Wadström H, Frisell T, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med.* 01 2017;177(11):1605-12.
41. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK general population. *Rheumatol Oxf Engl.* janv 2013;52(1):91-8.
42. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* nov 2011 ;141(5):1621-1628.e1-5.
43. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 7 nov 2009;374(9701):1617-25.
44. Matteson EL, Hickey AR, Maguire L, Tilson HH, Urowitz MB. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. *Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee.* *J Rheumatol.* juin 1991;18(6):809-14.
45. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 10 oct 2019;20(20):5023.
46. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juin 1996;14(6):1943-9.
47. Kamel OW, van de Rijn M, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol.* juill 1994;25(7):638-43.
48. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res.* sept 2014;66(9):1302-9.

49. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* nov 2011;31(11):1487-92.
50. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol.* déc 2018;36(5):733-9.
51. Shimizu Y, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, et al. Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort. *Clin Rheumatol.* juin 2017;36(6):1237-45.
52. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 15 juin 2008;59(6):794-9.
53. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. 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.* févr 2017;76(2):386-91.
54. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2009;68(7):1100-4.
55. Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a personal or family history of malignancy preclude the use of immunomodulators and biologics in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* févr 2015;21(2):428-35.
56. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* août 2003;14(3-4):185-91.
57. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(5):361-71.
58. Balkwill F, Joffroy C. TNF: a tumor-suppressing factor or a tumor-promoting factor? *Future Oncol Lond Engl.* déc 2010;6(12):1833-6.
59. Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Front Biosci.* 2008;13:5094-107.
60. Ho L-J, Luo S-F, Lai J-H. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol.* 1 sept 2015;97(1):16-26.
61. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mai 2008;44(7):937-45.
62. Klein B, Wijdenes J, Zhang XG, Jourdan M, Boiron JM, Brochier J, et al. Murine anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for a patient with plasma cell leukemia. *Blood.* 1 sept 1991;78(5):1198-204.
63. Melchor L, Brioli A, Wardell CP, Murison A, Potter NE, Kaiser MF, et al. Single-cell genetic analysis reveals the composition of initiating clones and phylogenetic patterns of branching and parallel evolution in myeloma. *Leukemia.* août 2014;28(8):1705-15.
64. Rossi J-F, Lu Z-Y, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a Therapeutic Target. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2015;21(6):1248-57.
65. Abou-Shousha S, Moaaz M, Sheta M, Motawea MA. An Approach to Breast Cancer Immunotherapy: The Apoptotic Activity of Recombinant Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibodies in Intact Tumour Microenvironment of Breast Carcinoma. *Scand J Immunol.* juin 2016;83(6):427-37.

66. Angevin E, Tabernero J, Elez E, Cohen SJ, Bahleda R, van Laethem J-L, et al. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 avr 2014;20(8):2192-204.
67. Dijkgraaf EM, Santegoets SJ a. M, Reyners AKL, Goedemans R, Wouters MCA, Kenter GG, et al. A phase I trial combining carboplatin/doxorubicin with tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, and interferon- α 2b in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2015;26(10):2141-9.
68. MD IC. A Multinational, Randomized, Phase II Study of the Combination of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine With or Without Tocilizumab, an IL-6R Inhibitor, as First-line Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Cancer. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 avr [cité 1 avr 2021]. Report No.: NCT02767557. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02767557>
69. Orłowski RZ, Gercheva L, Williams C, Sutherland H, Robak T, Masszi T, et al. A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL-6 mAb) and Bortezomib versus Bortezomib Alone in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Am J Hematol.* janv 2015;90(1):42-9.
70. NYU Langone Health. A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 1 avr 2021]. Report No.: NCT03999749. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03999749>
71. Johansson M, Tan T, de Visser KE, Coussens LM. Immune cells as anti-cancer therapeutic targets and tools. *J Cell Biochem.* 1 juill 2007;101(4):918-26.
72. Fleury I, Chevret S, Pfreundschuh M, Salles G, Coiffier B, van Oers MHJ, et al. Rituximab and risk of second primary malignancies in patients with non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2016;27(3):390-7.
73. Netgen. Place des inhibiteurs des JAK dans la prise en charge thérapeutique de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Médicale Suisse.* 2019;15:528-32.
74. Kim MS, Lee WS, Jeong J, Kim S-J, Jin W. Induction of metastatic potential by TrkB via activation of IL6/JAK2/STAT3 and PI3K/AKT signaling in breast cancer. *Oncotarget.* 24 nov 2015;6(37):40158-71.
75. Marotta LLC, Almendro V, Marusyk A, Shipitsin M, Schemme J, Walker SR, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44⁺CD24⁻ stem cell-like breast cancer cells in human tumors. *J Clin Invest.* juill 2011;121(7):2723-35.
76. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529-35.
77. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 5 sept 2012;308(9):898-908.
78. Seror R, Fautrel B, Lafourcade A, De-Rycke Y, Mariette X, Tubach F. Risk of Malignancies Across Biologic Classes in Rheumatoid Arthritis: Analysis of a National Claim Database. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2020;79(Suppl 1):81-2.
79. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juill 2010;(7):CD008331.

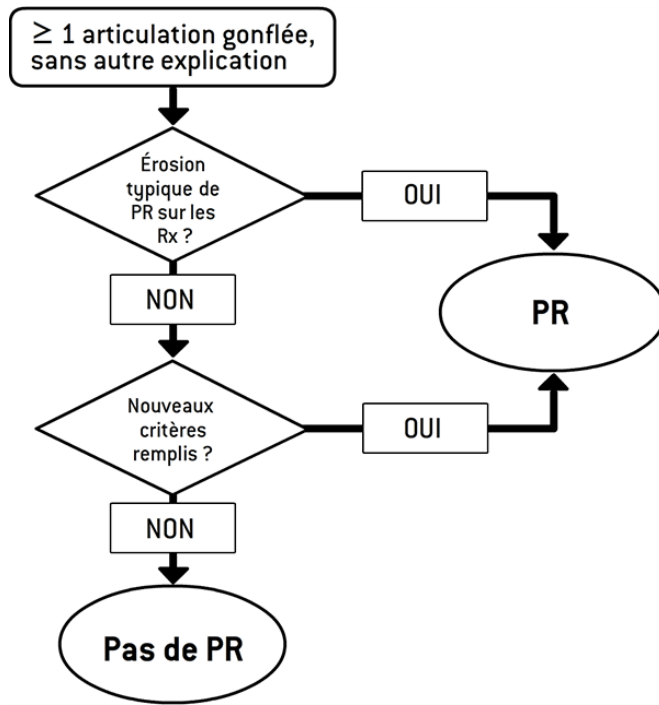
80. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):1081-91.
81. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Blanco R, et al. Tocilizumab combination therapy or monotherapy or methotrexate monotherapy in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis: 2-year clinical and radiographic results from the randomised, placebo-controlled FUNCTION trial. *Ann Rheum Dis.* juill 2017;76(7):1279-84.
82. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland A-M, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):609-21.
83. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* sept 2006;54(9):2817-29.
84. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, Tak PP, Conaghan PG, Mola EM, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* janv 2013;72(1):43-50.
85. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm Safety of Tocilizumab: Results from 3 Years of Followup Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol.* août 2015;42(8):1368-75.
86. Kim SC, Pawar A, Desai RJ, Solomon DH, Gale S, Bao M, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2019;49(2):222-8.
87. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1895-904.
88. Mariette X, Reynolds AV, Emery P. Updated meta-analysis of non-melanoma skin cancer rates reported from prospective observational studies in patients treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* déc 2012;71(12):e2.
89. 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.* mai 2007;56(5):1433-9.
90. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ.* 28 janv 2016;352:i262.
91. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* juin 2015;74(6):1087-93.
92. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Rev Rhum.* oct 2013;80(5):459-66.

93. Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J, ARTIS study group. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1272-8.
94. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, Sokka T, Aronen P, Relas H, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol.* 2015;42(3):372-8.
95. 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(5):484-7.
96. Vander Cruyssen B, Durez P, Westhovens R, Kaiser M-J, Hoffman I, De Keyser F, et al. The Belgian MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R169.
97. Sebastiani M, Anelli MG, Atzeni F, Bazzani C, Farina I, Fedele AL, et al. Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. *Joint Bone Spine.* 2014;81(6):508-12.
98. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E, Bardin T, Cantagrel A, Combe B, et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res.* sept 2014;66(9):1289-95.
99. Pfizer. Phase 3B/4 randomized safety endpoint study of 2 doses of tafacitinib in comparison to a tumor necrosis factor inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 8 avr 2021]. Report No.: NCT02092467. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467>
100. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Hyslop D, Macias W, Rooney T, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis. *ACR Meet Abstr 2017* [Internet]. 2017 [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-profile-of-baricitinib-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-up-to-5-5-years-an-updated-integrated-safety-analysis/>
101. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J Rheumatol.* 2015;42(10):1767-80.
102. Wetzman A, Barnette T, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, et al. Incidence of cancer (relapse or new one) following BDMARDs initiation in patient with rheumatoid arthritis and history of cancer: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2020;79(Suppl 1):133-133.
103. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
104. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* févr 2011;70(2):249-51.
105. Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):869-74.

106. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2011;50(8):1431-9.
107. 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.* juill 2015;74(7):1360-7.
108. Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J, ARTIS Study Group. Tumor necrosis factor inhibitors and cancer recurrence in Swedish patients with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2018;169(5):291-9.
109. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DPM, 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(11):2033-9.
110. Strangfeld A., Pattloch D., Herzer P., Edelmann E., Zinke S., Aringer M., et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents (abstract). *Arthritis Rheum.* 2013;65:S342.
111. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum.* août 2011;41(1):71-80.
112. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):481-94.
113. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden Study Group. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis? A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* juill 2011;63(7):1812-22.
114. Druce K.L, De Cock D, Watson K., Symmons D.P.M., Hyrich K.L. Treatment decisions following a diagnosis of cancer during tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol U K.* 2017;56(Rheumatology):ii68.
115. Fernando IN, Powles TJ, Ashley S, Grafton D, Harmer CL, Ford HT. An acute toxicity study on the effects of synchronous chemotherapy and radiotherapy in early stage breast cancer after conservative surgery. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 1996;8(4):234-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de la classification de PR selon les collèges américains et européens ACR/EULAR 2010



Atteinte articulaire (0-5)	
1 grosse articulation	0
2-10 grosses articulations	1
1-3 petites articulations	2
4-10 petites articulations	3
> 10 articulations (au moins 1 petite articulation)	5
Sérologies (0-3)	
FR négatif et ACPA négatif	0
FR OU ACPA faiblement positifs (<3N)	2
FR ou ACPA fortement positifs	3
Durée des symptômes (0-1)	
< 6 semaines	0
≥ 6 semaines	1
Biologie inflammation (0-1)	
CRP ET VS normales	0
CRP ou VS anormales	1

PR : score ≥ 6

Annexe 2 : Critères composites validés permettant de mesurer l'activité de la polyarthrite rhumatoïde

$$\text{DAS 28(VS)} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAG}} + 0,7 \times \ln(\text{VS}) + 0,014 \times \text{EM}$$

VS : vitesse de sédimentation ; NAD : nombre articulations douloureuses ; NAG : nombre articulations gonflées ; EM : évaluation globale de la santé par le patiente sur une échelle visuelle analogique (EVA) (de 0 à 100).

Seuils : $\geq 5,1$ activité forte ; 5,1-3,2 activité modérée ; 3,2 – 2,6 activité faible ; $\leq 2,6$ rémission clinique.

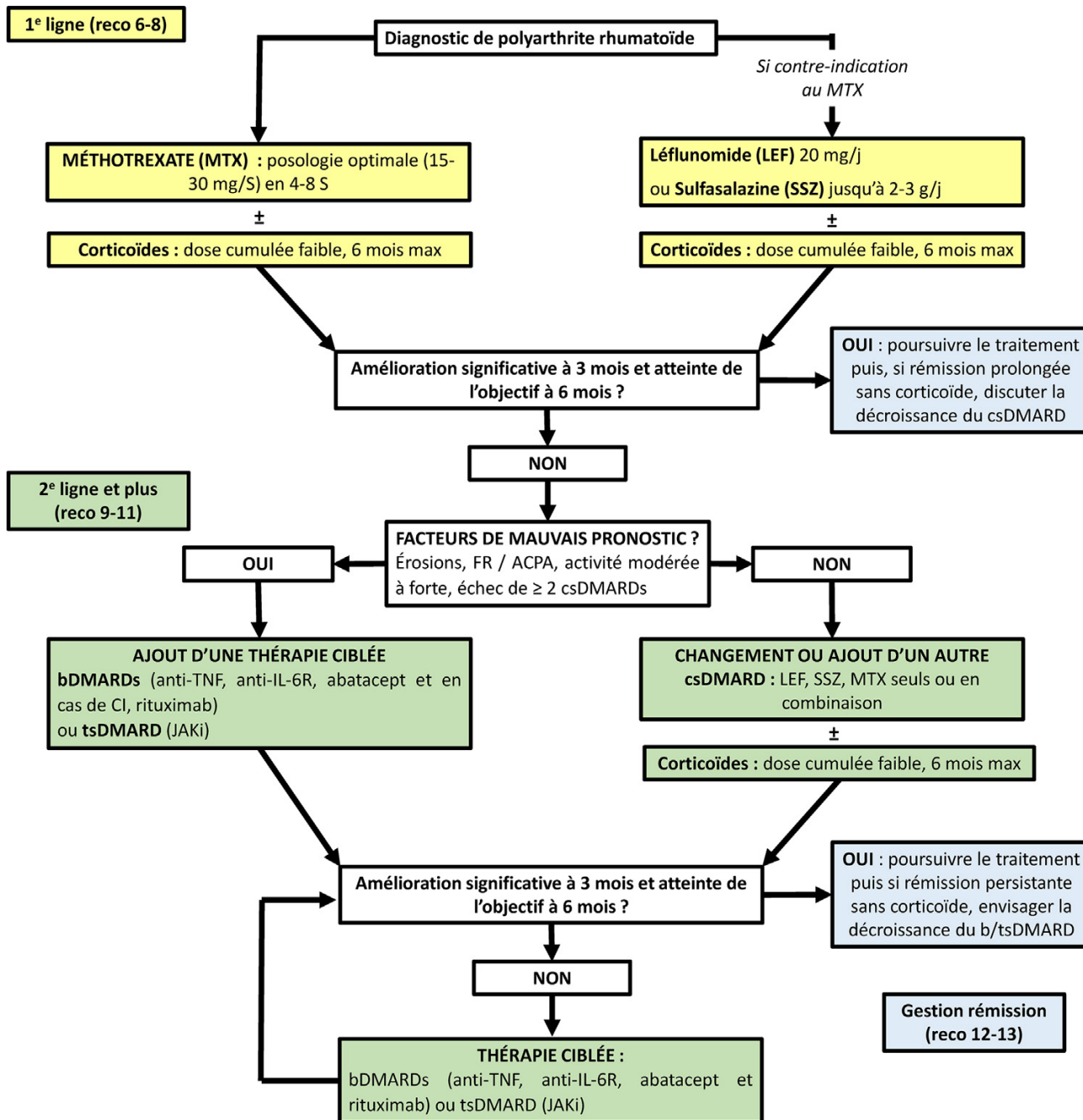
$$\text{SDAI} = \text{NAD} + \text{NAG} + \text{EVA patient} + \text{EVA médecin} + \text{CRP}$$

$$\text{CDAI} = \text{NAD} + \text{NAG} + \text{EVA patient} + \text{EVA médecin}$$

