



Evaluation des facteurs et stratification du risque des cancers associée aux myopathies inflammatoires idiopathiques à Dakar

Evaluation of Risk Factors and Stratification of Cancer Associated with Idiopathic Inflammatory Myopathies in Dakar

Mouhamed Dieng, Paola Hemble, Biram Codou Fall, Michel Assane Ndour, Mouhamed Almakhy Niang, Omar boun Khatab Diouf, Matar Ndiaye, Khadim Mbow, Noursadine Mournou Tarsa, Aicha Fall Ewbeck, Boundia Djiba, Demba diedhiou, Anna Sarr, Souhaïbou Ndongo, Maimouna Ndour Mbaye

Auteur principal : Dr Mouhamed DIENG / Tel : 772762836 / E-mail : docmdieng@gmail.com

Résumé

Introduction : Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) constituent un groupe hétérogène de maladies auto-immunes rares et complexes, touchant principalement le muscle strié. Elles peuvent parfois s'accompagner de manifestations extra-musculaires, auto-immunes ou d'un cancer. Le terme « cancer associé aux myosites » désigne tout cancer survenant typiquement dans les trois années suivant le diagnostic de myosite. L'International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy Associated Cancer Screening (IMACS, décembre 2023) a identifié des facteurs de risque épidémiologiques, cliniques et immunologiques liés à la survenue de cancers et a proposé une stratégie de dépistage précoce adaptée pour ces patients.

Patients et méthodes : il s'agissait d'une étude rétrospective et descriptive incluant tous les patients suivis pour MII dont le diagnostic satisfaisait aux critères ACR EULAR 2017 ayant obligatoirement fait des anticorps spécifiques de myosites dans le service de Médecine interne de 4 hôpitaux de catégorie 3 de Dakar.

Résultats : cinquante patients ont été inclus dont 15 hommes et 35 femmes (sex-ratio H/F: 0,5). L'âge moyen des patients était de 39,5±14 ans. L'atteinte musculaire était observée chez trente-sept patients. Trente-huit % des patients présentaient un risque élevé des cancers, 34 % avaient un risque intermédiaire et 28% un faible risque. Les facteurs de haut risque de cancer retrouvaient principalement la DM (%), les anticorps anti NXP2(%) et anti-TIF 1 gamma (%), la dysphagie (%). Parmi les facteurs de risque intermédiaire, un tiers (%) de notre population était de sexe masculin. Les facteurs de faible risque retrouvaient la pneumopathie interstitielle diffuse, arthropathie inflammatoire, phénomène de Raynaud dans respectivement 28%, 80% et 14%.

Conclusion : Notre étude montre une forte association entre myosite et cancer. La recherche systématique des facteurs de risque et un dépistage personnalisé, tenant compte du sous-groupe clinico-pathologique, de l'âge et du sexe, sont recommandés.

Mots clés : myopathie inflammatoires idiopathiques, facteurs de risques, cancers, stratification, stratégies, Dakar.

Summary

Introduction: idiopathic inflammatory myopathies are a heterogeneous group of rare and complex autoimmune diseases that mainly affect the striated muscle, and which can sometimes be associated with extra muscular manifestations, autoimmune manifestations or cancer. The term myositis-associated cancer has been defined as any cancer that typically develops within 3 years of the diagnosis of myositis. The International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy Associated Cancer Screening in December 2023 recognized epidemiological, clinical and immunological risk factors associated with the occurrence of cancer and implemented a follow-up strategy for early cancer screening.

Patients and methods: this was a retrospective and descriptive study including all patients followed for IIM whose diagnosis met the ACR EULAR 2017 criteria who had mandatory myositis-specific antibodies in the Internal Medicine department of 4 category 3 hospitals in Dakar.

Results: Fifty patients were included, including 15 men and 35 women (sex ratio M/F: 0.5). The mean age of patients was 39.5±14 years. Muscle damage was observed in thirty-seven patients. Thirty eight percent of patients were at high risk of cancer, 34 percent were at intermediate risk, and 28 percent were at low risk. The high-risk factors for cancer were mainly DM (%), anti-NXP2 (%) and anti-TIF 1 gamma (%) antibodies, dysphagia (%). Among the intermediate risk factors, one-third (%) of our population was male. Low-risk factors included diffuse interstitial lung disease, inflammatory arthropathy and Raynaud's phenomenon in 28%, 80% and 14% respectively.

