

POUSSÉE SÉVÈRE D'UNE DERMATOMYOSITE PRÉ-EXISTANTE CHEZ UNE PATIENTE AVEC UN ADÉNOCARCINOME PULMONAIRE TRAITÉ PAR PEMBROLIZUMAB, UN ANTI-PD-1

CHAUVEHEID F (1), VON FRENCKELL C (1), COLIN G (2), DEFLANDRE E (1), PIETTE Y (3), DUYSINX B (4), BIANCHI E (5), MALAISE M (1), MALAISE O (1)

RÉSUMÉ : La dermatomyosite est une maladie auto-immune principalement caractérisée par une atteinte musculaire et cutanée. Son association avec le cancer est connue, mais le terme «paranéoplasique» reste débattu. Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 71 ans avec un nouveau diagnostic de dermatomyosite et, au même moment, la découverte d'un adénocarcinome pulmonaire. La néoplasie pulmonaire a été traitée par pembrolizumab, un inhibiteur des points de contrôle immunitaire dirigé contre le récepteur «Programmed cell Death protein 1» (PD-1). Trois semaines plus tard, la patiente présentera une poussée sévère de dermatomyosite, ne répondant pas à la corticothérapie intraveineuse ni à l'infliximab. Des immunoglobulines intraveineuses sont alors administrées, suivies de méthotrexate sous-cutané, avec une évolution progressivement positive. On observe des poussées de maladies auto-immunes préexistantes sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, même quand l'évolution néoplasique est favorable. Ces effets secondaires immuno-induits sont souvent «légers à modérés» et on n'observe pas plus de manifestations indésirables «sévères» lorsque le patient présente une maladie auto-immune pré-existante. Le traitement peut être maintenu dans la majorité des cas. Toutefois, comme démontré dans ce cas clinique, bien que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ne soient pas contre-indiqués en cas de maladie auto-immune, la présence d'une myosite nécessite une attention particulière vu la gravité potentielle des poussées.

MOTS-CLÉS : *Maladie auto-immune - Myosite - Dermatomyosite paranéoplasique - Inhibiteur des points de contrôle immunitaire - Pembrolizumab*

LIFE-THREATENING FLARE OF AN UNDERLYING "PARANEOPLASTIC" DERMATOMYOSITIS IN A PATIENT WITH LUNG ADENOCARCINOMA TREATED WITH ANTI-PD1 PEMBROLIZUMAB

SUMMARY : Dermatomyositis is an autoimmune disease mainly characterized by muscle and skin involvement. Its association with cancer is known but the term "paraneoplastic" remains debated. We report here the case of a 71-year-old woman with a new diagnosis of dermatomyositis with, at the same time, the discovery of a lung adenocarcinoma. Lung cancer was treated with pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor directed against the "Programmed cell Death protein 1" (PD-1) receptor. Three weeks later, the patient presented a severe flare of dermatomyositis. Administration of intravenous corticosteroids and infliximab were ineffective. Intravenous immunoglobulins were then administered, followed by subcutaneous methotrexate, with a progressive positive evolution. Flares of pre-existing autoimmune diseases are observed under immune check point inhibitors, even when the evolution of the cancer is favourable. These immune-related adverse events are often "mild to moderate" and severe immune related side effects are not more frequent when the patient has a pre-existing autoimmune disease. Treatment can be maintained in the majority of cases. However, as demonstrated in this clinical case, although immune checkpoint inhibitors are not contraindicated in autoimmune diseases, the presence of myositis requires special attention given the potential severity of flares.

KEYWORDS : *Autoimmune disease - Myositis - Paraneoplastic dermatomyositis - Immune checkpoint inhibitor - Pembrolizumab*

INTRODUCTION

La dermatomyosite est une maladie auto-immune rare principalement caractérisée par une faiblesse musculaire et une éruption cutanée. Il est bien connu qu'elle peut être associée au cancer (1, 2), mais le terme «paranéoplasique» prête à confusion. Nous rapportons ici le cas d'une patiente atteinte d'une dermatomyosite ayant reçu du pembrolizumab, un inhibiteur

des points de contrôle immunitaire dirigé contre le récepteur «Programmed cell Death protein 1» (PD-1), dans un contexte d'adénocarcinome pulmonaire.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 71 ans est adressée en consultation de rhumatologie pour arthralgies et myalgies des membres supérieurs. Ses principaux antécédents médicaux sont une artériopathie périphérique, une bronchopneumopathie chronique obstructive post-tabagique (45 paquets-années) et une thyroïdite de Hashimoto. On retrouve de l'atorvastatine dans sa médication chronique, prise depuis plus de 10 ans. L'examen clinique montre une légère limitation de l'élévation des épaules et un déficit de

