

Epidémiologie de la dermatomyosite et du syndrome des anti-synthétases en population

afro-caribéenne : étude préliminaire au CHU de Pointe-à-Pitre 2000-2012

Epidemiology of dermatomyositis and anti-synthetase syndrome in Afro-Caribbean

population: a preliminary study at the University Hospital of Pointe-à-Pitre 2000-2012

A.-C. Tersiguel (1), C. Longueville (1), E. Beltan (2), T. Vincent (3), B. Tressières (4),
N. Cordel* (1)

1. UF Dermatologie-Médecine interne, Centre Hospitalier Universitaire, Route de Chauvel,
BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre cedex, France

2. Laboratoire d'hématologie et Immunologie, Pôle Biologie, Centre Hospitalier
Universitaire, Route de Chauvel, BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre cedex, France

3. Département d'Immunologie, Hôpital Saint Eloi, CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin
Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France

4. Centre d'Investigation Clinique Antilles Guyane, Inserm/DGOS CIC 1424, Centre
Hospitalier Universitaire, Route de Chauvel, BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre cedex, France

* Auteur Correspondant.

Adresse e-mail : nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr (N. Cordel)

Déclaration d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

Résumé

Introduction : Dix-sept à 32% des cas de dermatomyosite (DM) et 5 à 16 % des cas de syndrome des antisynthétases (SAS) sont associés à un cancer. Les séries de patients afro-caribéens atteints de DM ou de SAS sont exceptionnellement rapportées dans la littérature. Le but de notre étude rétrospective était d'estimer la prévalence des cancers dans une série de patients guadeloupéens atteints de DM ou de SAS. L'objectif secondaire était de préciser les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la maladie chez ces patients.

Patients et méthode : Les critères d'inclusion étaient les suivants :

i) patient Afro-Caribéen ii) âge > 15 ans, iii) patient vivant en Guadeloupe, iv) réalisation d'un bilan d'extension à la recherche d'une néoplasie.

Résultats : Vingt-deux patients ont été inclus (15 atteints de DM, 7 de SAS). Un seul cancer a été diagnostiqué, avec une durée moyenne de suivi de 6 ± 4 ans sur l'ensemble de la série (prévalence de 6,7% IC 95% [1,7;31,9]). Parmi les 15 patients atteints de DM (sex ratio H/F=1/4 ; âge moyen 45 ± 14 ans), 6 (40%) avaient une connectivité associée.

Conclusion : Notre étude suggère une faible association entre DM et cancer chez les patients afro-caribéens. Ces résultats s'expliquent principalement par les caractéristiques de la maladie chez ces patients (sexe féminin, jeune âge, connectivité associée) et la faible prévalence, aux Antilles, des cancers classiquement associés aux DM.

Mots-clés : dermatomyosite, syndrome des antisynthétases, cancer, Antilles, Afro-Caribéen

Summary

Introduction: The association between dermatomyositis (DM) and cancer is described in 17-32 % of cases. The link between Antisynthetase syndrome (SAS) and cancers has been reported in 5-16 % of cases. Studies with Afro-Caribbean patients with DM or SAS are exceptionally reported in the literature . The aim of this retrospective study was to estimate the prevalence of cancers in a series of patients with DM/ SAS , at the University Hospital of Pointe-à- Pitre, between 01/01/2000 and 31/12 / 2012. The secondary objective was to review the clinical features , biological features and disease course of DM/SAS in these patients.

Patients and Methods: Inclusion criteria were:i) patient Afro - Caribbean ii) age > 15 years , iii)patient living in Guadeloupe , iiiii) a malignancy screening.

Results: Twenty-two patients were included (n = 15 DM ; SAS n = 7). One cancer was diagnosed at a mean follow-up of 6 ± 4 years (prevalence 6.7% , 95% CI [1.7 , 31.9]) .

Among the 15 patients with DM (sex ratio F / H: 4 , mean age 45 ± 14 years), 6 patients (40 %) had associated connective tissue disease .

Conclusion: Our study suggests a low association between DM and cancer in Afro-Caribbean patients. These results can be explained by the disease's features in this patients (ie : female gender, young age at onset, associated connective tissue disease) and low prevalence of cancers typically associated with DM in the Caribbean.

