



**HAL**  
open science

## **Dermatomyosite à anticorps anti-MDA5 sévère associée à un cancer et contrôlée par inhibiteur de JAK**

C. Jalles, A. Deroux, M. Tardieu, M. Lugosi, S. Viel, O. Benveniste, B.  
Colombe

### ► To cite this version:

C. Jalles, A. Deroux, M. Tardieu, M. Lugosi, S. Viel, et al.. Dermatomyosite à anticorps anti-MDA5 sévère associée à un cancer et contrôlée par inhibiteur de JAK. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41, pp.421 - 424. 10.1016/j.revmed.2020.02.015 . hal-03490360

**HAL Id: hal-03490360**

**<https://hal.science/hal-03490360v1>**

Submitted on 22 Aug 2022

**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 4.0 International License

**Titre :**

**Dermatomyosite à anticorps anti MDA5 sévère associée à un cancer et contrôlée par inhibiteur de JAK**

**Severe MDA5 dermatomyositis associated with cancer and controlled by JAK inhibitor**

**Auteurs:**

C. JALLES<sup>2</sup>, A. DEROUX<sup>1</sup>, M. TARDIEU<sup>2</sup>, M. LUGOSI<sup>1</sup>, S. VIEL<sup>3</sup>, O. BENVENISTE<sup>4</sup>, B. COLOMBE<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Département de médecine interne, centre hospitalier universitaire, Grenoble, France

<sup>2</sup>Département de dermatologie, centre hospitalier universitaire, Grenoble, France

<sup>3</sup>Laboratoire d'Immunologie, Centre de Biologie Sud, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud

<sup>4</sup>Département de médecine et immunologie clinique, Hôpital Pitie Salpêtrière, France

## **Résumé :**

La dermatomyosite (DM) est une maladie polymorphe dans son expression phénotypique, immunologique et dans sa réponse thérapeutique. Nous rapportons le cas d'une patiente présentant une dermatomyosite avec anticorps anti-MDA5 (DM MDA5) associant une atteinte respiratoire sévère, des signes cutanés typiques et une atteinte musculaire. La prise en charge initiale par corticothérapie à forte dose, cyclophosphamide et immunoglobulines polyvalentes a entraîné une rémission partielle de la maladie et l'étude de la signature interféron a permis l'instauration d'un traitement d'entretien par anti-JAK1/2, apportant un contrôle des symptômes et la négativation de cette signature interféron. L'évolution a malheureusement été marquée par la survenue à 12 mois du suivi d'un carcinome pulmonaire à petites cellules, association paranéoplasique dont les données actuelles de la littérature sont considérées comme plutôt rassurantes pour ce sérotype de DM.

Ce cas présente ainsi l'intérêt de décrire l'une des premières utilisations efficaces du ruxolitinib dans le traitement d'une dermatomyosite à anticorps anti-MDA5 avec interféronopathie en complément d'un traitement immunosuppresseur standard, et rapporte également la survenue d'une néoplasie non attendue dans ce phénotype.

## **Abstract :**

Dermatomyositis is an idiopathic inflammatory myopathy with various clinical and serological profiles, including poor prognosis forms for which aggressive immunosuppressive treatment is warranted.

We report the case of a 60-year-old woman referred to our hospital for an anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis (MDA5 DM) with rapidly progressive interstitial pneumonia, typical cutaneous features and muscular impairment.

Treatment with high-dose methylprednisolone, cyclophosphamide and gamma globulin was performed, but the patient remained corticoid-dependent. Blood detection of positive interferon signature justified the administration of an anti JAK1/2, leading to the clinical remission and the regression of the interferon signature.

After 12 months of follow up, a small cell carcinoma was discovered, asking the question of a paraneoplastic syndrome, for which the most recent data are quite reassuring for this kind of MDA5 DM.

The presentation of this case is of twofold interest: describing one of the first reports of successful treatment of interferonopathy MDA5 DM with ruxolitinib and highlighting an association with a cancer, which is not expected for this phenotype of dermatomyositis.