Conclusion: Our study highlights a strong association between myositis and cancer. Systematic assessment of risk factors and personalized screening, based on the clinico-pathological subtype, age, and sex, are recommended.

Key words: idiopathic inflammatory myopathy, risk factors, cancers, stratification, strategies, Dakar



Introduction

Les myopathies inflammatoires idiopathiques, ou myosites, constituent un groupe hétérogène de maladies auto-immunes rares et complexes, caractérisées par une atteinte musculaire progressive [1].

Elles regroupent un ensemble d'atteintes musculaires acquises, résultant d'une dysrégulation du système immunitaire, et peuvent être associées à des manifestations extra-musculaires, à d'autres maladies auto-immunes, ou encore à un cancer [2]. Avant l'avènement de la corticothérapie, les myosites étaient des affections potentiellement graves, avec un taux de mortalité avoisinant 50% [2, 3]. L'amélioration des stratégies thérapeutiques a permis un net progrès du pronostic au fil des années [3, 4, 5]. Néanmoins, parmi les causes de décès, le cancer demeure la principale (25%), suivi des pneumopathies d'inhalation (10%), des atteintes cardiaques et des connectivites [6-10].

L'association entre myopathie et cancer est bien documentée dans la littérature, essentiellement à partir d'études rétrospectives. La proportion de cancers rapportée varie entre 12 et 25% dans les plus grandes cohortes [11, 12]. Cette entité a été désignée sous le terme de « myosite associée au cancer », correspondant aux cas où un cancer survient typiquement dans les trois années suivant le diagnostic de myosite [13, 14].

En décembre 2023, les recommandations internationales pour le dépistage du cancer associé aux myopathies inflammatoires idiopathiques (IMACS) ont identifié plusieurs facteurs de risque épidémiologiques, cliniques et immunologiques [15]. Les principaux facteurs de haut risque incluent : un âge supérieur à 40 ans au début de la maladie, le sexe masculin [13, 16], la présence d'une dysphagie, une myosite à début aigu et réfractaire, une nécrose cutanée [13, 17], une vascularite à l'histologie [14, 18], la dermatomyosite (DM), ainsi que la présence des anticorps anti-TIF1 γ [19, 20] et anti-NXP2 [20-21].

À l'inverse, certains éléments sont associés à un risque plus faible de cancer : l'atteinte pulmonaire de type pneumopathie interstitielle diffuse (PID) [22, 23, 24], les arthropathies inflammatoires [21, 22], le phénomène de Raynaud [23], le syndrome des antisynthétases et la présence d'autres auto-anticorps associés aux myosites.

Plusieurs études ont évalué la survenue de cancers au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII). Toutefois, aucune donnée locale n'a, à ce jour, analysé la distribution des facteurs prédictifs de survenue de cancer dans notre contexte d'exercice.

C'est dans cette perspective que nous avons entrepris une étude dans ce sens.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et multicentrique menée au service de Médecine interne de 4 hôpitaux de catégorie 3 de Dakar sur la période allant de janvier 2019 à décembre 2023. Etaient inclus dans notre étude tous patients suivis pour myopathie inflammatoire idiopathiques dont le diagnostic satisfaisait aux critères ACR EULAR 2017 ayant fait obligatoirement une recherche d'anticorps spécifique des myosites. Les patients ayant un cancer au moment du diagnostic étaient exclus.

Les patients étaient répertoriés via les registres d'hospitalisation et de consultation. Le recueil des données relatives aux différents aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, était fait grâce à une fiche d'enquête pré établie. Les données ont été collectées à l'aide des logiciels Kobbocollect puis transféré sur Microsoft Excel 2021 pour le nettoyage de la base des données avant d'être analysées à l'aide du logiciel sphinx. Les analyses étaient d'ordre descriptif.