Keywords: dermatomyositis, anti synthetase syndrome , cancer, Caribbean, Afro - Caribbean

La dermatomyosite (DM) est une myopathie inflammatoire primitive associant une inflammation des muscles striés proximaux et une atteinte cutanée caractéristique (érythème lilacé des paupières, érythème flagellé, papules de Gottron, signe du châte...)(1). Chez l'adulte, selon les grandes séries récemment publiées, 17 à 32% des cas de DM sont associés à un cancer(2–4). La plupart des cancers sont détectés au cours de la première année suivant le diagnostic de DM, suggérant dans certains cas un authentique phénomène paranéoplasique. Le syndrome des antisynthétases (SAS), considéré comme une variante de la DM, peut lui aussi être associé à des cancers (5–8).

Les cancers les plus représentés au cours de la DM varient selon les ethnies, de même que la présentation de la DM elle-même [9]. Dans les séries asiatiques de Hu et de Teo et al., le cancer du nasopharynx est le plus commun [10,11]. L'étude scandinave de Hill et al., reflétant le spectre occidental des cancers associés aux DM, comporte surtout des cancers ovariens, pulmonaires, gastriques, colo-rectaux et des lymphomes non hodgkiniens [4]. Les séries de patients noirs africains, afro-américains ou afro-caribéens sont exceptionnellement rapportées dans la littérature [12,13].

L'objectif principal de notre étude était d'estimer la prévalence des cancers dans la population antillaise atteinte de DM ou de SAS suivie au centre hospitalier universitaire de Pointe-à-Pitre. L'objectif secondaire était de préciser les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives de la maladie chez ces patients noirs afro-caribéens.

Patients et Méthodes

Entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2012, les patients ont été identifiés rétrospectivement en utilisant les données du département d'information médicale du centre hospitalier universitaire (CHU) de Pointe-à-Pitre et les fichiers informatisés des praticiens

hospitaliers référents (neurologues, pneumologues, rhumatologues, internistes, dermatologues).

Le diagnostic de dermatomyosite était établi selon les critères de Bohan et Peter (présence de 3 des critères suivants associée à des manifestations cutanées caractéristiques : i) déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne, ii) élévation du taux sérique des enzymes musculaires, iii) triade caractéristique à l'électromyogramme (EMG) : potentiel moteur court et polyphasique, fibrillation et décharge répétée à haute fréquence, iv) biopsie musculaire d'un muscle proximal caractéristique avec nécrose des fibres musculaires, foyers de régénération et inflammation mononucléée [1]. Le SAS était défini par la présence d'anticorps anti-aminoacyl-ARNt-synthétase au cours d'une dermato/polymyosite associée de manière inconstante à des arthrites, des lésions cutanées à type de « mains de mécanicien » et à une atteinte pulmonaire interstitielle [1]. Le caractère paranéoplasique était retenu si le cancer survenait dans les trois ans suivant le diagnostic de la DM/SAS, et si cette dernière suivait une évolution parallèle à celle du cancer [14-16].

Etaient inclus les patients atteints de DM/SAS qui répondaient aux critères suivants: i) patient Afro-Caribéen ; ii) âge > 15ans ; iii) patient vivant en Guadeloupe durant la période de l'étude ; iv) réalisation d'un bilan d'extension à la recherche d'une néoplasie comportant un examen clinique complet et un examen tomodensitométrique (TDM) thoraco-abdomino-pelvien. Le bilan était complété, pour les femmes, par une mammographie et une consultation gynécologique [17,18]. Les patients dont les dossiers étaient introuvables ou incomplets étaient exclus. A la date de point du 31 décembre 2013, des nouvelles de tous les patients inclus ont été prises par téléphone (n=6) ou en consultation (n=16).

Les données démographiques, épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir d'un formulaire de saisie élaboré sous le logiciel Epi-Info V3.5.3. Les caractéristiques de la population ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écart-type

pour les variables quantitatives, et d'effectifs et de fréquences pour les variables qualitatives.

L'ensemble de ces analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SPSS V17.0.