## **Mots clés :**

Anticorps anti MDA5, dermatomyosite, pneumopathie interstitielle, ruxolitinib, carcinome bronchique à petites cellules

Anti-MDA5 antibody, dermatomyositis, interstitial lung disease, ruxolitinib, small cell lung carcinoma

## **Introduction**

Au sein des myopathies inflammatoires, la dermatomyosite associée aux anticorps de différenciation anti-mélanocytaire de type 5 (DM MDA5) présente un phénotype clinique comprenant dans la majorité des cas rapportés une vasculopathie cutanée et une atteinte amyopathique ou pauci

symptomatique sur le plan musculaire, avec un risque de pneumopathie interstitielle de pronostic sévère mais rarement associée à une néoplasie sous-jacente. La littérature suggère aussi qu'elle serait une interféronopathie, motivant de nouveaux principes thérapeutiques comme les anti-janus kinases (anti-JAK) impliquées dans les voies de production de l'interféron. L'identification d'une signature interféron chez certains de ces patients atteints de DM MDA5 avec critères de sévérité pourrait ainsi permettre une option thérapeutique supplémentaire, en agissant sur une voie physiopathologique ciblée. Nous rapportons l'observation d'une femme atteinte de DM MDA5 traitée et bien contrôlée par anti JAK mais dont l'évolution sera fatale en raison de la survenue d'une néoplasie pulmonaire.

### **Observation :**

Une femme de 62 ans, aux antécédents de tabagisme ancien sevré (40 paquets-années, sans exposition à l'amiante) et de kérato-uvéite herpétique, a été admise pour une éruption cutanée évoluant depuis 6 semaines. L'examen clinique révélait un œdème des paupières, une éruption érythémateuse maculopapuleuse des zones photo exposées (visage, décolleté), avec présence de papules de Gottron et aspect kératosique et ulcéro-nécrotique digital (Figure 1). On notait également des troubles de la déglutition et une dysphonie. L'examen neurologique révélait un déficit musculaire aux 4 membres (testing à 3/5 aux membres inférieurs et 3/5 au niveau du deltoïde). Le taux de CK était à 3000 U/L (29-168 UI/L). La fréquence respiratoire était augmentée à 22/min avec désaturation à 88% en air ambiant et alcalose respiratoire, avec un pH à 7.52, une pO<sub>2</sub> à 58mmHg, pCO<sub>2</sub> à 23mmHg. Biologiquement, l'hémoglobine était mesurée à 129 g/L (121-150), leucocytes 8 G/L (3,8-9,4), plaquettes 253 G/L (187-420).

Le diagnostic de myopathie inflammatoire a été évoqué avec critères de gravité musculaire (trouble de la déglutition) et respiratoire. La patiente a rapidement été transférée en unité de soins continus où un traitement par fortes doses de corticoïdes (2 mg/kg soit 100 mg/jour) et immunoglobulines polyvalentes a été instauré. L'hypothèse initiale a été confirmée par l'association des critères cliniques et paracliniques, un électromyogramme au niveau du deltoïde droit montrant des signes myogènes et la biopsie musculaire sur ce même site après 6 jours de corticoïdes ayant retrouvé des lésions histopathologiques discrètes (très rares fibres atrophiées périfasciculaires marquées vis-à-vis de l'anticorps anti-HLA1, rares dépôt de C5b9 au niveau des capillaires). L'immunodot myosite (Dot INGEN) était revenu positif pour les anticorps anti MAD5. Sur le plan pulmonaire, un scanner thoracique montrait des signes de pneumopathie avec plages de verre dépoli discrètes sous pleurales basales bilatérales sans embolie pulmonaire. La dégradation rapide de la fonction respiratoire, probablement mixte liée à une atteinte parenchymateuse et une possible atteinte diaphragmatique associée, a conduit à l'utilisation du cyclophosphamide (700 mg/m<sup>2</sup>).

En raison de l'atteinte clinique sévère présentée par notre patiente et des données récentes de la littérature concernant la physiopathologie de ce type de DM MDA5, un dosage de signature interféron (mesure de l'expression de 6 Interferon) a été réalisé dans la perspective d'un recours à une thérapie ciblée. Celle-ci s'est avérée fortement positive avec un score à 19, pour une valeur de référence inférieure à 2,3.

