



HAL
open science

U ne rémission “ en peau de chagrin ”

D. Taieb, S. Chauveau, W. Khamis, N. de Montmollin, L. Sesé, B. Duchemann, H. Nunes, Y. Uzunhan

► To cite this version:

D. Taieb, S. Chauveau, W. Khamis, N. de Montmollin, L. Sesé, et al.. U ne rémission “ en peau de chagrin ”. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37, pp.341 - 345. 10.1016/j.rmr.2020.02.013 . hal-03490743

HAL Id: hal-03490743

<https://hal.science/hal-03490743v1>

Submitted on 20 May 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

Rmr190206
Fascicule vert
Cas clinique

Observation « Une rémission en peau de chagrin »

A case of systemic sclerosis

D. Taieb (1), S. Chauveau (1), W. Khamis (1), N. de Montmollin (1), L. Sesé (1), B. Duchemann (2), H. Nunes (1,3), Y. Uzunhan (1,3)

1. Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, APHP, Bobigny, France
Centre de référence des maladies pulmonaires rares de l'adulte, site constitutif
2. Service d'Oncologie, Hôpital Avicenne, APHP, Bobigny, France
3. INSERM UMR 1272, Laboratoire « Hypoxie et Poumon », Université Paris 13, Bobigny, France

Titre court :
Une rémission en peau de chagrin

Auteur correspondant :
Yurdagül Uzunhan
Service de Pneumologie, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny, France
Courriel : yurdagul.uzunhan@aphp.fr

Reçu le : 05.08.19
Accepté le : 07.02.20

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Observation « Une rémission en peau de chagrin »

Au cours de la sclérodermie systémique, l'existence d'un anticorps anti-ARN polymérase III (ARNpol3) est associée à un surrisque de cancers. Le tableau caractéristique de ce sérotype associe une atteinte cutanée diffuse sévère, un risque élevé de crise rénale sclérodermique, et une survie à 10 ans à près de 30%. L'atteinte pulmonaire est plus rare. Nous rapportons l'observation d'une patiente prise en charge initialement pour une pneumopathie interstitielle diffuse aiguë médicamenteuse révélant une pneumopathie interstitielle diffuse chronique avec stigmates d'auto-immunité. L'histoire évolue en trois temps avec l'apparition d'une sclérodermie cutanée diffuse rapidement progressive avec anticorps anti-ARNPol3 dans un contexte de rémission de cancer de l'ovaire.

Mots clés : sclérodermie systémique, cancer, anticorps anti-ARNpol3, pneumopathie interstitielle diffuse, flecaïnide

A case of systemic sclerosis

In systemic sclerosis, the presence of an anti-RNA polymerase III antibody (ARNpol3) is associated with an increased risk of cancer. The characteristic picture of this serotype includes severe diffuse cutaneous involvement, a high risk of renal scleroderma crisis, and a 10 year survival of only around 30%. Pulmonary involvement is less common. We report the case of a woman initially treated for drug-induced acute interstitial lung disease revealing chronic interstitial pneumonia with autoimmune features. The disease evolved in three stages with the occurrence of a rapidly progressive diffuse skin sclerosis with anti-ARNPol3 antibodies in the context of ovarian cancer remission.

Key words : systemic sclerosis, cancer, anti-ARNpol3 antibodies, interstitial lung disease, flecainide

Le risque de cancer au cours de la sclérodémie systémique (ScS) n'est pas augmenté lorsque l'on s'intéresse à la population générale des ScS [1]. En revanche, un sérotype particulier est associé à la survenue de cancers : il s'agit de la ScS associée aux anticorps anti-ARN polymérase III (ARNPol3) [1-2]. Le tableau caractéristique associe une atteinte cutanée diffuse sévère, un risque élevé de crise rénale sclérodermique, et une survie à 10 ans aux alentours de 30%. L'atteinte pulmonaire est plus rare. Nous présentons ici un cas de ScS avec anticorps anti-ARNPol3 et atteinte pulmonaire, dans un contexte de rémission tumorale et d'antécédent récent de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) aiguë médicamenteuse avec auto-immunité biologique.