NAD : nombre d'articulations douloureuses sur 28 ; NAG : nombre d'articulations gonflées sur 28 ; EVA de 0 à 10, en cm ; CRP en mg/dL

Seuils : ≥ 22 activité forte ; 22-11 activité modérée ; 11-2,8 activité faible ; $\leq 2,8$ rémission

Annexe 3 : Stratégie de la prise en charge médicamenteuse de la PR (3)



CI : contre-indication ; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; LEF : leflunomide ; reco : recommandations ; SSZ : sulfasalazine

Annexe 4 : Schéma de suivi et contenu des visites des patients traités par tocilizumab dans le registre REGATE

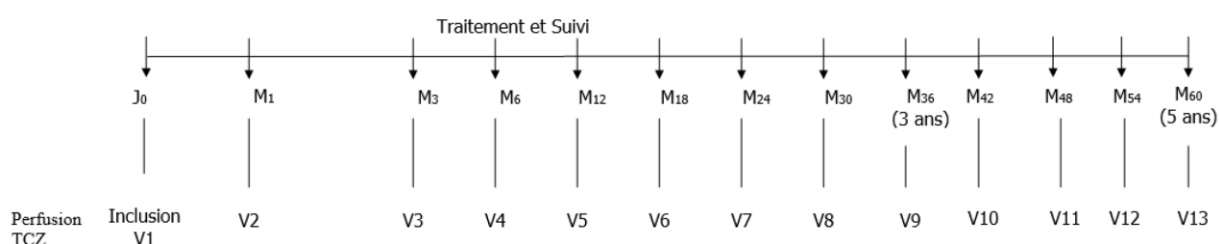
Données recueillies	Inclusion (V1)	1 mois (V2)	3 mois V3	6 mois V4	12 mois V5	Vn	Sortie étude
Information patient	X						
Recueil consentement	X						
Histoire de la maladie	X						
Antécédents significatifs	X						
Pathologies concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Vérification CI/CNI	X						
Vérification critères de sortie d'étude		X	X	X	X	X	X
Traitements concomitants	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X
Score DAS28	X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique habituel*	X	X	X	X	X	X	X
Bilan immunologique habituel **	X		X	X		X	X
Recueil EI/EIG		X	X	X	X	X	X
Radio des mains et des pieds	X						

* bilan biologique habituel = NFS- biochimie - VS, CRP, TGO et TGP ; bilan lipidique (seulement à V1 et V3 puis 1 fois par an et à la sortie d'étude)

** bilan immunologique habituel = Anticorps anti-nucléaires (dosage quantitatif), facteur rhumatoïde, anti-CCP (dosage quantitatif)

*** bilan

N= visites suivantes



Annexe 5 : Détail de l'ensemble des variables recueillies lors de la visite d'inclusion puis lors des visites de suivi dans le registre REGATE.

A la visite d'inclusion, les données suivantes étaient recueillies :

- Données spécifiques à la visite : date, hôpital, service, chef de service, médecin investigateurs, initiales nom, initiales prénom, participation au registre AIR-PR, participation au registre ORA
- Données démographiques du patient : sexe, date de naissance, âge en années, département de naissance, localité de naissance, situation professionnelle
- Antécédents médicaux et chirurgicaux du patient :
 - Evaluation des facteurs de risques cardiovasculaires
 - Facteurs de risques : âge (homme \geq 50 ans, femme \geq 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronaire, tabac (actif ou arrêt \leq 3 ans), hypertension artérielle (HTA), diabète de type II (DT2), HDL-cholestérol $<$ 0,4 g/L
 - Facteurs protecteurs : HDL-cholestérol $>$ 0,6 g/L
 - Score de Framingham
 - Existence d'un diabète de type I
 - Existence de pathologies cardiovasculaires : angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, autres pathologies cardiaques
 - Existence de pathologies respiratoires : insuffisance respiratoire chronique, antécédent de tuberculose maladie, tuberculose latente dépistée par un bilan pré-biothérapie et antibioprophylaxie tuberculeuse, BPCO et/ou dilatation des bronches, asthme, autres pathologies respiratoires
 - Existence de pathologies digestives : perforation, ulcère duodéal, gastrite, diverticulose colique compliquée ou non, autre pathologie digestive, antécédent de chirurgie colique
 - Existence de pathologies hépatiques : hépatite B, hépatite C, autres pathologies hépatiques
 - Existence de pathologies rénales
 - Existence d'anomalies lipidiques : hypercholestérolémie et traitement par statine, hypertriglycémie et traitement par fibrate

- Antécédent de cancer : nature, existence de métastases rémission complète
- Séropositivité VIH : traitement, date et taux de la dernière charge virale
- Antécédent d'infection sévère, antécédent d'infection récurrence, déficit immunitaire primitif ou acquis
- Antécédent de psoriasis, autre maladie auto-immune systémique (y compris un syndrome de Sjögren associé), autres pathologies chroniques associées
- Antécédent de prothèse ou d'arthrodèse : cardiaque/urologique/gynécologique, prothèse articulaire, arthrodèse
- Existence d'une perte d'autonomie majeure pour la toilette, l'alimentation, et les activités de la vie quotidienne
- Données de la PR :
 - Année du diagnostic de la PR
 - Antécédents de traitement de fond : corticothérapie (type, dose, fréquence, en cours à ce jour, motif d'arrêt), traitement de fond conventionnel (type, dose, fréquence de prise, traitement en cours à ce jour, motif d'arrêt), traitement par biothérapie (date de la première perfusion ou injection de biothérapie, contre-indication aux TNFi, type de biothérapie, date de début, nombre de perfusion/injection, traitement en cours à ce jour, date de fin, durée effective au moment du traitement (mois), motif d'arrêt)
 - Signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (nombre d'articulations douloureuses (NAD) (/28), nombres d'articulations gonflées (NAG) (/28), évaluation visuelle analogique (EVA) activité de la maladie/patient (mm), vitesse de sédimentation (VS) à la 1ère heure (mm), protéine C-réactive (CRP) (mg/L)), EVA activité de la maladie par le médecin (mm), EVA douleur (mm)
 - Signes extra-articulaires :
 - Nodules rhumatoïdes : sous-cutanés, pulmonaires, autre
 - Sclérite ou épisclérite
 - Atteinte pulmonaire interstitielle
 - Vascularite rhumatoïde : cutanée, atteinte systémique, autre Autres : amylose, psoriasis, syndrome de Felty ou pseudofelty ou syndrome LGL (Lymphocyte Large Granuleux), autre atteinte liée à la PR

- Données biologiques :
 - Date du bilan, VS (mm), CRP (mg/L), numération formule-sanguine (NFS), volume globulaire moyen (VGM) (μm^3), fer sérique (mg/L), ferritine ($\mu\text{g/L}$), transaminases (UI/L), sérologies virale VHC/VHB, bilan lipidique (g/L), électrophorèse des protéines plasmatiques (EPP) avec mesure du pic monoclonal, dosage pondéral des immunoglobulines (Ig), nombre de cellules CD19+ ou CD20+/mm³, nombre de cellules CD4+/mm³
 - Facteur rhumatoïde présent (taux, technique utilisée, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
 - Anticorps (AC) anti-CCP présents (taux, technique utilisée, seuil de positivité retenu par le laboratoire)
- Initiation du traitement par TCZ :
 - Traitement par TCZ : poids du patient, dose de TCZ, date de la 1^{ère} perfusion, mode d'administration mensuelle du TCZ, réaction indésirable au cours de la perfusion (formulaire spécifique), autre effet indésirable après la première perfusion (formulaire spécifique)
 - Corticothérapie et traitement de fond : corticothérapie (médicament, date de début, dose (mg/j)), traitement de fond conventionnel associé (type, dose, fréquence), biothérapie associée (type, dose, fréquence, date de début)