Résultats

Durant la période du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2012, 62 patients atteints de DM ou de SAS ont été identifiés. Vingt-deux patients ont pu être inclus : 15 cas de DM et 7 de SAS. Quarante cas ont été exclus pour les raisons suivantes : diagnostic ne correspondant pas à celui de DM ou de SAS (n=23), dossier introuvable (n=11), ascendance européenne et non afro-caribéenne (n=2), âge < 15 ans (DM juvénile, n=4). A la date de point, un seul cancer était diagnostiqué, avec une durée moyenne de suivi de 6 ± 4 ans pour l'ensemble de la cohorte (prévalence 6,7%, IC95% [1,7;31,9]). Il s'agissait d'un cholangiocarcinome de découverte simultanée à une DM. Les données cliniques et biologiques des patients de la série sont résumées dans les tableaux 1 et 2.

Parmi les 15 patients atteints de DM, il y avait 12 femmes et 3 hommes. L'âge moyen au diagnostic était de 45 ans \pm 14 ans. Treize patients (86%) avaient des manifestations cutanées spécifiques. Douze (80%) présentaient un déficit musculaire et tous avaient un taux d'enzymes musculaires élevé. L'EMG de 8 patients (53%) objectivait un syndrome myogène et la biopsie musculaire confirmait l'atteinte chez 12 patients (80%). Une pathologie auto-immune était associée chez 6 patients (40%) : sclérodermie systémique (n=3), lupus systémique (n=2), syndrome de SHARP (n=1). Un dosage de l'anticorps anti-p155, fréquemment associé aux DM paranéoplasiques, a pu être réalisé chez 5 patients. Il était négatif dans tous les cas, y compris dans le seul cas de DM associée à un cancer. Neuf patients (60%) ont reçu plusieurs lignes de traitement immunosuppresseur pour le contrôle de leur maladie. A la date de point, deux patients étaient décédés : le premier, huit mois après le

diagnostic de DM, du cholangiocarcinome associé à la DM ; le second, huit ans après le diagnostic de DM, d'une embolie pulmonaire.

Parmi les 7 malades atteints de SAS (sex ratio H/F : 1/6 ; âge moyen au diagnostic : 40 ± 4 ans), aucun cancer n'a été diagnostiqué avec un recul moyen de 6 ± 2 ans. Les manifestations cliniques du SAS comportaient une atteinte respiratoire avec pneumopathie interstitielle dans tous les cas, un déficit musculaire chez 4 patients (57%) et une atteinte cutanée à type de « mains de mécaniciens » chez un seul. Sur le plan immunologique, 3 patients (42%) avaient des anticorps anti-Jo1 et 5 (71%) des anticorps anti-PL12 (une patiente avait les deux types d'anticorps). Sur le plan thérapeutique, 5 patients (71%) ont reçu plusieurs lignes de traitement immunosuppresseur. A la date de point, un patient était décédé d'une insuffisance respiratoire restrictive sévère sept ans après le diagnostic de SAS.

Discussion

Cette étude représente une des rares séries de DM chez des patients noirs afro-caribéens. Bien que de petite taille, notre échantillon reflète, par son âge moyen peu élevé, une caractéristique démographique essentielle de la population des Antilles Françaises.

En accord avec l'étude portoricaine publiée en 2005 (prévalence des cancers 2/31, soit 6%), nos résultats suggèrent une prévalence faible des cancers chez les patients afro-caribéens atteints de DM en Guadeloupe (6,7% IC95 [1,7;31,9]) [13].

Plusieurs explications sont directement liées aux caractéristiques épidémiologiques de la DM chez les patients guadeloupéens. En effet, l'âge moyen peu élevé, la surreprésentation féminine et l'association fréquente à une connectivite qui caractérisent notre série de patients sont des facteurs établis de moindre risque de cancers [3,19]. D'autre part, les facteurs dermatologiques prédictifs de l'association à un cancer régulièrement décrits dans la

littérature, tels que le signe du châte (fig. 1), le prurit, les nécroses cutanées, l'existence d'une vascularite leucocytoclasique, étaient absents dans notre cohorte [18,20,21].

D'autres éléments d'explication sont liés aux particularités des cancers prévalents aux Antilles françaises. D'après les données disponibles des registres, les cancers pulmonaires et digestifs, classiquement associés aux DM, sont faiblement représentés en Guadeloupe [22]. D'autre part, une étude récente montre que les cancers gynécologiques (sein, ovaire, corps de l'utérus) ont une incidence plus faible aux Antilles françaises qu'en France métropolitaine [23]. Cette différence de prévalence est principalement liée aux caractéristiques démographiques et culturelles de la population antillaise. En effet, en Guadeloupe et en Martinique, les facteurs de risque de cancer liés à la vie reproductive (âge très jeune de la première grossesse, parité plus élevée), à l'alimentation (plus riche en poisson et en fruits) et au mode de vie (consommation de tabac faible aux Antilles) sont moindres [23].