Observation

Une femme de 72 ans, non fumeuse, traitée par flécaïnide seule (100 mg par jour) depuis 3 ans pour des extra-systoles supraventriculaires, était admise dans le service de réanimation en octobre 2016 pour une dyspnée aiguë nécessitant une oxygénothérapie haut débit nasal jusqu'à 50% de FiO₂. Le scanner thoracique montrait des lésions parenchymateuses bilatérales, associant au premier plan des condensations alvéolaires en faveur d'une composante de pneumopathie organisée (PO), des images en verre dépoli et des réticulations sous-pleurales à prédominance basale en faveur d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (Figure 1a). Les explorations microbiologiques notamment per-endoscopiques étaient négatives. Le lavage broncho-alvéolaire montrait une alvéolite panachée : 250 000 cellules/mL, dont macrophages 65%, lymphocytes 18% (CD4/CD8 0.5), polynucléaires neutrophiles 12%, éosinophiles 2%. Des bolus de méthylprednisolone (500 mg/j pendant trois jours) ont été réalisés, permettant une amélioration respiratoire et un transfert dans le service de pneumologie après dix jours d'hospitalisation en réanimation. Les investigations révélaient la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) au titre de 1/160, avec la positivité isolée d'un anticorps anti-antigène nucléaire soluble (ENA) : le Ro52 à 72 U/mL (N < 40). La patiente ne décrivait pas d'arthralgie ni de phénomène de Raynaud, l'examen cutané par un dermatologue était normal. La biopsie des glandes salivaires accessoires montrait un Focus Score < 1. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) montraient un syndrome restrictif avec une capacité pulmonaire totale à 66% (2,46L), une capacité vitale forcée à 76% (1,66L), et une altération de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone (DLCO) à 30% de la théorique. Il était conclu à une pneumopathie aiguë médicamenteuse à la flécaïnide avec auto-immunité biologique isolée. Devant l'évolution favorable avec arrêt de l'oxygénothérapie et régression de la PO sur l'imagerie (Figure 1b), la patiente quittait le service sous corticoïdes avec un schéma de décroissance sur une durée de 6 mois. La flécaïnide était arrêtée définitivement après cet épisode.

Deux mois après sa sortie du service, la patiente était réhospitalisée pour un tableau de pleurésie bilatérale révélant un adénocarcinome ovarien séreux de haut grade, avec carcinose pleurale et péritonéale. Le traitement par 7 cycles de chimiothérapie associant carboplatine et paclitaxel, jusqu'en novembre 2017, permettait d'obtenir une rémission complète clinique, biologique sur la diminution du CA-125, scintigraphique avec disparition des épanchements pleuraux et de la carcinose péritonéale sur la tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM).

Un an après la fin des cycles de chimiothérapie, en novembre 2018, la patiente était hospitalisée dans le service de pneumologie pour une dyspnée subaiguë, nécessitant la reprise d'une oxygénothérapie. On notait alors l'apparition d'une sclérose cutanée diffuse (Figure 2) et d'un phénomène de Raynaud datant de moins de deux mois. La capillaroscopie mettait en évidence une raréfaction capillaire et deux capillaires dystrophiques. Le scanner thoracique montrait un pattern de PINS fibrosante. Une nouvelle recherche d'auto-immunité était réalisée devant l'apparition de ces signes cliniques périphériques, montrant la présence d'AAN au titre de 1/1280 avec aspect nucléolaire, d'anti-ENA négatifs (Ro52 à 23 U/mL), et d'anticorps anti-ARNP_{ol3} fortement positifs. Le diagnostic de ScS cutanée diffuse était retenu selon les critères ACR/EULAR 2013 (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism). Les EFR montraient une stabilité des volumes pulmonaires, la DLCO n'avait pas pu être réalisée.

En accord avec la proposition faite en discussion multidisciplinaire PID de notre centre, le traitement a associé une corticothérapie systémique de faible dose (10 mg par jour de prednisone), un inhibiteur calcique en prévention des ulcères digitaux, et des immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) à dose immuno-modulatrice (0.5 g/kg/j pendant 4 jours) en raison de la contre-indication relative aux immunosuppresseurs liée au cancer récent. L'évolution sous traitement a été défavorable, avec la persistance et l'aggravation d'une hypoxémie profonde, ainsi que l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque droite conduisant à l'arrêt des IgIV après la deuxième cure.