Résultats

Nous avons inclus 50 patients répondant aux critères d'inclusion. La population étudiée comptait 35 femmes et 15 hommes, soit un sex-ratio H/F de 0,5. L'âge moyen au diagnostic était de $39,4 \pm 14,4$ ans. Les patients provenaient de quatre services de médecine interne, dont principalement l'Hôpital Dalal Jamm (40%) et l'Hôpital Militaire de Ouakam (28%). Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de $8,78 \pm 7,02$ mois. Une altération de l'état général était observée chez 21 patients (42%), et la fièvre chez 2 patients (4%). Sur le plan clinique, 37 patients (74%) présentaient une atteinte musculaire à l'admission, tandis que 40 patients (80%) avaient une atteinte articulaire. Les autres manifestations cliniques sont résumées dans la (Figure 1).

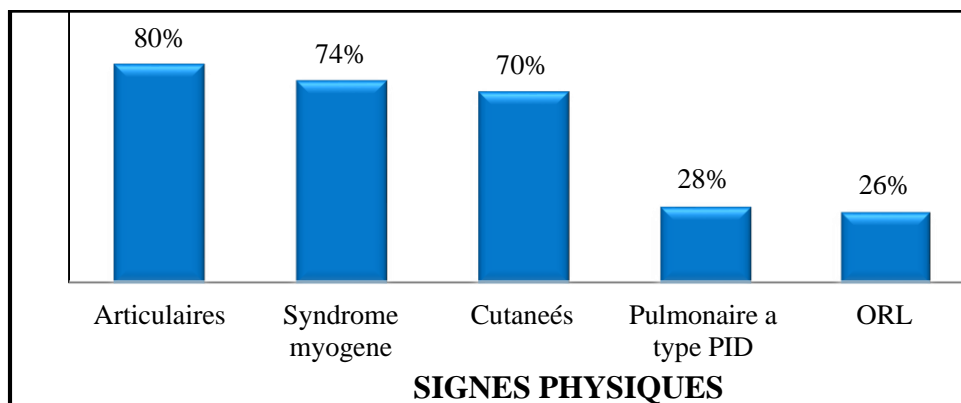


Figure 1 : répartition des signes cliniques à l'admission

- Les manifestations musculaires étaient présentes chez 37 patients (74%), dominées par un syndrome myogène. L'atteinte musculaire proximale était la plus fréquente, rapportée chez 14 patients (10,29%). Une atrophie musculaire n'a été notée que chez un seul patient.
- Concernant les manifestations extra-musculaires, l'atteinte articulaire était retrouvée chez 40 patients (80%), dominée par des polyarthralgies inflammatoires. Les atteintes dermatologiques étaient rapportées chez 35 patients (70%), dominées par l'érythème lilacé (30%, soit 20 cas).

Sur le plan paraclinique, la créatine phosphokinase (CK) avait une valeur moyenne de 10 300 U/L, une valeur médiane de 1260 U/L, avec des extrêmes allant de 40,0 U/L à 322 000 U/L. L'électromyogramme (EMG) a été réalisé chez 29 patients (58%), mettant en évidence un syndrome myogène. Le test immunologique par dot myosite a

été effectué chez 48 patients (96%), dont 45 (93,7%) étaient positifs.

La biopsie musculaire a été réalisée chez deux patients. Le premier présentait une myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) avec anticorps anti-SRP négatifs, et le second une dermatomyosite sine dermatitis. L'histologie montrait, dans le premier cas, un profil compatible avec une MNAI, et dans le second cas une atrophie, une nécrose, une régénération associée à une fibrose endomysiale inégale, ainsi qu'une inflammation chronique compatible avec une dermatomyosite.

Les facteurs de risque de cancer associés aux myosites identifiés dans notre série étaient les suivants :

- Facteurs épidémiologiques

L'âge supérieur à 40ans au début de la maladie (48%), le sexe masculin (30%), la pneumopathie interstitielle diffuse (28%), la dysphagie (22%), l'arthropathie inflammatoire (22%), le phénomène de Raynaud (12%) **Tableau I.**

Tableau I : Représentation des facteurs de risques épidémio- clinique de cancer

Facteurs de risques épidémio -clinique	Effectif	Pourcentage (%)
Age de début > 40 ans	24	48
Sexe masculin	15	30
PID	14	28
Dysphagie	11	22
Arthrite	11	22
Phénomène de Raynaud	6	12
Nécrose cutanée	3	6
Myosite active malgré le traitement	1	2

PID : Pneumopathie Inflammatoire diffuse

- Facteurs cliniques et lié au type de myosite : La dermatomyosite était retrouvée chez 30patients (58%), la dermatomyosite amyopathique était

présent chez 1 patient (%). Aucun cas ne rapportait des myosites nécrosante auto-immune (**Figure 2**).