A chaque visite de suivi, les données suivantes étaient recueillies :

- Données de la visite de suivi : Date, poids le jour de la visite
- Traitement TCZ en cours : perfusion depuis la dernière visite de suivi (date, dose)
- Données de suivi de la PR :
 - Corticothérapie et traitements de fond (identique au formulaire d'inclusion)
 - Efficacité sur les signes articulaires : DAS28 et DAS 28-CRP (NAD, NAG, EVA activité de la maladie/patient, VS, CRP, EVA activité de la maladie/médecin, EVA douleur), radiographie des mains et des pieds réalisées (aggravation, stabilisation, amélioration), indice fonctionnel (HAQ-modifié)
 - Efficacité sur les signes extra-articulaires (identique au formulaire d'inclusion)

- Suivi biologique (identique au formulaire d'inclusion)
- Décision thérapeutique-TCZ : poursuite/arrêt/reprise, modification du traitement (type, nouvelle dose, nouvel intervalle entre 2 perfusions (semaines), raisons de modifications), arrêt du traitement (transitoire/définitif, raisons d'arrêts), reprise (dose, date de perfusion, intervalle entre 2 perfusions, raisons de reprises)
- Décision thérapeutique-autres traitements : corticothérapie (médicament concerné, type de modification, nouveau médicament, dose, motif de modification), traitement de fond conventionnel (médicament concerné, type et motif de modification, nouveau médicament, dose), biothérapie associée au TCZ (biothérapie concernée, type et motif de modification, arrêt du TCZ et modification par une autre biothérapie)
- Utilisation du système de soins : consultations intermédiaires depuis la dernière visite (nombre, type (rhumatologue/médecin traitant/autres spécialistes), hospitalisation depuis la dernière visite (motif), infiltrations articulaires depuis la dernière visite (type, nombre), moyen de transport utilisé par le patient pour se rendre à l'hôpital
- Patient perdu de vue ou décédé : perdu de vue (date de dernières nouvelles, raisons), patient adressé à un autre médecin (nom et ville du médecin), patient décédé (date et causes du décès)

Annexe 6 : Variables d'intérêt recueillies dans la cohorte REGATE

Données à recueillir	Modalités	REGATE
Patient à l'inclusion dans le registre		
N° de patient		NA
Suivi dans un autre registre		[INC_airpr/1] [INC_airpr/2] [INC_ora/1] [INC_ora/2] page 7
Dose produit		[TOCIDose/1] [TOCIDose/2] [TOCIDose/3] + [TOClautreDose] [TOCIDoseR]
Ville de suivi		[INFO_hopital] page 6
Durée de suivi dans les registres	Calcul entre date de sortie de registre et date d'inclusion	
Date d'inclusion dans le registre		[visdt] page 6
Date de fin de suivi		Dernière date de suivi ?
Age		[age] page 6
Date de naissance		[datenaiss] page 6
Sexe	Homme, Femme	[sex/1] [sex/2] page 6
Poids		[EXAMCPoids] page 30
Antécédent de diabète	OUI, NON, non compliqué, complication d'organe	[FRHyperCholes / 0 1] page 9
Antécédent de dyslipidémie	OUI, NON	[AMALipidique/1] [AMALipidique/2] page 13
Tabac	OUI, NON, actif, sévère	[FRTabac / 0 1] (actif ou arrêt < 3 ans) page 9
Antécédents autres	Libre	[AMAutrePathoChro/1] [AMAutrePathoChro/2] page 15 + [AMAutrePathoPrecis]
Hépatopathie	OUI, NON	[AMlhepatique/1] [AMlhepatique/2] page 12
Antécédent de cancer solide	OUI, NON	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
SIDA	OUI, NON	[AMVIH/1] [AMVIH/2] page 14
Insuffisance rénale	OUI, NON, modérée, sévère	[AMlrenale/1] [AMlrenale/2] page 13 + [AMIRNAutrePathoPrecis] 34
Insuffisance cardiaque congestive	OUI, NON	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] +
Infarctus du myocarde	OUI, NON	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] + [AMICInfarctus/1] [AMICInfarctus/2] page 9
Maladie pulmonaire chronique	OUI, NON	[AMlrespiratoire/1] [AMlrespiratoire/2] page 10
Maladie vasculaire périphérique	OUI, NON	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] + [AMICAutrePatho/1] [AMICAutrePatho/2] [AMICAutrePathoPrecis] page 9
Maladie vasculaire cérébrale (AVC ou AIT)	OUI, NON	[AMlcardiaque/1] [AMlcardiaque/2] +[AMICAVC/1] [AMICAVC/2] page 9
Démence	OUI, NON	[AMPerteAuto/1] [AMPerteAuto/2] page 16
Hémiplégie	OUI, NON	[AMPerteAuto/1] [AMPerteAuto/2] page 16
Connectivite	OUI, NON	[AMMautoimm/1] [AMMautoimm/2] page 15 [AMMAutoimmuPrecis]
Leucémie	OUI, NON	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Hémopathie	OUI, NON	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Lymphome malin	OUI, NON	[AMcancer/1] [AMcancer/2] [AMCAnature] page 14
Maladie ulcéreuse	OUI, NON	[AMIDUlcere/1] [AMIDUlcere/2] page 12
Antécédent d'infection sévère ou récidivante	OUI, NON	[AMInfSevere/1] [AMInfSevere/2] page 14
Si oui, type	Précision	[AMInfSPrecis] page 14
Date de diagnostic de la PR		[Adiag] page 6
Durée de la PR	Calcul entre année diagnostic et année inclusion dans registre	

Calcul entre année diagnostic et année inclusion dans registre		
Séropositive	OUI, NON	Selon résultats FR, ACPA
FR	Normaux, <3N, >3N	[presencefr/1] [presencefr/2] [FR] + [biofrnorme] puis calcul page 27
ACPA	Normaux, <3N, >3N	[presenceac/1] [presenceac/2] [acanticcp] + [bioacnorme] puis calcul
Vascularite	OUI, NON, type	[SEAVAS/1] [SEAVAS/2] page 21
Historique des traitements	CsDMARDS : MTX, LEF, SSZ, HCQ ; bDMARDS 1ère ligne (libre), 2ème ligne (libre), 3ème ligne (libre).....	[HASREPETITION_antrfr/Y] [HASREPETITION_antrfr/N] page 93 [trtfond/1] [trtfond/2] [trtfond/3] [trtfond/4] [trtfond/5] [trtfond/6] [trtfond/7] [trtfond/8] [[trtfondpautre] [trtenc/1] [trtenc/2] [HASREPETITION_anttrtbiot/Y] [HASREPETITION_anttrtbiot/N] page 96 [date] [trtbio/1] [trtbio/2] [trtbio/3] [trtbio/4] [trtbio/5] [trtbio/6] [trtbio/7] [trtbio/8] [trtbio/9] [trtbioprec] [NBPERF1]
Corticothérapie à l'inclusion	OUI, NON, posologie	[CORTI/1] [CORTI/2] page 31 [CORTIDose]
Traitement de la polyarthrite à l'inclusion	csDMARDS : OUI/NON, lequel, quelle posologie bDMARDS : RTX, ABA, TOCI, quelle posologie, quelle fréquence, date d'introduction	[TRTF/1] [TRTF/2] page 31 puis [TRTFMethotrexate/1] [TRTFMethotrexate/2] [TRTFLeflunomide/1] [TRTFLeflunomide/2] [TRTFSulfasalazine/1] [TRTFSulfasalazine/2] [TRTFHydroxycloquine/1] [TRTFHydroxycloquine/2] [TRTFSelsdor/1] [TRTFSelsdor/2] [TRTFCyclosporine/1] [TRTFCyclosporine/2] [TRTFAzathiopine/1] [TRTFAzathiopine/2] [TRTFAutre/1] [TRTFAutre/2] [TRTFAutrePrecis] [BIOassociee/1] [BIOassociee/2] [BIOtherapie/1] [BIOtherapie/2] [BIOtherapie/3] [BIOtherapie/4] [BIOtherapie/5] [BIOtherapie/6] [BIOtherapie/7] [BIOtherapie/8] [BIOtherapie/9] [BIOAutrePrecis]
NAD		[nbad] page 18
NAG		[nbag] page 18
EVA douleur		[Eva_douleur] page 18
EVA activité		[evapat] page 18
EVA médecin		[evamed] page 18
CRP		[CRP] page 18
VS		[VS1] page 18
DAS28 VS		[das28saisi] page 18 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28saisi] page 81 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28] page 81
DAS28 CRP		[das28crpsaisi] page 18 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_das28crpsaisi] page 81 [F_PR_1_PR_Don_avant_trt_art_DASCRP] page 81
CDAI	A calculer en fonction des chiffres	
Visites de suivi (permettant de calculer la moyenne pour chaque donnée)		
Date de chaque visite de suivi		F_PR_3_PR_Visite_suivi_TOCI_visdt] page 54
NAD		[nbad] page 60
NAG		[nbag] page 60
EVA douleur		[Eva_douleur] page 60