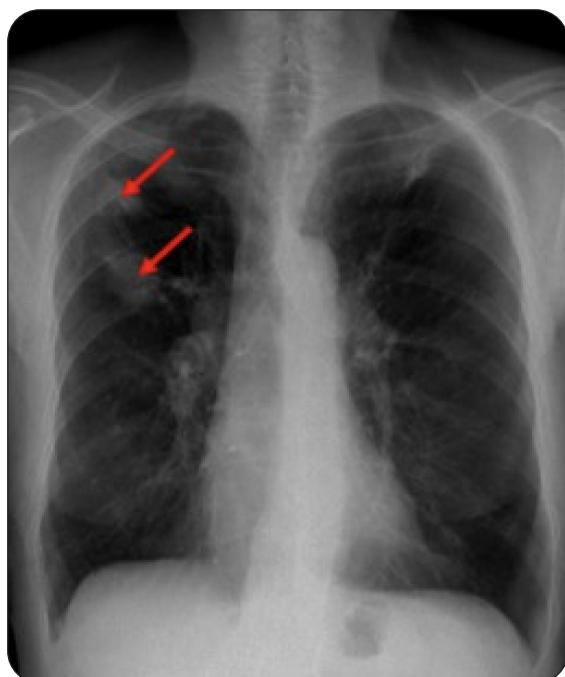
- (1) Service de rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de radiothérapie, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de rhumatologie et de médecine interne, UZ Gent, service de rhumatologie, AZ Sint-Jan Brugge - Oostende AV, Belgique.
- (4) Service de pneumologie, CHU Liège, Belgique
- (5) Service d'anatomo-pathologie, CHU de Liège, Belgique.

force proximale au niveau des membres supérieurs (score «Medical Research Council» MRC 4/5), avec des papules érythémateuses hyperkératosiques sur la face dorsale des mains et des doigts compatibles avec des papules de Gottron. La biologie met en évidence des créatines kinases (CK) à 1.800 UI/L (N < 190) avec une fonction rénale normale. Le bilan auto-immun retrouve une positivité des anticorps anti-nucléaires (titre 1/2.560) avec une caractérisation de type anti-Mi-2. Sur base de ces différents éléments, un diagnostic de dermatomyosite est posé.

Un traitement par 6 mg de méthylprednisolone est initié pour soulager les symptômes de la patiente durant la mise au point supplémentaire. La radiographie thoracique montre 2 nodules pulmonaires suspects (Figure 1). Le bilan complémentaire aboutit à un diagnostic d'adénocarcinome pulmonaire de stade cT4N1M1a, avec un niveau d'expression de PD-L1 de 50 % dans la biopsie pulmonaire. Du pembrolizumab, un inhibiteur des points de contrôle immunitaire dirigé contre le récepteur PD-1 (anti-PD-1), est instauré à raison de 200 mg toutes les 3 semaines.

Trois semaines après la première dose, la patiente est admise aux urgences en raison