L'évolution de la patiente a été favorable dans un premier temps avec un traitement par corticothérapie à dose dégressive, cyclophosphamide (avec un total de 6 cures) et immunoglobulines polyvalentes mensuelles pendant 6 mois. Devant une recrudescence des symptômes cutanés au 5<sup>ème</sup> mois de prise en charge avec une corticodépendance à 30 mg/j, le traitement d'entretien a été complété par un anti tyrosine kinase (après décision collégiale basée sur le principe supposé de l'interféronopathie), le ruxolitinib à la dose de 15 mg matin et soir. A 9 mois d'évolution, l'état clinique de la patiente était stabilisé sans signe d'activité de la maladie sur le plan musculaire, pulmonaire ou cutané avec une corticothérapie à 4mg/j (Figure 1). On retrouvait la persistance des

anticorps anti-MDA5 mais la négativation de la signature interféron avec un score à 0,9, inférieur à la valeur seuil de 2,3 par rapport au témoin. A 12 mois de suivi clinique, la patiente a été hospitalisée pour un tableau d'embolie pulmonaire bilatérale ayant fait découvrir au scanner thoracique une opacité médiastino-hilaire dont l'histologie retrouvait un carcinome pulmonaire à petites cellules, d'emblée métastatique au niveau hépatique. Dans ce contexte, un traitement par étoposide carboplatine a été instauré avec arrêt du ruxolitinib afin d'éviter une interférence potentielle entre ces deux traitements. L'évolution a malheureusement été défavorable à 2 semaines de cette nouvelle hospitalisation avec apparition d'une défaillance respiratoire, hépatique et hémorragique dont la patiente décédera.

### **Discussion:**

Les anticorps anti-MDA5, identifiés en 2005, semblent constituer le marqueur immunologique d'un sous type particulier de dermatomyosites caractérisées par la présence de pneumopathies interstitielles sévères, de lésions cutanées avec vasculopathie à l'origine de nécroses digitales, et d'une atteinte musculaire souvent minime ou absente [4,5].

Des travaux récents mettent en évidence la surexpression des voies de l'interféron de type 1 au niveau musculaire mais également dans la circulation sanguine périphérique des patients atteints de dermatomyosites, avec une corrélation entre le niveau d'expression d'interféron et la sévérité clinique des malades [6,7].

La positivité de la signature interféron, qui reflète une surexpression des gènes stimulés par les interférons de type 1, fait de cette entité une interféronopathie acquise, comme l'illustre le cas de notre patiente [8,9].

Bien que la pathogénie de ce groupe de cytokine ne soit pas connue de façon précise à l'heure actuelle, elles pourraient jouer un rôle particulier dans le profil d'atteinte musculaire et cutané des dermatomyosites et aurait également un effet délétère sur les cellules endothéliales [10,11].

La surexpression d'IFN-alpha pourrait également contribuer au profil d'atteinte pulmonaire des DM MDA5, qui associent plus fréquemment des pneumopathies interstitielles diffuses souvent sévères que les autres groupes de dermatomyosites [9].

Une étude récente montre par ailleurs un taux plus élevé d'interférons sanguins dans un groupe de dermatomyosite juvénile MDA5 positif en comparaison à un groupe contrôle de DM MDA5 négatif, après ajustement sur les traitements entrepris, les score d'activité et de sévérité de la maladie [2].

Par leur mécanisme d'action et leur effet régulateur négatif sur les voies d'interféron, les anti janus kinases (JAK) suscitent actuellement des espoirs dans la prise en charge thérapeutique de ce groupe de maladies, certaines études ayant montré in vitro un effet de réversion de la toxicité musculaire et endothéliale liée aux interférons de type 1 par le ruxolitinib [10].

Du fait d'une signature interféron positive chez notre patiente (mesure de l'expression de 6 Interféron selon la technique décrite par Pescarmona et al [3]), nous avons opté initialement pour un traitement par ruxolitinib, qui agit en bloquant la voie des janus kinases de type 1 et 2, provoquant une diminution de cette production cellulaire d'interféron [10,12].

Ce traitement a ainsi permis le maintien d'une rémission clinique (absence de rechute pulmonaire, cutanée ou musculaire) et biologique (négativation sous traitement de la signature interféron), prolongée à 9 mois de la fin des traitements immunosuppresseurs.

Ces résultats rejoignent ceux d'autres observations qui rapportent l'efficacité d'un traitement par ruxolitinib dans des cas de dermatomyosites avec critères de sévérité ne répondant pas

favorablement à un traitement immunosuppresseur standard [10,13,14]. De manière similaire, un autre anti JAK 1/3, le tofacitinib, a montré son efficacité dans des cas de dermatomyosites avec pneumopathies interstitielles sévères avec un bénéfice par rapport au groupe témoin, traité par traitement immunosuppresseur conventionnel seul [15–17].

Concernant le sous-groupe de DM DMA5, des séries de cas publiées de patients avec une forme sévère initiale de la maladie montrent également des résultats similaires intéressants avec le tofacitinib [18,19].

