

## DERMATOMYOSITE À ANTICORPS ANTI-TIF1GAMMA SOUS INHIBITEUR DU CHECKPOINT IMMUNOLOGIQUE : À PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.

S. DUTEURTRE (1), B. LIEVIN (1), V. SIBAUD (2), J. DION (1), A. PASTISSIER (1), P. COUGOUL (1), K. DELAVIGNE (1), O. RAUZY (1), T. COMONT (1), V. RIVET (1).

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne Immunopathologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, CHU de Toulouse, France

<sup>2</sup> Dermatologie, Service d'Oncologie Médicale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, CHU de Toulouse, France

### Introduction.

L'avènement des immunothérapies anticancéreuses bloquant les points de contrôle immunologique PD(L)-1 ou CTLA-4 est à l'origine d'effets indésirables immunologiques, notamment cutanés, souvent modérés, mais qui peuvent se manifester sous la forme de véritables dermatomyosites (1). Les dermatomyosites sont fortement liées au cancer, en particulier chez les patients présentant une positivité des anticorps anti-TIF1gamma, témoignant d'une réponse immunitaire anti-tumorale (2). Nous rapportons ici le cas d'une patiente présentant une dermatomyosite avec anticorps anti-TIF1gamma survenue au décours d'un traitement par anti-PD-1.

### Observation.

Une patiente de 57 ans est traitée par Pembrolizumab pour un adénocarcinome bronchique métastatique, associé à de la chimiothérapie. Lors de la 8<sup>ème</sup> cure, apparaissent des lésions érythémato-papuleuses des doigts. Deux mois plus tard, elle est hospitalisée suite à l'extension des lésions cutanées au visage, au tronc, et aux quatre membres (Fig. 2) associées à des œdèmes inflammatoires, des myalgies des ceintures et une dyspnée d'effort. L'examen clinique retrouve un déficit bilatéral des psoas et des deltoïdes, des troubles de déglutition et un syndrome myogène est confirmé à l'EMG. La biologie révèle une rhabdomyolyse (CPK 1492 UI/L, N<200), une élévation des troponines et une positivité des anti-TIF1gamma. La biopsie cutanée met en évidence des nécroses kératinocytaires et un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire du derme avec importante imbibition mucineuse, en faveur d'une dermatomyosite. Une IRM myocardique élimine une atteinte cardiaque spécifique, des EFR retrouvent un syndrome obstructif secondaire à une intoxication tabagique. Un scanner TAP confirme la stabilité des principales cibles néoplasiques.

L'immunothérapie est suspendue. Une corticothérapie systémique à 1 mg/kg est débutée avec une première perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (2g/kg) compte tenu des troubles de déglutition. L'évolution est ensuite favorable avec amélioration des œdèmes, des myalgies, disparition des troubles de déglutition et normalisation des paramètres biologiques.

Table 1. Principales caractéristiques des cas de la littérature

	5 cas (n)	Notre cas clinique
Sex ratio (F/M)	2/3	F
Age médian	74 ans (66-83)	57 ans
Histologie	Bronchique (2) Rénal (1) Mélanome (1) Hépatocellulaire (1)	Bronchique
Immunothérapie	Pembrolizumab (3) Durvalumab (1) Ipilimumab (1)	Pembrolizumab
Délai d'apparition	2 cycles (1 - 6)	8 cycles
Atteinte cutanée	Typique avec biopsie évocatrice (4)	Typique (dépôts mucine, infiltrat lymphocytaire)
Atteinte musculaire CPK (UI/L)	Myalgie (2) Dysphagie (2) Déficit musculaire (3) Élevées > 700 (4)	Myalgies et dysphagie Élevées à 1492
Traitement	CTC (5) IgIV (3)	CTC et IgIV
Evolution de la dermatomyosite	Favorable (4) Décès sur myasthénie (1)	