Discussion

La pneumopathie médicamenteuse à la flécaïnide est un événement rare, mais cinq cas [3-6] décrivent des tableaux similaires de pneumopathie aiguë ou subaiguë, survenant entre 4 mois et 2 ans après l'introduction de flécaïnide, avec des patterns radiologiques ou histologiques de PINS, PO, voire PINS/PO. L'évolution est favorable avec un simple arrêt de la flécaïnide dans un cas, avec une corticothérapie dans trois cas, et l'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë est fatale dans un dernier cas. Dans le cas présent, le scanner thoracique mettait en évidence un aspect de PO associée à une PINS. Le lavage broncho-alvéolaire mettait en évidence une alvéolite panachée, compatible avec une PO. La patiente ne présentait pas à l'interrogatoire d'antécédent d'infection respiratoire qui aurait pu faire évoquer une PO post-infectieuse. La positivité de l'anticorps anti SSA/Ro 52 ne permettait pas de retenir le diagnostic de syndrome de Gougerot – Sjögren selon les critères de l'ACR/EULAR 2016, en raison de l'absence d'infiltration lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires accessoires. On notait la présence de deux domaines (radiologique et sérologique) sur trois en faveur d'une IPAF (Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features) [7]. Le diagnostic retenu à ce stade restait donc une pneumopathie aiguë médicamenteuse à la flécaïnide.

La sclérodermie systémique est apparue à un an de la rémission oncologique, avec une forte positivité des anticorps anti-ARNP_{ol3}. Dans les séries françaises de ScS, ces auto-anticorps ont une prévalence de 5% [8], et sont donc les plus rares parmi les trois auto-anticorps contribuant au diagnostic de sclérodermie sur les critères ACR/EULAR 2013, derrière les anticorps anti-centromères et anti-Scl70. Par ailleurs, ils sont associés à une incidence augmentée de cancer selon des données récentes, avec un standardised incidence ratio (SIR) de survenue d'un cancer à 2.05 chez les patients ARNP_{ol3}, contre 1.12 pour toutes les ScS

confondues [1]. La majorité de cancers survient à proximité du diagnostic de sclérodermie, avec un SIR de 3.13 pour la survenue d'un cancer dans un délai de 3 ans au cours d'une sclérodermie ARNPol3 [1]. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer cette association: la première où le cancer serait favorisé par une immunodépression liée à la maladie puis aux traitements immunosuppresseurs ; la deuxième en faveur du cancer comme point de départ des deux maladies. Cette hypothèse est sous-tendue par la chronologie avec un cancer qui est majoritairement présent avant la sclérodermie [1,9], puis devant une fixation nucléolaire observée sur le tissu tumoral de patients ScS avec anti-ARNPol3, en présence d'anticorps anti-ARNPol3, en faveur d'une expression de l'antigène ARNPol3 par la tumeur. A l'inverse, cette fixation n'était pas observée sur les tumeurs de patients ARNPol3 négatifs [9]. Un mimétisme antigénique pourrait être à l'origine de l'induction de l'auto-immunité par la tumeur, comme le montre une étude qui retrouve pour six tumeurs sur huit de patients ayant un ARNPol3 des altérations génétiques du gène polymérase III polypeptide A (POLR3A), codant une protéine mutée reconnue par le système immunitaire des patients [10]. Il n'existe pas d'altération génétique de POLR3A chez les patients n'ayant pas d'anticorps anti-ARNPol3.

La possibilité que l'épisode de pneumopathie aiguë initial ait été une atteinte de sclérodermie inaugurale, *sine scleroderma*, a été évoquée. Mais il n'existait aucune atteinte clinique de sclérodermie hormis l'atteinte pulmonaire : pas de phénomène de Raynaud, pas de tégangiectasie, pas de sclérodactylie ; et le dosage a posteriori des anticorps anti-ARNPol3 sur le sérum de 2016 s'est avéré négatif.

Enfin, l'imputabilité des chimiothérapies dans le développement de la sclérodermie a été envisagée. En effet, il existe au moins huit cas décrits de sclérodermie induite au paclitaxel, répertoriés dans une revue de la littérature [11]. Mais cette hypothèse semble peu probable, en raison du sérotype de sclérodermie particulièrement associé au cancer, et l'absence de positivité des anticorps spécifiques détectés au cours de ces sclérodermies toxiques (AAN positifs de façon isolée pour trois cas sur huit, les six autres étant séronégatifs) [11].

En conclusion, il s'agit d'un cas clinique original d'une pneumopathie interstitielle aiguë médicamenteuse à la flécaïnide avec une auto-immunité biologique Ro52, ne remplissant pas initialement les critères de connectivité définie, précédant une néoplasie ovarienne puis le développement d'une authentique ScS paranéoplasique ou induite à anticorps anti-ARNP3.