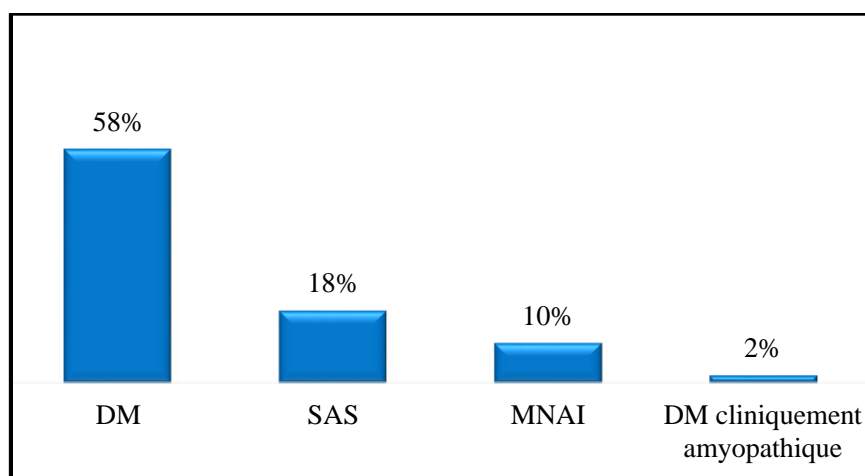


Figure 2 : Répartition Facteurs de risque selon le sous type de myosite

- Facteurs immunologiques : L'anticorps anti MAD 5 était l'anticorps le plus fréquent, rapporté chez 10 patients (10%), avaient respectivement un anticorps anti NXP2 ou un anticorps anti TIF1gamma. (Tableau II)

Tableau II : Répartition des patients selon les facteurs de risque immunologiques

Facteurs de risques liés aux auto-anticorps	Effectif	Pourcentage (%)
Anti-MDA5	9	18
Auto-anticorps associés aux myosites	8	16
Anti-JO1	8	16
Anti-NXP2	6	12
Anti-SRP	6	12
Anti-TIF 1Y	4	8
SAS à JO1 négatif	3	6
Anti-Mi2	3	6
Anti-SAE	1	2

La Stratification du risque des cancers

Dix-neuf patients (38%) était à haut risque de développer un cancer, 14 patients (28%) était à

risque faible et 17 patients (34%) avaient un risque intermédiaire (Figure 3)

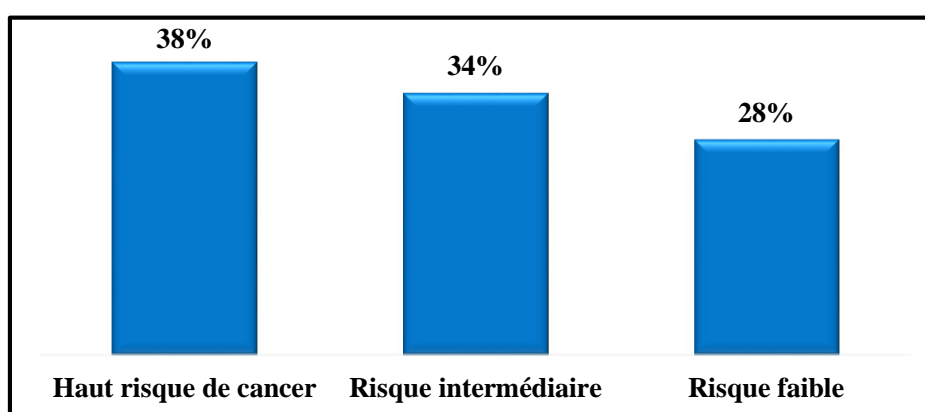


Figure 3 : Répartition des patients selon le niveau de risque

Discussion

Dans notre étude, l'âge moyen au diagnostic des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) était de $39,4 \pm 14,4$ ans (extrêmes 13-76), proche des données sud-africaines ($36,8 \pm 14,7$ ans) et britanniques ($38,5 \pm 15,0$ ans), mais plus précoce que dans les cohortes européennes et nord-américaines (45-55 ans) [4-10]. Une méta-analyse a

confirmé cette tendance en Afrique subsaharienne [10].