EVAactivité		[evapat] page 60
EVAmédecin		[evamed] page 60
CRP		[CRP] page 60
VS		[VS1] page 60
DAS28 VS		[das28saisi] page 60 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28saisi] page 83 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28] page 83
DAS28 CRP		[das28crpsaisi] page 60 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_das28crpsaisi] page 83 [F_PR_3_PR_Visite_suivi_art_DASCRP] page 83
CDAI	A calculer en fonction des chiffres	
Corticothérapie	OUI, NON, posologie	[CORTI/1] [CORTI/2] page 54 + [CORTIDose]
Changement de ttt de fond à chaque visite de suivi ?		[TRTF/1] [TRTF/2] page 54 puis [TRTFMethotrexate/1] [TRTFMethotrexate/2] [TRTFLeflunomide/1] [TRTFLeflunomide/2] [TRTFSulfasalazine/1] [TRTFSulfasalazine/2] [TRTFHydroxycloquine/1] [TRTFHydroxycloquine/2] [TRTFSelsdor/1] [TRTFSelsdor/2] [TRTFCyclosporine/1] [TRTFCyclosporine/2] [TRTFAzathiopine/1] [TRTFAzathiopine/2] [TRTFAutre/1] [TRTFAutre/2] [TRTFAutrePrecis] [BIOassociee/1] [BIOassociee/2] [BIOtherapie/1] [BIOtherapie/2] [BIOtherapie/3] [BIOtherapie/4] [BIOtherapie/5] [BIOtherapie/6] [BIOtherapie/7] [BIOtherapie/8] [BIOtherapie/9] [BIOAutrePrecis]

Annexe 7 : Score de comorbidités de Charlson

Items	Précisions items	Pondération	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde (IM)	-	1	Antécédent d'IM documenté
Insuffisance cardiaque (IC)	-	1	IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique
Maladie vasculaire périphérique	-	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme aortique non-traité > 6 cm
Accident vasculaire cérébral (AVC)	-	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
Démence	-	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	-	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique
Connectivite	-	1	Lupus, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR...
Ulcère gastroduodéal	-	1	Ulcère nécessitant un traitement
Insuffisance hépatique	Légère	1	Cirrhose sans hypertension portale, hépatite chronique
	Modérée à sévère	3	Cirrhose avec hypertension portale
Diabète	Sans complication	1	Diabète sous thérapie médicamenteuse
	Avec complication d'organe cible	2	Rétino-, neuro-, néphropathie
Hémiplégie	-	2	Hémi- ou paraplégie
Insuffisance rénale modérée ou sévère	-	2	DFG < 60 mL/min/m ² , dialyse, transplantation, syndrome urémique
Tumeur solide secondaire	Non métastatique	2	Thérapie initiale < 5 dernières années ; exclusion des cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes in situ du col utérin
	Métastatique	6	Métastase
Leucémie	-	2	Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde, polyglobulie de Vaquez
Lymphome	-	2	Lymphome de type +/- hodgkinien
VIH	-	6	VIH-SIDA et complication(s) liée(s) au SIDA

Annexe 8 : Fiche de recueil de données envoyé dans les centres pour les événements indésirables d'intérêts

1. Patient

Ville de suivi : _____

N° de suivi : _____

Initiales : ____ - ____

Date de naissance : __/__/____

Durée de suivi dans le registre : _____ jours

Date d'inclusion : __/__/____

Date de fin de suivi : __/__/____

Age à l'inclusion : _____ ans

Sexe : H F

Poids __ kg

Taille ____ cm

BMI ____ kg/m²

Antécédents :

Tabac :

- Actif à l'inclusion : OUI NON

- Sevré à l'inclusion : OUI NON

Intoxication alcoolique (sevrée ou non)

Cancer :

- Type (solide, hémopathie, cutanée hors mélanome, mélanome) et localisation:

- Histologie : _____

- Stade TNM, métastase: _____

- Traitement : chirurgical chimiothérapie hormonothérapie radiothérapie

- Date de rémission : __/__/____

Autre :

2. Polyarthrite rhumatoïde

Date de diagnostic : __/__/____

Séropositive : OUI NON

Taux des anticorps : FR N < 3N > 3N

ACPA N < 3N > 3N

Erosive : OUI NON, date de la dernière radio : __/__/____

Active

En rémission, depuis le __/__/____

Signes extra-articulaire : OUI NON

Préciser : _____

A. Historique des traitements

a) csDMARDS

Methotrexate

Leflunomide

Salazopyrine

Hydroxychloroquine

b) bDMARDS

1^{ère} ligne _____

Nombre d'années d'exposition : ____

Date de fin : __/__/____

2^{ème} ligne _____

Nombre d'années d'exposition : ____

Date de fin : __/__/____

3^{ème} ligne _____

Nombre d'années d'exposition : ____

Date de fin : __/__/____

4^{ème} ligne _____

Nombre d'années d'exposition : ____

Date de fin : __/__/____

Autres _____

Nombre d'années d'exposition : ____

Date de fin : __/__/____

c) Traitement symptomatique

Corticothérapie (à l'inclusion ou dans les 3 mois précédent) : OUI NON

Score (entre 0 et 1) * : _____

AINS : Score (entre 0 et 1) : _____*

B. Traitement actuel de la polyarthrite rhumatoïde à l'inclusion:

a) csDMARDs

Methotrexate Posologie _____

Leflunomide Posologie _____

Salazopyrine Posologie _____

Hydroxychloroquine Posologie _____

b) bDMARDs

TOCILIZUMAB :

Introduit depuis le __/__/_____

Posologie : _____

Fréquence d'administration : _____

Association à un autre bDMARDs : OUI NON

Anti-TNF alpha : _____ abatacept rituximab

c) antalgiques

Antalgique : pallier 1 2 3

Traitement n°1 _____ Posologie _____

Traitement n°2 _____ Posologie _____

Traitement n°3 _____ Posologie _____

C. Activité de la maladie

a) Activité initiale (à l'inclusion)