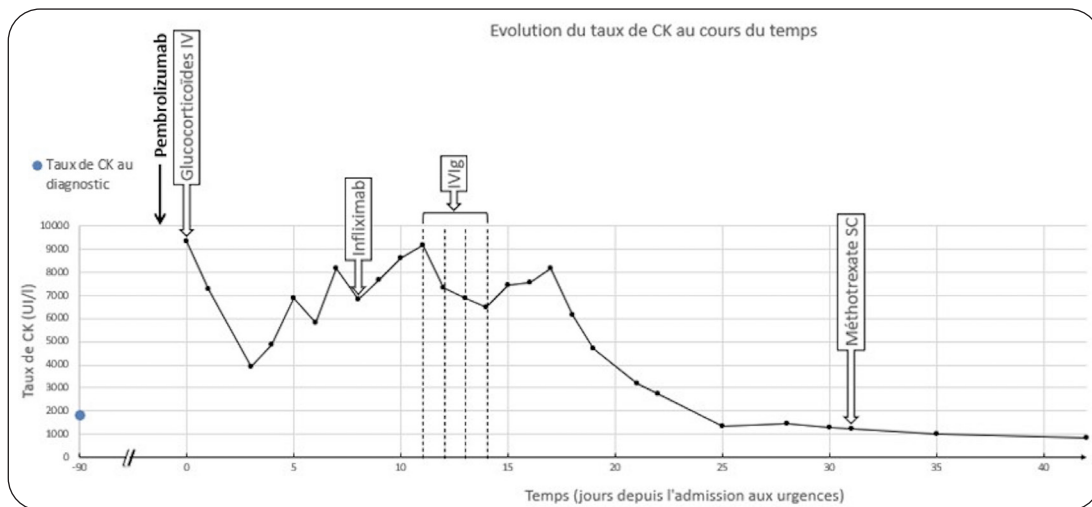
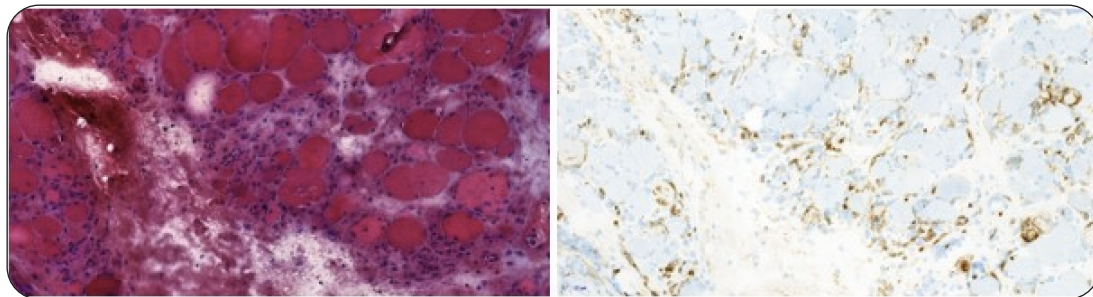
Figure 1. Radiographie thoracique montrant 2 masses pulmonaires lobaires supérieures droites (voir flèches)



de fortes myalgies associées à une parésie des membres supérieurs. L'évaluation clinique montre un déficit proximal sévère au niveau des membres supérieurs, mais aussi inférieurs, ainsi qu'un léger déficit distal au niveau des membres supérieurs (échelle MRC 1/5 pour le quadriceps et le biceps et 4/5 pour la préhension des mains). Les CK sont majorées à 9.359 UI/L (Figure 2). Une poussée de dermatomyosite dans un contexte d'utilisation d'inhibiteur des points de contrôle immunitaire est suspectée. Le pembrolizumab est stoppé et des bolus de méthylprednisolone sont initiés (125 mg 3x/j), avec une réduction initiale du taux de CK à 3.926 UI/L (Figure 2) mais sans amélioration clinique. L'électromyogramme des membres supérieurs confirme des signes myogènes dans les muscles trapèzes, biceps brachiaux et deltoïdes et la biopsie deltoïdienne est compatible avec une myopathie inflammatoire (Figure 3). L'échocardiographie cardiaque ne révèle aucun signe d'insuffisance cardiaque.

Malheureusement, l'état clinique de la patiente s'aggrave rapidement avec l'apparition de troubles de la déglutition et une nouvelle élévation des CK (Figure 2). La méthylprednisolone IV est majorée à 500 mg/jour pendant 3 jours. La patiente reçoit aussi une perfusion d'infliximab (5 mg/kg), un anticorps monoclonal anti-TNF α , sans amélioration clinique ni biologique. Des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) sont administrées pendant 4 jours à la dose de 0,5 g/kg/j. Malgré la normalisation progressive du taux de CK, on ne note pas d'amélioration de la mobilité des membres supérieurs. Une sonde de gastrostomie est mise en place en raison de troubles de la déglutition et de la survenue de deux bronchopneumonies d'inhalation. Un traitement à visée d'épargne cortisonnée par méthotrexate sous-cutané à la dose de 15 puis 20 mg/semaine est initié 3 semaines après la cure d'immunoglobulines, après résolution de l'infection pulmonaire. Aucun traitement antitumoral alternatif n'a pu être repris durant l'hospitalisation en raison du faible état général de la patiente.