Références :

- [1] Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, Rosen A, Shah AA. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1179-86.
- [2] Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, Varju C, Nagy G, Smith V, Caramaschi P, Riccieri V, Hachulla E, Balbir-Gurman A, Chatelus E, Romanowska-Próchnicka K, Araújo AC, Distler O, Allanore Y, Airò P and EUSTAR co-authors. Malignancies in patients with Anti-RNA Polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *J Rheumatol* 2017;44:639–47.
- [3] Pesenti S, Lauque D, Daste G, Boulay V, Pujazon MC, Carles P. Diffuse Infiltrative Lung Disease Associated with Flecainide. *Respiration* 2002;69:182-5.
- [4] Akoun GM, Cadranel JL, Israel-Biet D, Gauthier-Rahman S. Flecaïnide-associated pneumonitis. *Lancet* 1991;337:49.
- [5] Hanston P, Evrard P, Mahieu P, Wallemacq P, Friob M, Hassoun A. Flecaïnide-associated interstitial pneumonitis. *Lancet* 1991;337:371–2.
- [6] Robain A, Perchet H, Fuhrman C. Flecaïnide-associated pneumonitis with acute respiratory failure in a patient with the leopard syndrome. *Acta Cardiol* 2000;55:45–7.
- [7] Fischer A, Antoniou K, Brown K, Cadranel J, Corte T, du Bois R, Lee J, Leslie K, Lynch D, Matteson E, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Strek M, Swigris J, Wells A, West S, Collard H, Cottin V. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976–87.
- [8] Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T, Hachulla E, Hatron P, Launay D, Dubucquoi S. Prevalence of Anti-RNA Polymerase III Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cohort and a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:407-17.
- [9] Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum* 2010;62:2787–95.
- [10] Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, Boin F, Fava A, Thoburn C, Kinde I, Jiao Y, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Rosen A. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2013;343:152–7.
- [11] Pedersen JV, Jensen S, Krarup-Hansen A, Riis L. Scleroderma induced by paclitaxel. *Acta Oncol* 2010;49:866-8.

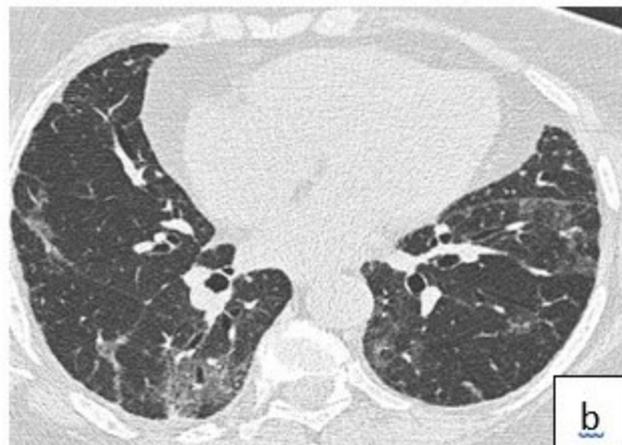
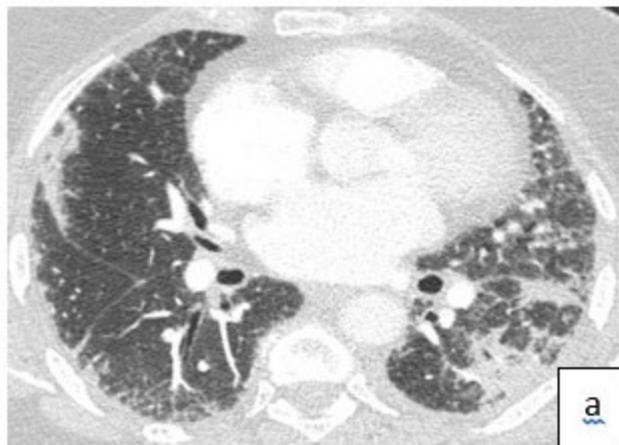
Légende des figures

Figure 1 :

- a) Présentation scanographique initiale : opacités en verre dépoli et alvéolaires bilatérales, et réticulations sous-pleurales prédominant aux bases en faveur d'une Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique avec composante de Pneumopathie Organisée (PINS/PO)
- b) Disparition des images de pneumopathie organisée sous corticoïdes, et persistance de verre dépoli basal
- c) d) Aggravation clinique en octobre 2018 : bandes arciformes avec respect sous-pleural, verre dépoli basal, réticulations sous-pleurales et distorsion bronchique proximale en faveur d'une Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique fibrosante.

Figure 2:

Aspect de sclérodactylie avec signes d'hypoperfusion périphérique en lien avec le phénomène de Raynaud



Oct. 2016

Nov. 2016 : après CTC



Oct. 2018 : ScS