Fig. 1 Chronologie des principaux événements

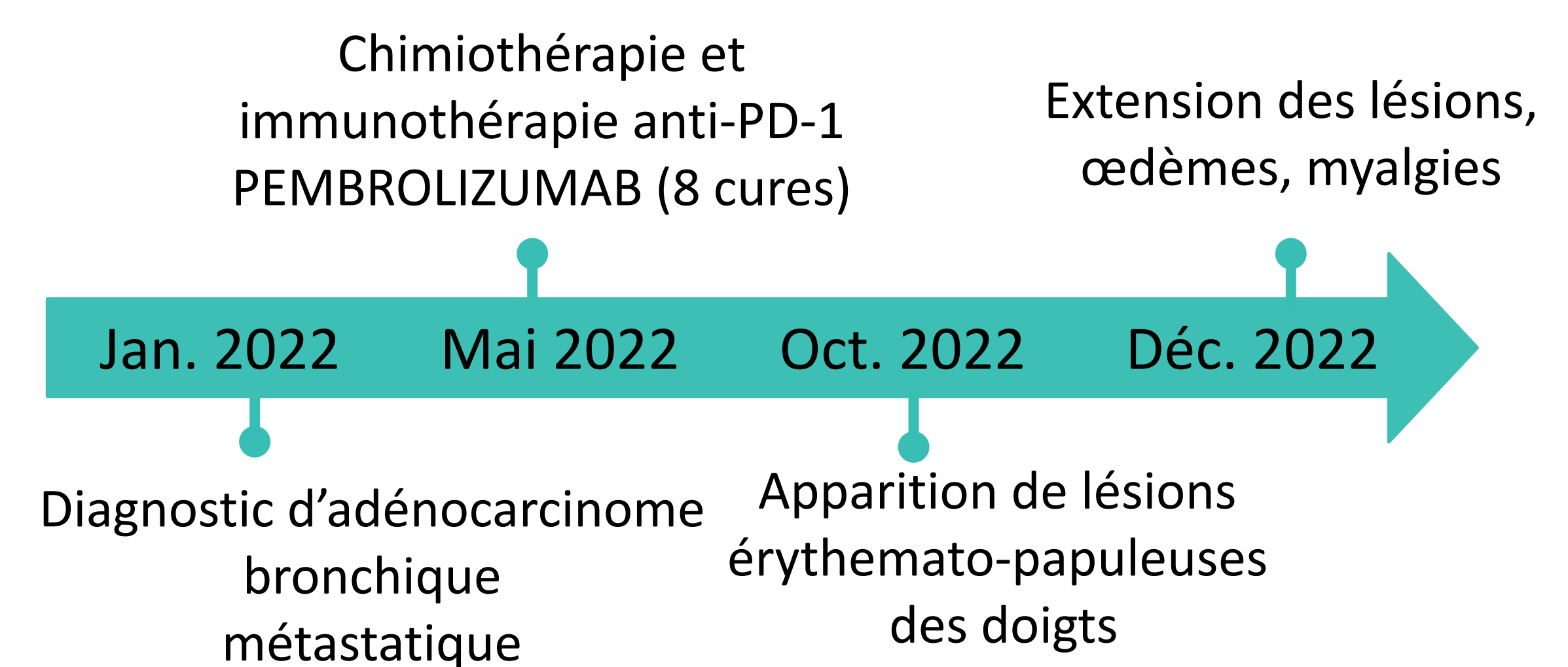


Fig. 2 Lésions cutanées de la patiente

Érythème flagellé du dos (A), érythème des paupières (B), papules de Gottron (C), lésions érythémato-papuleuses du bras droit (D), du tronc et des membres inférieurs (E).



### Discussion.

Les dermatomyosites avec positivité des anticorps anti-TIF1gamma induites par un inhibiteur du checkpoint immunologique (ICIs) sont rares. Nous avons retrouvé 5 autres cas rapportés dans la littérature (Table 1). Le délai d'apparition est précoce (médiane : 2,6 cycles), contrairement à notre cas où la survenue semblait plus tardive. La présentation clinico-biologique est similaire aux dermatomyosites hors ICIs. Du fait de la positivité des anti-TIF1gamma, il est difficile de déterminer si la survenue d'une dermatomyosite est d'origine paranéoplasique ou en lien avec l'ICI et la question de la poursuite de l'immunothérapie est difficile (3). La chronologie, l'amélioration à la suspension de l'immunothérapie et la stabilité du cancer semblent en faveur d'une toxicité immuno-induite. Il est toutefois probable qu'en cas de positivité des anti-TIF1gamma, il existe une dermatomyosite paranéoplasique latente et que l'ICI agisse comme un élément déclencheur, rendant sa poursuite difficile, notamment en cas de survenue de signes de gravité cliniques.

**Conclusion.** Les dermatomyosites avec anti-TIF1gamma sous ICIs sont rares mais parfois sévères. L'implication de l'immunothérapie dans leur survenue est discutable rendant la question de la poursuite du traitement difficile.

### Références.

- Sibaoud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. « Toxicités dermatologiques des inhibiteurs de checkpoint immunologiques ». Ann Dermatol Venerol 2018.
- De Vooght J, Vulsteke JB, De Haes P, Bossuyt X, Lories R, De Langhe E. « Anti-TIF1-γ Autoantibodies: Warning Lights of a Tumour Autoantigen ». Rheumatology 2020.
- Kadota H, Gono T, Shirai Y, Okazaki Y, Takeno M, Kuwana M. « Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myositis: A Case Report and Literature Review ». Curr Rheumatol Rep 2019.