Le suivi à moyen terme a toutefois été positif, avec une amélioration significative de la force musculaire, une résolution complète des troubles de déglutition et une normalisation des CK, à 6 mois et à un an (Figure 2). A 15 mois de suivi, face à une progression de la maladie néoplasique et vu l'amélioration de l'état général, une chimiothérapie a été entamée. La patiente est malheureusement décédée peu après, d'une complication infectieuse.

Figure 2. Evolution du taux de CK au cours du temps**Figure 3. Biopsie musculaire**

A gauche, coloration HE grossissement 19,9 X : fibres musculaires de taille variable avec atrophie surtout périphérique, aspect nécrotique de certaines fibres et séparation des fibres par de la fibrose au sein de laquelle on observe un infiltrat inflammatoire lympho-monocytaire d'intensité discrète à modérée. A droite, immunohistochimie avec un marquage aux anticorps CD-45 grossissement 13,5 X qui confirme l'infiltrat lymphocytaire.

DISCUSSION

Les effets secondaires mortels des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont rares (0,6 %) et tendent à survenir précocement après l'instauration du traitement, avec une médiane de 40 jours pour les anti-PD-1. Leur nature varie selon le type de traitement. Ainsi, on retrouve le plus souvent les pneumonies (35 %), hépatites (22 %) et atteintes neurologiques (15 %) sous inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et les colites (70 %) sous inhibiteurs de CTLA-4, tandis que sous combinaison de thérapies anti-PD-1 et anti-CTLA-4, les décès surviennent le plus fréquemment suite à une colite (37 %) ou une myo-

cardite (25 %). C'est cette dernière qui a le plus haut taux de mortalité (40 %) (3).

Les patients atteints d'une maladie auto-immune ont été exclus des essais cliniques utilisant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Cependant, plusieurs publications récentes fournissent des informations à propos de ce qu'il advient pour ces patients dans la vie réelle : une maladie auto-immune préexistante est associée à un taux plus élevé (de 50 à 75 %) de manifestations indésirables immuno-induites (4, 5), avec de 23 à 51 % de poussées de la pathologie auto-immune en question (6-9).

Cependant, l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle n'est pas contre-indiquée et peut même être considérée comme « sûre » dans la mesure où la pathologie auto-immune

n'influence pas la réponse thérapeutique (survie sans progression ou survie globale), où les effets secondaires sévères de grade 3 et 4 ne sont pas statistiquement plus fréquents et où l'inhibiteur de points de contrôle peut être maintenu chez 75 % des patients malgré les manifestations indésirables immuno-induits (4, 5). Tison et coll. ont confirmé ces données avec seulement 21 % des patients avec maladie auto-immune qui ont définitivement arrêté le traitement (6). Il reste difficile de savoir si le fait que la maladie auto-immune soit active est associé ou non à un taux d'effets secondaires immuno-induits plus élevé car les études sont contradictoires (7-9).

Une étude récente a montré qu'il existait un risque très significatif de récurrence (55 %) de manifestation indésirable immuno-induite en cas de reprise de l'anti-PD-1 dans le cas d'une interruption pour toxicité immuno-induite de grade 2 ou plus. Généralement, la récurrence n'est pas aussi sévère que la toxicité initiale (10).

Une revue systématique de la littérature, menée sur Pubmed, a trouvé 2 autres patients avec une dermatomyosite préexistante qui ont reçu un inhibiteur de points de contrôle immunitaire mais avec des informations cliniques limitées :

- un homme de 70 ans sous prednisolone atteint d'un carcinome pulmonaire non à petites cellules a reçu de l'atezolizumab (anti-PD-L1) avec une poussée après 17 jours. Un arrêt du traitement et une corticothérapie ont été nécessaires (11).

- un patient avec une dermatomyosite active sous prednisolone 5 mg/j à l'inclusion qui a reçu du nivolumab (inhibiteur récepteur PD-1), sans poussée (6).