Les limites de notre étude résident principalement dans son caractère rétrospectif et dans le nombre de patients non inclus en raison de dossiers incomplets ou non retrouvés. En revanche, la faible prévalence des cancers de notre cohorte ne peut être attribuée au manque d'exhaustivité du bilan d'extension réalisé chez les patients. Actuellement, la nature des examens paracliniques à réaliser chez un patient atteint de DM ne fait l'objet d'aucun consensus [17]. La faible prévalence des cancers dans notre série n'est pas non plus attribuable au choix des critères de Bohan et Peter comme critères d'inclusion. En effet, cette classification, quoique ancienne (1975), reste particulièrement adaptée aux études rétrospectives en raison de sa simplicité et de sa reproductivité. De plus, malgré ses inconvénients (notamment l'exclusion des dermatomyosites amyopathiques associées théoriquement au même risque de cancer), l'analyse des données de la littérature montre que les études basées sur la classification histologique (ENC-European neuromuscular center)

retrouvent la même fréquence de DM paranéoplasique que les études utilisant les critères de Bohan et Peter [20,24,25].

Dans la littérature, l'association d'un SAS et d'une néoplasie est peu décrite. Le SAS avait été considéré initialement par certains comme associé à un faible risque de cancer, mais des travaux plus récents ont infirmé cette notion [5-8]. Deux études multicentriques, portant respectivement sur 95 et 89 patients, ont trouvé des cancers chez respectivement 18,3 et 10,1% d'entre eux(8). Ces cancers étaient par ordre décroissant : gynécologiques, digestifs et pulmonaires. Dans notre étude, aucun cancer n'a été diagnostiqué chez les patients atteints de SAS.

Conclusion

Notre étude constitue une des rares séries de patients noirs afro-caribéens atteints de DM/SAS. Elle met en évidence plusieurs particularités de la maladie chez ces patients : âge moyen jeune, association fréquente à une connectivite. Nos résultats suggèrent une association faible de la DM aux cancers chez les patients antillais de Guadeloupe, comme précédemment rapporté dans une étude portoricaine. Ils confortent les observations des cliniciens référents pour cette pathologie aux Antilles françaises. Toutefois, le caractère préliminaire de nos résultats, directement lié à la petite taille de notre série, appelle la réalisation d'une étude de plus grande envergure pour confirmation. Une étude rétrospective multicentrique regroupant plusieurs îles de la Caraïbes doit prochainement être mise en œuvre dans ce but.

Références

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 13 févr 1975;292(7):344- 347.
2. Stockton D, Doherty VR, Brewster DH. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 6 juill 2001;85(1):41- 45.
3. Neri R, Simone B, Iacopetti V, Iacopetti G, Pepe P, d' Ascanio A, et al. Cancer-associated myositis: a 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int*. 10 déc 2013;
4. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 13 janv 2001;357(9250):96- 100.
5. Legault D, McDermott J, Crous-Tsanaclis AM, Boire G. Cancer-associated myositis in the presence of anti-Jo1 autoantibodies and the antisynthetase syndrome. *J Rheumatol*. janv 2008;35(1):169- 171.
6. Rozelle A, Trieu S, Chung L. Malignancy in the setting of the anti-synthetase syndrome. *J Clin Rheumatol*. oct 2008;14(5):285- 288.
7. Watkins J, Farzaneh-Far R, Tahir H, Wykes F, Studdy PR, Beynon HLC. Jo-1 syndrome with associated poorly differentiated adenocarcinoma. *Rheumatology (Oxford)*. mars 2004;43(3):389- 390.
8. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. août 2012;11(10):739- 745.
9. O'Hanlon TP, Rider LG, Mamyrova G, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, et al. HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum*. nov 2006;54(11):3670- 3681.
10. Hu WJ, Chen DL, Min HQ. Study of 45 cases of nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Am J Clin Oncol*. févr 1996;19(1):35- 38.
11. Teo P, Tai TH, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. févr 1989;16(2):471- 474.
12. Diallo M, Fall AK, Diallo I, Diédhiou I, Ba PS, Diagne M, et al. [Dermatomyositis and polymyositis: 21 cases in Senegal]. *Med Trop (Mars)*. avr 2010;70(2):166- 168.
13. Ríos G. Retrospective review of the clinical manifestations and outcomes in Puerto Ricans with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol*. juin 2005;11(3):153- 156.
14. Travassos AR, Borges-Costa J, Filipe P, Marques MS. Malignancy associated with dermatomyositis - a retrospective single-center study with 33 patients. *Acta Reumatol Port*. juin 2013;38(2):92- 97.
15. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis*. oct 2007;66(10):1345- 1349.
16. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 2005;84(4):231- 249.
17. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol*. juill 2002;138(7):969- 971.