Une étude ouverte en cours teste d'ailleurs actuellement un traitement par tofacitinib en combinaison à un traitement immunosuppresseur standard en comparaison à un groupe contrôle avec traitement de référence, avec un taux de survie à 6 mois significativement supérieur dans le groupe tofacitinib [20].

Concernant les patients atteints de DM MDA5 traités par ruxolitinib, des cas ont été rapportés dans des cohortes de dermatomyosites juvéniles mais sont encore rares [2].

Ces données encourageantes devront donc être confirmées par les résultats de ces études contrôlées, afin de préciser la place de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique des dermatomyosites, notamment dans en cas d'interféronopathie confirmée avec critères de gravité clinique.

L'autre élément original de notre rapport de cas est la description d'une néoplasie associée à ce type de dermatomyosite anti MDA5, association qui n'est au contraire pas retrouvée de manière significative dans les données actuelles de la littérature [21,22]. En effet, depuis la caractérisation de cette entité de DM MDA5, seul un petit nombre de cas de néoplasies associées a été décrit [23–25], avec un risque paranéoplasique considéré actuellement comme faible. Par ailleurs, en raison de la cinétique rapide de ce cancer (scanner thoraco-abdominopelvien sans anomalie lors de la prise en charge initiale de la patiente et retrouvant un cancer évolué avec de multiples métastases hépatiques en moins d'un an), la question du rôle promoteur potentiel du ruxolitinib et des différentes lignes d'immunosuppresseurs dans le développement tumoral peut être posée. Précisons tout de même qu'une évolution rapide de ce type histologique de tumeur n'est pas atypique, les carcinomes neuroendocrines à petites cellules ayant habituellement un temps de doublement court [26]. De plus, l'importante exposition tabagique à laquelle a été soumise la patiente (40 paquets-années) joue probablement un rôle important dans la survenue de ce cancer, celle-ci en étant reconnue comme le facteur de risque principal. Nous avons donc rapporté notre cas à la pharmacovigilance afin de poser la question d'un lien éventuel entre l'apparition de ce carcinome et l'exposition à ces différentes molécules. Après avoir interrogé la base mondiale de pharmacovigilance, bien que l'ensemble de ces traitements aient pu concourir au développement tumoral, il existe un signal faible de cas de cancers imputables au ruxolitinib depuis sa mise sur le marché, avec au total la déclaration de 18 cas de tumeurs malignes du poumon et 14 cas de métastases hépatiques survenues sous ruxolitinib, sans lien de disproportionnalité qui étayerait cette association. Ces éléments ne sont donc pas en faveur d'un signal significatif de la pharmacovigilance en faveur de l'imputabilité du ruxolitinib dans la survenue de ce carcinome bronchique à petites cellules. De plus, certains travaux récents évoquent l'intérêt de l'utilisation du ruxolitinib dans le traitement de carcinomes pulmonaires à petites cellules afin de renforcer la sensibilité des cellules tumorales au cisplatine [27].

#### **Déclaration de liens d'intérêts :**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## **Liste des figures :**

**Figure 1 :** signes cutanés présents au début de la prise en charge (image 1a, 1b et 1c) et après traitement par ruxolitinib à 9 mois d'évolution (image 1d)

## **REFERENCES:**

1. Allenbach Y, Leroux G, Suárez-Calvet X, Preusse C, Gallardo E, Hervier B, et al. Dermatomyositis With or Without Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibodies: Common Interferon Signature but Distinct NOS2 Expression. *Am J Pathol.* 2016;186(3):691-700.
2. Melki I and al. Anti-MDA5 juvenile idiopathic inflammatory myopathy: a specific subgroup defined by differentially enhanced interferon- $\alpha$  signalling. *Rheumatology* 2019; 0:1–11.
3. Pescarmona R, Belot A, Villard M, Besson L, Lopez J, Mosnier I, et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine.* 2019;113:446-52.
4. González-Moreno J, Raya-Cruz M, Losada-Lopez I, Cacheda AP, Oliver C, Colom B. Rapidly progressive interstitial lung disease due to anti-MDA5 antibodies without skin involvement: a case report and literature review. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1293-6.
5. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):25-34.
6. Baechler EC, Bauer JW, Slattery CA, Ortmann WA, Espe KJ, Novitzke J, et al. An interferon signature in the peripheral blood of dermatomyositis patients is associated with disease activity. *Mol Med Camb Mass.* 2007;13(1-2):59-68.
7. Gitiaux C, Latroche C, Weiss-Gayet M, Rodero MP, Duffy D, Bader-Meunier B, et al. Myogenic Progenitor Cells Exhibit Type I Interferon-Driven Proangiogenic Properties and Molecular Signature During Juvenile Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018;70(1):134-45.
8. Horai Y, Koga T, Fujikawa K, Takatani A, Nishino A, Nakashima Y, et al. Serum interferon- $\alpha$  is a useful biomarker in patients with anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody-positive dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2015;25(1):85-9.
9. Zhang SH, Zhao Y, Xie QB, Jiang Y, Wu YK, Yan B. Aberrant activation of the type I interferon system may contribute to the pathogenesis of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2019;180(5):1090-8.
10. Ladislau L, Suárez-Calvet X, Toquet S, Landon-Cardinal O, Amelin D, Depp M, et al. JAK inhibitor improves type I interferon induced damage: proof of concept in dermatomyositis. *Brain J Neurol.* 2018;141(6):1609-21.