Deux autres cas sont à discuter, où la distinction entre effet secondaire immuno-induit et association au cancer est difficile :

- un homme de 74 ans avec un carcinome épidermoïde pulmonaire traité par pembrolizumab et par un traitement d'étude IL-2, qui a développé après une perfusion un rash violacé ainsi qu'un œdème péri-orbitaire et une faiblesse musculaire sévère. Avant l'initiation de l'immunothérapie, il signalait une décoloration cutanée aspécifique et asymptomatique. Le patient a été traité par un schéma dégressif de prednisolone et des immunoglobulines intraveineuses, l'immunothérapie a été reprise pour 3 cycles, mais finalement stoppée après 4 perfusions vu une progression néoplasique. Dans ce cas, les auteurs ne tranchent pas entre une dermatomyosite associée au cancer ou induite par le traitement (12).

- un patient atteint d'un cancer gastrique traité par ramucirumab, une chimiothérapie anti-VEGFR2, qui a développé des lésions cutanées qualifiées d'événement indésirable au ramucirumab. Cependant, il a reçu du nivolumab (anti-PD-1) comme traitement de deuxième intention et a développé deux semaines plus tard une dermatomyosite sévère avec un titre élevé d'anticorps anti-TIF1-γ. Rétrospectivement, les auteurs ont reconsidéré les lésions cutanées comme des papules de Gottron compatibles avec un premier signe de dermatomyosite, exacerbée par le nivolumab. Le patient a nécessité l'administration d'immunoglobulines intra-veineuses et de tacrolimus et est décédé des suites d'une progression rapide de son cancer gastrique (13).

Parmi les maladies auto-immunes préexistantes, la dermatomyosite a quelques particularités :

1. Premièrement, les myosites induites sont généralement considérées comme un effet secondaire immuno-induit grave et potentiellement mortel, notamment en raison de la myocardite associée (14). Il faut probablement nuancer les études rassurantes concernant les patients avec une maladie auto-immune sous-jacente dans le cas d'une myosite.

2. Deuxièmement, certaines dermatomyosites sont associées à un risque de cancer plus élevé (1, 2) et considérées comme des «myosites associées au cancer». Dans le cas de notre patiente, un bilan à la recherche d'une néoplasie a été initié vu le risque d'association entre dermatomyosite et cancer, 5 fois supérieur à celui de la population générale (1, 2, 15). Il pourrait être tentant de considérer que le traitement du cancer résoudra une dermatomyosite qu'on pourrait considérer comme paranéoplasique. Pour rappel, un syndrome paranéoplasique est défini comme un ensemble de symptômes associés à un cancer, indépendamment de sa localisation secondaire ou de ses métastases, évoluant en même temps que lui, qui régresse avec le traitement du cancer et qui, en cas de ré-apparition, doit faire rechercher une récurrence. Il peut précéder le cancer ou apparaître après son diagnostic. Manson et coll. montrent que, dans 50 % des cas, un syndrome paranéoplasique pré-existant s'aggrave sous immunothérapie et ce, même si la lésion tumorale s'améliore. La série ne comptait que 16 cas mais remet toutefois en question l'idée, issue des traitements par chimiothérapie, qu'un syndrome paranéoplasique va s'améliorer en traitant la néoplasie sous-jacente avec une immunothérapie (16).

3. Un point qui reste à élucider est de savoir si les dermatomyosites anti-Mi-2 sont associées

à une risque néoplasique majoré. En effet, les anticorps anti-Mi-2 sont d'ordinaire considérés comme non associés au cancer, alors que, par exemple, les anticorps anti-TIF1- γ sont fortement associés aux néoplasies (1, 2). Deux publications récentes (17, 18) ont nuancé cette affirmation, trouvant une association positive entre les anticorps anti-Mi-2 et le cancer, ce qui est la situation de notre patiente. Il existe en réalité deux sous-types d'anticorps anti-Mi-2 : alpha et bêta. Il semblerait que le risque d'association au cancer soit différent selon le sous-type : une étude a montré que les anticorps dirigés contre la sous-unité bêta seraient associés à un risque plus élevé de cancer (19). Cette information devra être confirmée par des études ultérieures.

IMPLICATION CLINIQUE

Dans ce cas clinique, notre patiente a présenté une poussée sévère de dermatomyosite qui a nécessité l'arrêt du pembrolizumab, l'administration de corticoïdes intraveineux à haute dose, d'un anti-TNF α , d'immunoglobulines intraveineuses et de méthotrexate. Cela rappelle que chaque cas doit être considéré individuellement et que l'utilisation des inhibiteurs de points de contrôle n'est jamais anodine, en particulier chez les patients atteints d'une maladie auto-immune.