La prédominance féminine était nette (70%, sex-ratio H/F = 0,42), en accord avec la littérature sur les maladies auto-immunes [11]. Le délai diagnostique moyen (8,8 mois) était comparable à celui rapporté au Sénégal [11], mais inférieur aux données françaises [12].

Sur le plan biologique, la médiane des CK était de 1260 UI/L, inférieure aux données sud-africaines mais supérieure à certaines séries françaises.



L'EMG montrait un syndrome myogène dans 58% des cas, taux inférieur à celui habituellement rapporté ($\geq 79\%$) [15].

Enfin, 38% des patients présentaient un risque oncologique élevé, proportion supérieure à celle observée dans une série afro-antillaise [16], probablement en lien avec des différences épidémiologiques et cliniques [17].

Facteurs de risque identifiés

Les facteurs de risques des cancers retrouvés dans notre série étaient repartis en facteur à haut, intermédiaire ou faible risque.

Facteurs à haut risque :

- **Âge** : l'âge constitue un facteur majeur, le risque augmentant avec l'avancée en âge. Dans notre série, l'âge médian était de 39,5 ans, inférieur à celui rapporté au Royaume-Uni, en République tchèque et en Suède (51, 61 et 52 ans respectivement) [14,18].
- **Manifestations cliniques** : la dysphagie était présente chez 22% des patients et associée, dans la littérature, à un risque accru de cancer, multiplié par trois indépendamment du sous-type de myosite [19]. La nécrose cutanée, observée chez 2 patients, est également considérée comme un marqueur de gravité et de haut risque tumoral [13].
- **Sous-type de myosite** : la dermatomyosite est le phénotype le plus fréquemment associé au cancer. Une méta-analyse incluant 1078 patients a retrouvé un odds ratio de 4,4 pour le risque de cancer associé à la dermatomyosite [17].
- **Facteurs immunologiques** : les anticorps anti-TIF1- γ et anti-NXP2 sont fortement associés au risque tumoral. L'anti-TIF1- γ présente une sensibilité de 78% et une spécificité de 89% pour la dermatomyosite associée au cancer [26, 32]. L'anti-NXP2, retrouvé notamment chez les adultes avec dermatomyosite, confère également un risque accru [26, 33].

Facteurs de risque intermédiaire :

- **Sexe masculin** : bien que les MII soient plus fréquentes chez la femme, plusieurs études et méta-analyses ont montré que le sexe masculin est associé à un risque accru de cancer [23, 24].
- **Autoanticorps** : les anticorps anti-SAE1, anti-Mi2 et anti-MDA5 ont été identifiés comme associés à un risque intermédiaire.

Dans notre série, ils étaient retrouvés respectivement chez 2%, 6% et 18% des patients. Aucun patient ne présentait d'anticorps anti-HMGCR.

Facteurs de faible risque :

- Sur le plan clinique, la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse (PID, 28%), du phénomène de Raynaud (14%) et d'arthropathies inflammatoires (80%) était corrélée à un risque tumoral plus faible, conformément aux données de méta-analyses asiatiques, nord-américaines et britanniques [23, 25].
- Sur le plan immunologique, la présence d'auto-anticorps associés à la myosite (16%), en particulier l'anti-Jo1, est également reconnue comme un facteur protecteur [14, 22].

Nos résultats confirment la distribution des facteurs de risque de cancer décrits à l'échelle internationale, notamment l'âge, la dermatomyosite et les anticorps anti-TIF1- γ /NXP2 [17, 21, 22]. Toutefois, certaines différences apparaissent : la survenue plus précoce des MII dans notre série, ainsi que la forte proportion de patients jeunes et féminins, contrastent avec les cohortes européennes et nord-américaines [4-10]. Cela pourrait influencer la distribution et le poids relatif des facteurs de risque oncologique dans notre contexte africain.