11. Wong D, Kea B, Pesich R, Higgs BW, Zhu W, Brown P, Yao Y, Fiorentino D. Interferon and biologic signatures in dermatomyositis skin: specificity and heterogeneity across diseases. *PLoS One*. 2012; 7(1):e29161.
12. Ono N, Kai K, Maruyama A, Sakai M, Sadanaga Y, Koarada S, et al. The relationship between type 1 IFN and vasculopathy in anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 2019;58(5):786-91.
13. Hornung T, Janzen V, Heidgen F-J, Wolf D, Bieber T, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2537-8.
14. Aeschlimann FA, Frémond M-L, Duffy D, Rice GI, Charuel J-L, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain J Neurol*. 2018;141(11):e80.
15. Kurtzman DJB, Wright NA, Lin J, Femia AN, Merola JF, Patel M, et al. Tofacitinib Citrate for Refractory Cutaneous Dermatomyositis: An Alternative Treatment. *JAMA Dermatol*. 2016;152(8):944-5.
16. Kurasawa K, Arai S, Namiki Y, Tanaka A, Takamura Y, Owada T, et al. Tofacitinib for refractory interstitial lung diseases in anti-melanoma differentiation-associated 5 gene antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018;57(12):2114-9.
17. Paik JJ, Christopher-Stine L. A case of refractory dermatomyositis responsive to tofacitinib. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):e19.
18. Sabbagh S, Almeida de Jesus A, Hwang S, Kuehn HS, Kim H, Jung L, Carrasco R, Rosenzweig S, Goldbach-Mansky R, Rider LG. Treatment of anti-MDA5 autoantibody-positive juvenile dermatomyositis using tofacitinib. *Brain*. 2019;142(11):e59.
19. Kato M, Ikeda K, Kageyama T, Kasuya T, Kumagai T, Furuya H, et al. Successful Treatment for Refractory Interstitial Lung Disease and Pneumomediastinum With Multidisciplinary Therapy Including Tofacitinib in a Patient With Anti-MDA5 Antibody-Positive Dermatomyositis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. 2019.
20. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(3):291-3.
21. Liu Y, Xu L, Wu H, Zhao N, Tang Y, Li X, et al. Characteristics and predictors of malignancy in dermatomyositis: Analysis of 239 patients from northern China. *Oncol Lett*. 2018;16(5):5960-8.
22. Nakashima R. Clinical significance of myositis-specific autoantibodies. *Immunol Med*. 2018;41(3):103-12.
23. Hayami T, Teramura K, Tanaka T, Fujimoto N. Anti-MDA5 antibody-positive bullous dermatomyositis with thyroid carcinoma. *Eur J Dermatol EJD*. 2018;28(3):418-9.
24. Garcia B, Dabouz F, Pascal L, Gillard M, Modiano P. Amyopathic dermatomyositis (DM) with anti-MDA5 antibodies, associated with bullous pemphigoid, Sjögren syndrome and gastric MALT lymphoma. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(10):629-633.



25. Molina-Ruiz AM, Romero F, Carrasco L, Feltes F, Haro R, Requena L. Amyopathic dermatomyositis presenting as a flagellated skin eruption with positive MDA5 antibodies and thyroid cancer: a real association? *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(8):887-90.
26. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2014;34(6):1707-21.
27. Hu Y, Hong Y, Xu Y, Liu P, Guo D-H, Chen Y. Inhibition of the JAK/STAT pathway with ruxolitinib overcomes cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer NSCLC. *Apoptosis Int J Program Cell Death*. 2014;19(11):1627-36.