Dans l'avenir, nous allons probablement être amenés à rencontrer de plus en plus souvent ce genre de situation, vu l'essor de l'immunothérapie en oncologie. Cela souligne l'importance de la collaboration et de la communication entre les différentes disciplines, afin d'optimiser la prise en charge des patients.

D'un point de vue thérapeutique, ce cas illustre le potentiel effet bénéfique des immunoglobulines intraveineuses pour le traitement des poussées de dermatomyosite induites par un inhibiteur de points de contrôle immunitaire. En effet, notre patiente n'a pas répondu à l'infliximab alors que les anti-TNF α sont habituellement considérés comme la deuxième ligne de traitement pour la plupart des effets secondaires immuno-induits, après les corticoïdes. Pour les myosites, les immunoglobulines intraveineuses doivent donc être préférées (20). Signalons d'ailleurs que depuis ce 01/02/2022, elles sont remboursées dans le traitement de la dermatomyosite.

CONCLUSION

Vu l'utilisation grandissante des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, leur administration chez des patients atteints d'une maladie auto-immune va être de plus en plus fréquente. Ce cas clinique illustre que, bien que les inhibiteurs de points de contrôle ne soient pas formellement contre-indiqués dans cette situation, ils peuvent mener à une poussée parfois grave de la maladie sous-jacente. Le cas d'une myosite doit mener à une attention particulière vu la gravité potentielle des poussées.

Ce cas clinique nous fournit un argument pour favoriser le terme «dermatomyosite associée au cancer» plutôt que «dermatomyosite paranéoplasique» dans la mesure où, à l'opposé du cancer, elle ne répond pas au traitement par inhibiteur de points de contrôle et est même fréquemment exacerbée. Il ne s'agit donc pas d'un syndrome paranéoplasique *stricto sensu*, mais bien d'une association entre deux pathologies avec une évolution différente et non parallèle, en particulier selon la thérapeutique appliquée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Qiang JK, Kim WB, Baibergenova A, Alhusayen R. Risk of malignancy in dermatomyositis and polymyositis. *J Cutan Med Surg* 2017;**21**:131-6.
2. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol* 2015;**42**:282-91.
3. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;**4**:1721-8.
4. Danlos FX, Voisin AL, Dyeve V, et al. Safety and efficacy of anti-programmed death 1 antibodies in patients with cancer and pre-existing autoimmune or inflammatory disease. *Eur J Cancer* 2018;**91**:21-9.
5. Cortellini A, Buti S, Santini D, et al. Clinical outcomes of patients with advanced cancer and pre-existing autoimmune diseases treated with anti-programmed death-1 immunotherapy: a real-world transverse study. *Oncologist* 2019;**24**:e327-e37.
6. Tison A, Quéré G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2019;**71**:2100-11.
7. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018;**168**:121-130.
8. Leonardi GC, Gainor JF, Altan M, et al. Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1905-12.
9. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;**28**:368-76.

10. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;**5**:1310-7.
11. Sakakida T, Ishikawa T, Chihara Y, et al. Safety and efficacy of PD-1/PD-L1 blockade in patients with preexisting antinuclear antibodies. *Clin Transl Oncol* 2020;**22**:919-27.
12. Wiggins CJ, Chon SY. Dermatomyositis, pembrolizumab, and squamous cell carcinoma of the lung. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;**34**:120-1.
13. Shibata C, Kato J, Toda N, et al. Paraneoplastic dermatomyositis appearing after nivolumab therapy for gastric cancer: a case report. *J Med Case Rep* 2019;**13**:168.
14. Anquetil C, Salem JE, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myositis: expanding the spectrum of cardiac complications of the immunotherapy revolution. *Circulation* 2018;**138**:743-5.
15. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol* 2017;**8**:992.
16. Manson G, Maria ATJ, Poizeau F, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019;**7**:337.
17. Monseau G, Landon-Cardinal O, Stenzel W, et al. Systematic retrospective study of 64 patients with anti-Mi2 dermatomyositis: a classic skin rash with a necrotizing myositis and high risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2020;**83**:1759-63.
18. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun* 2019;**101**:48-55.
19. Yang H, Peng Q, Yin L, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2017;**19**:259.
20. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1714-68.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Chauveheid F, Service de rhumatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : fchauveheid@chuliege.be