NAD __ NAG __ EVAd __/100 EVAa __/100 EVA médecin __/100

DM __ minutes RN OUI NON

CRP __, __ mg/dL VS __ mm/h

DAS 28 VS : __, __ DAS 28 CRP : __, __ CDAI : __, __ HAQ : _____

b) Activité moyenne (sur la durée de suivi dans le registre)

DAS 28 VS moyen : __, __ DAS 28 CRP moyen : __, __ CDAI moyen : __, __

HAQ moyen : _____

* Score :

- AINS : à chaque visite, si le patient est sous AINS = 1, s'il n'est pas sous AINS = 0. Puis moyenne (somme totale/nombre de visite de suivi)

- Corticoïdes : à chaque visite, si le patient est sous une posologie < 5mg/j = 0, entre 5 et 10 mg/j = 0.5, > 10 mg/j = 1. Puis moyenne (somme totale/nombre de visite de suivi)

3. Cancer

Date du diagnostic : __/__/__

Type (solide, hémopathie, cutanée hors mélanome, mélanome) et localisation:

Histologie : _____

Grade / TNM : _____

Métastase initiale : OUI NON

- Si oui, localisations : _____

A. Traitements cancéreux

Chirurgical Chimiothérapie Radiothérapie

Autre :

B. Polyarthrite rhumatoïde et 1^{er} cancer

a) Traitement actuel de la polyarthrite (au moment du diagnostic de cancer) :

Methotrexate Posologie _____
 Leflunomide Posologie _____
 Salazopyrine Posologie _____
 Hydroxychloroquine Posologie _____

bDMARDs :

tocilizumab Anti-TNF alpha : _____ abatacept rituximab

Introduit depuis le __/__/__

Posologie : _____

Fréquence d'administration : _____

Numéro de perfusion : ___

Délai (date de la dernière perfusion par rapport à l'événement) (jours) : _____

Si plus de traitement par tocilizumab au diagnostic du cancer:

- date de la dernière perfusion : __/__/__
- nombre total de perfusion : _____
- délais entre l'arrêt du tocilizumab et le diagnostic de cancer (en jour) : _____
- cause d'arrêt du tocilizumab : _____

Corticothérapie : Traitement _____

Posologie ___ mg ou ___ mg/kg par jour

AINS : Traitement _____

Posologie _____

Antalgique: pallier 1 2 3

- Traitement n°1 _____ Posologie _____
- Traitement n°2 _____ Posologie _____
- Traitement n°3 _____ Posologie _____

b) Activité au diagnostic du 1^{er} cancer (ou dans les 3 mois précédent si information manquante)

NAD ___ NAG ___ EVAd ___/100 EVAa ___/100 EVA médecin ___/100

DM ___ minutes RN OUI NON

CRP ____, __ mg/dL VS ___ mm/h

DAS 28 VS : __, __ DAS 28 CRP : __, __ CDAI : __, __ HAQ _____

4. Evolution après le diagnostic du cancer et au-delà des 5 ans après inclusion dans le registre REGATE

A. Sur le plan cancéreux :

Rémission obtenue : OUI NON

- Date de la dernière administration du traitement anti-tumoral : __/__/__
- Dernier traitement instauré :
 - Chirurgical
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Autre : _____

Rechute du 1^{er} cancer : OUI NON

- Localisation : _____
- Date de la récurrence : __/__/__
- Traitement cancéreux réalisé :
 - Chirurgical
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Autre : _____
- Traitement pour la PR **au diagnostic** de la rechute (ou dans les 3 mois précédent):

<input type="checkbox"/> csDMARDs	<input type="checkbox"/> bDMARDs	<input type="checkbox"/> Corticoïdes / AINS
Traitement n°1 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°2 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°3 : _____	Posologie : _____	

 - Traitement poursuivi pour la PR **après** le diagnostic de rechute (ou dans les 3 mois suivant):

<input type="checkbox"/> csDMARDs	<input type="checkbox"/> bDMARDs	<input type="checkbox"/> Corticoïdes / AINS
Traitement n°1 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°2 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°3 : _____	Posologie : _____	

Apparition nouveau cancer : OUI NON

- Date du diagnostic : __/__/__
- Type (solide, hémopathie, cutanée hors mélanome, mélanome) et localisation: _____
- Histologie : _____
- Grade / TNM : _____
- Métastase initiale : OUI NON
 - o localisations : _____
- Traitement cancéreux: Chirurgical Chimiothérapie Radiothérapie
 - Autre : _____

- Traitement pour la PR **au diagnostic** (ou dans les 3 mois précédent) du nouveau cancer :

<input type="checkbox"/> csDMARDs	<input type="checkbox"/> bDMARDs	<input type="checkbox"/> Corticoïdes / AINS
Traitement n°1 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°2 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°3 : _____	Posologie : _____	

 - Traitement poursuivi pour la PR **après** le diagnostic du nouveau cancer (ou dans les 3 mois suivant):

<input type="checkbox"/> csDMARDs	<input type="checkbox"/> bDMARDs	<input type="checkbox"/> Corticoïdes / AINS
Traitement n°1 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°2 : _____	Posologie : _____	
Traitement n°3 : _____	Posologie : _____	

B. Concernant la polyarthrite rhumatoïde

a) Traitement par tocilizumab à la rémission du 1^{er} cancer:

Reprise du traitement à la rémission du 1^{er} cancer si arrêté: OUI NON

- Si oui, préciser la date de l'instauration du traitement : __/__/__
- Nombre de perfusions réalisés : _____
- Durée entre administration et date de rémission du cancer (en jours) : _____

b) Traitement autre que tocilizumab à la découverte du 1^{er} cancer :

bDMARDs initiation après la découverte du cancer : OUI NON

- Anti-TNF alpha : _____ abatacept rituximab
 - Introduit depuis le __/__/__
 - Durée entre administration et date de **diagnostic du cancer** (en jours) : _____

csDMARDs initiation après la découverte du cancer : OUI NON

- Methotrexate Posologie _____
- Leflunomide Posologie _____
- Salazopyrine Posologie _____
- Hydroxychloroquine Posologie _____
 - Introduit depuis le __/__/__
 - Durée entre administration et date de **diagnostic du cancer** (en jours) : _____

Corticothérapie :

- Initiation à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement _____
 - o Posologie ___ mg ou ___ mg/kg par jour
- OU poursuite à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement _____
 - o Posologie ___ mg ou ___ mg/kg par jour

AINS :

- Initiation à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement _____
 - o Posologie _____
- OU poursuite à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement _____
 - o Posologie _____

Antalgique : pallier 1 2 3

- Initiation à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement n°1 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°2 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°3 _____ Posologie _____
- OU poursuite à la découverte du cancer : OUI NON
 - o Traitement n°1 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°2 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°3 _____ Posologie _____

c) Traitement autre que tocilizumab à la rémission du 1^{er} cancer :

- bDMARDs** débuter ou poursuivi :
 - Anti-TNF alpha : _____ abatacept rituximab
 - Introduit depuis le ___/___/_____
 - Durée entre administration et date de **rémission du cancer** (en jours) : _____

- csDMARDs** débuter ou poursuivi :
 - Methotrexate Posologie _____
 - Leflunomide Posologie _____
 - Salazopyrine Posologie _____
 - Hydroxychloroquine Posologie _____
 - Introduit depuis le ___/___/_____
 - Durée entre administration et date de **rémission du cancer** (en jours) : _____

- Corticothérapie : débuter ou poursuivi :
 - o Traitement _____
 - o Posologie ___ mg ou ___ mg/kg par jour

- AINS : débuter ou poursuivi :
 - o Traitement _____
 - o Posologie _____

- Antalgique : pallier 1 2 3
 - o Traitement n°1 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°2 _____ Posologie _____
 - o Traitement n°3 _____ Posologie _____

d) Activité de la PR

A la rémission du 1^{er} cancer (ou dans les 3 mois en cas de données manquantes) :