Ces résultats soulignent également la nécessité d'un dépistage oncologique systématique et stratifié selon le niveau de risque, comme le recommande le consensus IMACS 2023 [15]. Chez les patients à haut risque, notamment porteurs d'anticorps anti-TIF1- γ /NXP2, présentant une dermatomyosite ou une dysphagie, un suivi rapproché et multimodal (imagerie thoraco-abdomino-pelvienne, endoscopies ciblées) apparaît justifié. À l'inverse, chez les patients à faible risque (PID, anticorps anti-Jo1, arthropathies inflammatoires), une surveillance oncologique standard peut être suffisante.

Ces données ouvrent la voie à l'élaboration de protocoles de dépistage adaptés au contexte sénégalais, tenant compte des contraintes de ressources mais aussi des particularités épidémiologiques locales.

Conclusion

Le diagnostic des myopathies inflammatoires demeure complexe, et la recherche d'un cancer au cours d'une myosite reste une question clinique et scientifique majeure. Notre étude met en évidence une association significative entre myosite et cancer. La recherche systématique des facteurs de risque



oncologique, ainsi qu'un suivi régulier et structuré, sont essentiels pour optimiser la prise en charge et détecter précocement les cancers associés et rigoureux pour un dépistage rapide et correct afin d'optimiser la prise en charge.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Meyer A, Lannes B, Goetz J, Echaniz-Laguna A, Lipsker D, Arnaud L et al. Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine*. 2018 ; 85 : 2333
2. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts).
3. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis (seconde of two parts).
4. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *The American Journal of Medicine*. 1970 ; 48: 715-723.
5. Fer F, Allenbach Y, Benveniste O. Myosites : de la classification au diagnostic. *Revmed int*. 2021 ; 42 : 392-400.
6. Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, Chou I-J, Chang H-C, Chiou M-J et al. Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population study. *British Journal of Dermatology*. 2011 ; 165 (6) : 1273-9.
7. Tran TN, Steffey A, Caspard H. FRI0447 Epidemiology of idiopathic inflammatory myopathies in england—a database analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012; 71: 465-466.
8. Yu K, See L, Kuo C, Chou I, Chou M. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A nationwide populationbased study in Taiwan. *Arthritis Care & Research*. 2013 ; 65 : 244-50.
9. O'LEARY PA, Waisman M. Dermatomyositis: A study of forty cases. *Arch Derm Syphilol*. 1940;41(6):1001–1019.
10. Benbassat J, Gefel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis. A computerassisted analysis of ninetytwo cases. *Arthritis & Rheumatism [Internet]*. 1985; 28: 24955.
11. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity*. 2006 ; 39 : 205-15.
12. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83: 35-42.
13. Airio A, Pukkala E, Isomäki H. Elevated cancer incidence in patients with dermatomyositis: a population-based study. *The Journal of rheumatology*. 1995 ; 22 : 1300-3.
14. Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L, Bao L. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *British Journal of Dermatology*. 2013 ; 169 (4): 838-47
15. Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther*. 2012 ; 14 (1) : R22.
16. Van De Vlekkert J, Hoogendijk JE, De Visser M. Long-term follow-up of 62 patients with myositis. *J Neurol*. 2014 ; 261 (5) : 992-8.
17. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet*. 2001 ; 357 (9250) : 96-100.
18. Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen M-D, Regnier S, Noguera ME, De Labarthe A et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2010 ; 162(3) : 547-53.
19. Basset-Seguín N, Roujeau JC, Gherardi R, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. *Arch Dermatol*. 1990; 126 : 633-7
20. Hunger RE, Dürr C, Brand CU. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in dermatomyositis suggests malignancy. *Dermatology*. 2001 ; 202(2) : 123-6.



21. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology*. 2007 ; 46 : 258.
22. Fiorentino D, Casciola-Rosen L. Autoantibodies to transcription intermediary factor 1 in dermatomyositis shed insight into the cancer-myositis connection. *Arthritis Rheum*. 2012 ;64(2):346-9.
23. Espada G, Cocco JA. M, Fertig N, Oddis CV. Clinical and Serologic Characterization of an Argentine Pediatric Myositis Cohort: Identification of a Novel Autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa Protein. *The Journal of Rheumatology*. 2009 ; 36 : 2547-51.
24. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *An Rheum Dis*. 2012 ; 71(5) : 710-3.
25. Prohic A. Distribution of *Malassezia* species in seborrhoeic dermatitis: correlation with patients' cellular immune status. *Mycoses*. 2010 ; 53(4) : 344-9