18. Sparsa A, Liozon E, Herrmann F, Ly K, Lebrun V, Soria P, et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. *Arch Dermatol.* juill 2002;138(7):885- 890.
19. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol.* avr 2001;144(4):825- 831.
20. Limaye V, Luke C, Tucker G, Hill C, Lester S, Blumbergs P, et al. The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Int.* avr 2013;33(4):965- 971.
21. Fardet L, Dupuy A, Gain M, Kettaneh A, Chérin P, Bachelez H, et al. Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* mars 2009;88(2):91- 97.
22. Cadelis G, Kaddah S, Bhakkan B, Quellery M, Deloumeaux J. [Epidemiology and incidence of primary lung cancer in a region with low tobacco consumption: Guadeloupe (French West Indies). Data from the cancer registry 2008-2009]. *Rev Mal Respir.* sept 2013;30(7):537- 548.
23. Kadhel P, Janky E, Multigner L. [Incidence and mortality of gynaecological cancers in Guadeloupe (French West Indies)]. *Bull Cancer.* févr 2009;96(2):157- 164.
24. Chérin P, Marie I. [New diagnostic criteria and measuring outcome in polymyositis and dermatomyositis]. *Rev Med Interne.* mai 2005;26(5):361- 367.
25. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 19 juin 2001;134(12):1087- 1095.

Tableau 1 : Manifestations cliniques présentes chez les patients atteints de DM et SAS

| Manifestations cliniques | DM (n=15) | % (n/15) | SAS (n=7) |
|--|----------------------|---------------------|----------------------|
| Lésions cutanées spécifiques | 13 | 86 | 5 |
| Erythème des paupières | 7 | 46 | 3 |
| Papules de Gottron | 5 | 33 | 1 |
| Erythème flagellé | 1 | 6 | 0 |
| Atteinte muqueuse | 1 | 6 | 0 |
| Lésions vasculaires (signe de la manucure, syndrome de Raynaud...) | 13 | 86 | 2 |
| "mains de mécanicien" | 0 | 0 | 1 |
| Arthralgies | 3 | 20 | 2 |
| Prurit | 4 | 26 | 0 |
| Photosensibilité | 2 | 13 | 0 |
| Symptômes musculaires | 14 | 93 | 5 |
| Atteinte pulmonaire | 6 | 40 | 6 |
| Altération de la DLCO (Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone) | 3 | 20 | 6 |
| Atteinte cardiaque | 2 | 13 | 3 |
| Péricardite | 1 | 6 | 0 |
| Myocardite | 1 | 6 | 0 |
| Atteinte digestive | 3 | 20 | 0 |
| Altération de l'état général | 15 | 100 | 7 |

Tableau 2 : Manifestations biologiques présentes chez les patients atteints de DM et de SAS

| Anomalies biologiques | DM (n=15) | % (n/15) | SAS (n=7) |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
| Augmentation des CPK | 15 | 100 | 6 |
| Augmentation des LDH | 10 | 66 | 4 |
| Augmentation des ALAT | 9 | 60 | 1 |
| Augmentation des ASAT | 9 | 60 | 1 |
| Augmentation de la VS | 9 | 60 | 4 |
| Anticorps anti-nucléaires positifs | 12 | 80 | 3 |
| Consommation du complément C3 et C4 | 3 | 20 | 0 |
| Protéinurie | 3 | 20 | 0 |

CPK : créatine phosphokinase , LDH :Lactate deshydrogénase, ALAT : alanine

aminotransférase, ASAT : aspartate aminotransférase, VS : vitesse de sédimentation.

Légende de la figure

Fig 1. « Signe du châte » chez une patiente afro caribéenne (atteinte du haut du tronc et des épaules).