NAD ___ NAG ___ EVAd ___/100 EVAa ___/100 EVA médecin ___/100
 DM ___ minutes RN OUI NON
 CRP ____, __ mg/dL VS ___ mm/h
 DAS 28 VS : __, __ DAS 28 CRP : __, __ CDAI : __, __ HAQ _____

A la rechute du cancer (ou dans les 3 mois en cas de données manquantes), dernière visite :

NAD ___ NAG ___ EVAd ___/100 EVAa ___/100 EVA médecin ___/100
 DM ___ minutes RN OUI NON
 CRP ____, __ mg/dL VS ___ mm/h
 DAS 28 VS : __, __ DAS 28 CRP : __, __ CDAI : __, __ HAQ _____

Annexe 9 : caractéristiques des patients ayant développé un cancer au cours du suivi dans REGATE

Patient	Inclusion						Diagnostic cancer				Evolution cancer		
	Age	Sexe	Durée PR (ans)	ACPA+ et/ou FR +	csDMARDs antérieurs	bDMARDs antérieurs	Type cancer	cs/b DMARDs diagnostic	Durée exposition au TCZ	Adaptation cs/b DMARDs	Evol cancer	cs/b DMARDs rémission	cs/b DMARDs rechute
CANCERS SOLIDES													
#1	61	H	53	+	MTX	TNFi, RTX	pulmonaire (petites cellules)	LEF TNFi	5,0	-	Décès	/	/
#2 *	78	F	54	+	MTX, LEF	TNFi	pulmonaire (ADK)	MTX ABA	38,8	-	Décès	/	/
#3	72	H	2	+	LEF	-	pulmonaire (épidermoïde)	TCZ	47,4	-	NR	NR	/
#4	67	H	160	+	MTX	TNFi, ABA, RTX	pulmonaire (épidermoïde)	MTX	8,3	-	Décès	/	/
#5	61	F	54	-	MTX	ABA	pulmonaire métastatique (épidermoïde)	MTX TCZ	0,9	MTX	Décès	/	/
#6	80	F	269	+	MTX, SSZ, HCQ, SOr	TNFi, ABA	pulmonaire métastatique (épidermoïde)	MTX TCZ	32,2	-	Décès	/	/
#7	70	H	25	+	MTX, LEF	ABA	pulmonaire métastatique (épidermoïde)	TCZ	9,1	-	Décès	/	/
#8	64	F	99	+	MTX	TNFi	urothélial	MTX TCZ	12,1	MTX	Rémission puis Récidive	MTX RTX	MTX
#9	64	H	41	+	MTX	TNFi	urothélial	TCZ	41,3	LEF	Rémission	TCZ	/
#10	75	F	22	+	SSZ	RTX	rein métastatique (cellules claires)	TCZ	24,4	-	Décès	/	/
#11 *	67	F	193	-	MTX	TNFi	rein	NR	52,6	NR	NR	NR	/
#12	71	H	400	+	MTX, SOr	TNFi	vessie	MTX RTX	3,7	MTX	Rémission et récurrence	MTX RTX	RTX
#13	64	F	80	+	MTX	TNFi, RTX	sein métastatique	MTX TCZ	8,2	MTX	Rémission	MTX RTX	/

#14	35	F	29	+	MTX,SSZ, LEF	-	sein	TCZ	47,0	-	NR	NR	/
#15	47	F	64	NR	MTX, SSZ	TNFi, ABA	sein	TCZ	7,4	-	Rémission	MTX	/
#16	50	F	21	+	MTX, SSZ, LEF	TNFi	sein	LEF RTX	5,0	-	Rémission	-	/
#17 *	75	H	18	+	MTX	TNFi	rectum	MTX TCZ	47,6	MTX	Rémission	MTX ABA	/
#18	65	F	238	+	SSZ, LEF, HCQ, CYC	TNFi	colon	-	23,6	-	Rémission	RTX	/
#19	61	F	392	+	MTX, SSZ, LEF, SOr	TNFi, ABA	rectum	TCZ	51,5	-	Rémission	TCZ	/
#20	49	F	224	+	MTX, SOr	TNFi, RTX	thyroïde	MTX TCZ	58,9	MTX TCZ	Rémission	MTX TCZ	/
#21 *	42	F	39	+	MTX, LEF	TNFi	thyroïde	MTX	2,0	MTX	Rémission	MTX RTX	/
#22	64	H	180	+	MTX	TNFi	thyroïde	MTX ABA	4,4	MTX ABA	Rémission	MTX ABA	/
#23	55	F	284	+	MTX, SSZ, LEF, HCQ, Sor	TNFi, ABA, RTX	endomètre	TCZ	58,9	-	Rémission	TCZ	/
#24	56	F	377	+	MTX, SSZ, HCQ, SOr	TNFi	endomètre	MTX RTX	3,0	MTX RTX	Rémission et récidive	MTX RTX	-
#25	72	H	10	-	-	-	prostate	TCZ	22,0	-	NR	NR	/
#26	53	H	272	-	MTX, SSZ	-	prostate	TCZ	38,0	TCZ	Rémission et récidive	TCZ	TCZ
#27	54	F	197	NR	NR	TNFi	ORL	TCZ	36,9	-	NR	NR	/
#28	80	F	286	+	MTX, HCQ, SOr	TNFi	cavité buccale	MTX TCZ	50,0	MTX	Rémission	MTX	/
#29	63	H	311	+	MTX, LEF, HCQ	TNFi	œsophage	TCZ	14,4	-	Décès	/	/
#30	65	H	66	+	MTX, SSZ, LEF, HCQ	TNFi, RTX	intestin grêle métastatique	ABA	8,7	-	Décès	/	/
#31	51	H	161	+	MTX	TNFi	estomac	MTX RTX	5,6	-	Rémission	-	/
#32	69	F	320	+	MTX, SSZ, SOr	TNFi, RTX	ovarien	MTX TCZ	57,5	MTX	Pas de rémission	TCZ	/

#33	59	H	106	+	MTX, LEF	TNFi, ABA, RTX	hépatique	-	6,2	NR	NR	NR	/
#34	42	F	36	+	LEF, HCQ	TNFi	méningiome	TCZ	59,3	TCZ	Rémission	TCZ	/
#35	54	F	24	+	MTX	TNFi	intracérébrale	MTX ABA	3,6	NR	NR	NR	/
HEMOPATHIE													
#31*	51	H	161	+	MTX	TNFi	LMC	-	5,6	-	chronique	/	/
#36	69	F	415	+	MTX	TNFi, RTX	lymphome B grande cellules diffus EBV +	MTX TCZ	3,8	-	rémission	-	/
#37	67	F	22	-	MTX	-	lymphome B grande cellules	TNFi	8,5	-	NR	NR	/
#38	71	F	459	+	MTX, SSZ, HCQ	TNFi	lymphome lymphocytaire bas grade CD5+, CD23+	MTX TCZ	13,3	LEF RTX	chronique	/	/
#39	75	F	63	+	MTX, HCQ	TNFi, ABA	LLC	TCZ	25,2	TCZ	NR	NR	/
#40	77	F	157	+	MTX, SSZ, LEF, HCQ	TNFi	LLC	TCZ	9,6	RTX	chronique	/	/
#41	73	H	138	+	-	-	LAM	LEF TCZ	44,2	LEF	décès	/	/
#42	64	F	28	-	MTX, LEF	TNFi	LAM 2	RTX	12,4	-	décès	/	/
#43	58	H	6	+	MTX, SSZ, HCQ	ABA	AREB type 2	MTX TCZ	18,0	MTX TNFi	NR	NR	/
#44	60	F	125	+	MTX	TNFi, ABA	myélome chaînes légères lambda	MTX TCZ	28,4	MTX	rémission	MTX RTX	/
#45	76	H	75	+	MTX	TNFi	Leucémie myélomonocytair e chronique	MTX RTX	13,2	NR	décès	NR	/
MELANOMES													
#21	42	F	39	+	MTX, LEF	TNFi	Mélanome	TCZ	2,0	-	rémission	MTX	/
#46	65	F	78	+	MTX, LEF	TNFi, RTX	Mélanome	LEF ABA	5,2	LEF	rémission	LEF	/
#47	69	H	106	+	MTX, SSZ, LEF	TNFi, RTX	Mélanome	RTX	3,0	RTX	rémission	RTX	/

CANCERS DE LA PEAU SAUF MELANOME													
#2	78	F	54	+	MTX, LEF	TNFi	basocellulaire	MTX TCZ	38,8	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#11	67	F	193	-	MTX	TNFi	basocellulaire	MTX TCZ	52,6	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#17	75	H	18	+	MTX	TNFi	épidermoïde	MTX TCZ	47,6	MTX	rémission	MTX TCZ	/
#22 *	64	H	180	+	MTX	TNFi	basocellulaire	MTX ABA	4,4	MTX ABA	rémission	MTX ABA	/
#28 *	80	F	286	+	MTX, HCQ, SOr	TNFi	basocellulaire	MTX	50,0	MTX	rémission	MTX	/
#46 *	65	F	78	+	MTX, LEF	TNFi, RTX	basocellulaire	LEF TNFi	5,2	LEF	rémission	LEF	/
#48	71	F	154	+	MTX, SSZ, LEF, HCQ	TNFi	épidermoïde	MTX	6,9	MTX	NR	NR	/
#49	74	F	328	+	MTX, SSZ, LEF	RTX	basocellulaire	TNFi	10,3	TNFi	rémission	NR	/
#50	54	H	165	+	MTX, LEF, HCQ, SOr	TNFi, ABA RTX,	épidermoïde 1	MTX TCZ	44,7	MTX TCZ	rémission puis récidive	MTX TCZ	MTX
							épidermoïde 2	MTX RTX	RTX	MTX RTX	rémission	MTX RTX	/
							épidermoïde 3	MTX RTX	RTX	MTX RTX	rémission	MTX RTX	/
#51	63	F	114	+	MTX	TNFi, RTX	carcinome bowen	MTX TCZ	58,6	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#52	84	F	177	+	MTX, SSZ, LEF, HCQ	TNFi	basocellulaire	MTX TCZ	28,4	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#53	67	H	125	NR	MTX, LEF	TNFi, ABA, RTX	basocellulaire	TCZ	23,3	TCZ	rémission	TCZ	/
#54	82	F	NR	NR	MTX	TNFi, RTX	épidermoïde 1	MTX TCZ	57,3	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
							épidermoïde 2	MTX TCZ			rémission	MTX TCZ	/
#55	58	F	83	+	MTX, LEF	TNFi	basocellulaire	TCZ	59,0	TCZ	rémission	TCZ	/
#56	75	H	82	-	MTX	TNFi	basocellulaire	MTX TCZ	59,7	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/

#57	61	F	138	-	MTX	TNFi	basocellulaire	MTX TCZ	58,6	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#58	71	F	6	-	MTX, SSZ, LEF, HCQ	-	basocellulaire	TCZ	9,9	TCZ	rémission	TCZ	/
#59	63	F	241	+	MTX, SSZ, SOr	TNFi	basocellulaire	MTX ABA	14,9	MTX ABA	rémission	MTX TCZ	/
#60	51	F	203	+	MTX, SSZ, SOr	TNFi, RTX	basocellulaire	MTX TCZ	60,0	MTX TCZ	rémission	MTX TCZ	/
#61	57	F	50	+	MTX, LEF	TNFi, RTX	basocellulaire	TNFi	7,0	-	rémission	-	/
#62	74	F	240	+	MTX, LEF	-	basocellulaire 1	TCZ	45,7	TCZ	rémission	TCZ	/
							basocellulaire 2	TCZ		TCZ	rémission	TCZ	/
#63	72	F	372	+	MTX, SSZ, LEF, SOr	TNFi	basocellulaire	TCZ	59,0	TCZ	rémission	TCZ	/

* : patients présentant **une seconde néoplasie** au cours du suivi dans le registre REGATE, l'* étant positionnée sur le second cancer

- : négatif ou aucun

+ : positif

/ : non concerné

ABA : abatacept ; ADK : adénocarcinome ; bDMARDs : biologic DMARDs ; csDMARDs : Conventional Synthetics Disease modifying antirheumatic drugs ; DAS28 : Disease Activity Score 28 articulations ; Evol : évolution ; F : femme ; H : homme ; HCQ : hydroxychloroquine ; LAM : leucémie aigue myéloïde ; LEF : léflunomide ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; MTX : méthotrexate ; n : nombre ; NR : donnée manquante ; SOr : sels d'or ; SSZ : sulfasalazine ; TCZ : tocilizumab ; TNFi : inhibiteur du TNF α ; RTX : rituximab

SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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 (e) 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 (se) et reconnaissant (e) 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 (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Introduction. Les traitements ciblés biologiques (bDMARDs) ont révolutionné la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (PR) mais en raison de leur impact sur l'immunité, la question se pose sur le risque de cancer lié au traitement ciblé. L'objectif principal de notre travail était d'estimer l'incidence des cancers chez les patients atteints de PR traités par tocilizumab (TCZ) et suivis pendant cinq ans dans le registre français (REGATE).

Patients et méthodes. Nous avons analysé les données de patients atteints de PR, suivis en prospectif pendant 5 ans dans le registre REGATE qui évaluait l'efficacité et la tolérance du TCZ dans 78 centres. Nous avons identifié les événements indésirables (EI) correspondant aux cancers solides, hémopathies et cancers cutanés, puis nous avons collecté les données de ces EI, ainsi que l'évolution thérapeutique de la PR à partir d'une fiche de recueil de donnée établie a priori et envoyée dans les différents centres. Afin de déterminer les facteurs de risques liés aux cancers, nous avons réalisé une analyse univariée au moyen des tests de Student pour les variables quantitatives, et du Chi² pour les variables qualitatives. Les facteurs de risque retrouvés potentiellement associés ($p < 0,2$) ont alors été analysés en analyse multivariée, au moyen d'une analyse par régression logistique.

Résultats. Parmi les 1496 patients inclus (exposition de 3990,9 patients-années (PA)), nous avons identifié 75 cancers chez 63 patients (35 néoplasies solides, 11 hémopathies, 3 mélanomes, et 26 cancers cutanés hors mélanome). L'incidence des cancers tout type était de 13,3/1000 PA après avoir exclu les patients qui ont présenté un cancer plus de 90 jours après la dernière perfusion de TCZ. L'incidence des cancers sauf NMSC était de 8,3/1000 PA, de 6,0/1000 PA pour les cancers solides, de 2,0/1000 PA pour les hémopathies, de 0,3/1000 PA pour les mélanomes et de 5,0/1000 PA pour les NMSC. L'âge élevé (OR=1,06 [1,03-1,09], $p=0,001$) et l'exposition au tabac (OR=2,80 [1,38-5,68], $p=0,004$) sont des facteurs de risque indépendants de cancer sauf NMSC.

Conclusion. En dehors des hémopathies et des carcinomes épidermoïdes, les incidences sont en accord avec les données des autres cohortes de patients traités par TCZ. Notre travail a identifié des facteurs de risque retrouvés dans la littérature. La forte activité du rhumatisme était associée à une augmentation du risque de cancer en univariée mais pas en multivariée qui pourrait être liée à un petit nombre d'évènements.

Mots clefs : polyarthrite rhumatoïde, cancer, tocilizumab.