

Lupus et cancer

- On distingue:

- **Une prévalence accrue de certaines néoplasies au cours du LES**

- **La survenue de dermatoses paranéoplasique**
→ **sous forme de LE subaigu**

Physiopathologie

Inconnue

Plusieurs hypothèses suggérées:

➤ Pour les DPN en général:

Rôle suggéré d'une sécrétion par la tumeur de **cytokines et facteurs de croissance épidermiques**

→ EGF, TGF-alpha ⁽¹⁾

➤ Pour les dermatose auto-immunes paranéoplasiques:

- **Inflammation chronique** → promoteur du processus néoplasique
- **Déficit immunitaire humoral et cellulaire +/- traitement immunosuppresseur**
→ favoriserait l'émergence des tumeurs malignes
- **Activation du système immunitaire à visée anti-tumorale**
→ développement d'une auto-immunité ⁽²⁾

A noter que certains traitements anticancéreux ont aussi été impliqués dans des lupus induits

→ Taxanes et le 5-FU ++
cf chapitre « Lupus Médicamenteux »

Dermatoses paranéoplasiques (DPN)

- Groupe d'affections cutanées ou cutanéomuqueuses caractérisées par leur **association à des néoplasies** et par une **évolution parallèle à celle de la tumeur**, mais sans relation directe avec celle-ci
- Classification habituelle selon la **spécificité et la fréquence de leur association** avec un cancer ⁽¹⁾
 - **DPN obligatoires**: caractère constant ou quasi constant de leur association avec un cancer
 - **DPN facultatives**: association avec un cancer plus inconstante mais suffisamment fréquente pour justifier la recherche systématique d'une néoplasie maligne
 - **DPN exceptionnelles**: caractère paranéoplasique exceptionnel, voire anecdotique ou controversé



Dont le LES

Prévalence accrue (3, 4)

- **Lymphome non Hodgkinien ***
- **Carcinome pulmonaire ***
- **Hépatocarcinome***
- **Rein et vessie ***

Plus rarement: **

- Néoplasies gynécologiques:
 - Dysplasie cervicale
 - Carcinome vulvovaginal
- Néoplasies digestives:
 - Œsophage
 - Estomac
- Carcinome épidermoïde oropharyngé + larynx
- Cancers cutanés hors mélanome
- Thyroïde

Prévalence moindre

- Cancer hormonodépendants
→ controversé dans la littérature
- Pas d'association selon Song et al ⁽⁵⁾ pour:
 - Sein
 - Endomètre
 - Ovaire
- Prévalence moindre pour: **
 - Prostate

* Association significative avec $p < 0,05$
** Association non significative
Selon Song et al. ⁽⁵⁾

Hémopathies

- **Toutes hémopathies incluses:**
 - ➔ Risque 3 fois plus élevé que la population générale ⁽³⁾
- **Lymphome non Hodgkinien (LNH) ++**
 - ➔ Risque 3 à 4 fois plus élevé que la population générale ^(3, 4, 5)
- Risque accru de: **
 - Lymphomes de Hodgkin
 - Lymphome B diffus à grandes cellules
 - Leucémie
 - Myélome multiple

* Association significative avec $p < 0,05$

** Association non significative

Selon Song et al. ⁽⁵⁾

Hypothèses physiopathologiques:

- Risque de lymphome 40 fois plus élevé chez les patients atteints de syndrome de Goujerot Sjogren (Surtout lymphome de MALT)
 - Risque de lymphome lié à une **co-existence Lupus / SGS?**

➤ *Suggéré: Rôle de l'EBV*

- Rôle connu de l'EBV dans l'induction de lymphomes B
- Charge virale sanguine EBV plus élevée en cas de LES

Néoplasies hormonodépendantes (liées aux oestrogènes) → Sein, ovaire, endomètre

- Suggérées initialement comme ayant une prévalence moindre en cas de LES ⁽⁶⁾
- Hypothèses physiopathologiques:
 1. **Oestrogènes souvent proscrits chez les femmes lupiques** devant le risque thromboembolique, particulièrement les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause
 2. **Insuffisance ovarienne précoce** (donc hypoestrogénie) **chez les femmes lupiques**
→ d'origine autoimmune et/ou iatrogène (cyclophosphamide++)
- Pour Song et al ⁽⁵⁾
 - Association non significative pour:
 - Dysplasie cervicale
 - Carcinome vulvovaginal
 - Pas d'association pour:
 - Sein
 - Endomètre
 - Ovaire

- 1er cas rapporté en 1982 associé à un carcinome pulmonaire à petites cellules ⁽⁷⁾
- Plusieurs observations depuis décrites dans la littérature ⁽⁸⁻¹⁷⁾
- Diagnostic retenu en présence de:
 - **Eruption cliniquement compatible** associée
 - Soit à des *anticorps anti-Ro/SSA*
 - Soit à un *infiltrat lichénoïde à la biopsie cutanée*
 - **Chronologie compatible**
 - évolution favorable après guérison ou rémission du cancer sous-jacent
 - +/- récurrence de l'éruption lors des rechutes

- Délai médian de survenue après l'apparition du cancer: 6 mois ⁽⁸⁾
- Age moyen des patients: 57 ans
- Sex-ratio homme/femme: 2
- Type de néoplasies décrites:
 - Cancer solide:
 - Cancers du poumon > sein > utérus, carcinome épidermoïde oropharyngé > hépatocarcinome
 - Hémopathies: Lymphomes de Hodgkin

- **Au total:** Mêmes caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques que le LE subaigu idiopathique
- Sauf pour:
 - **IFD plus souvent négative**
 - **Age de survenue plus élevé**
 - **Inversion du sex-ratio habituel: prédominance d'hommes**

Take home message

Association lupus et cancer **rare**

1. Le lupus serait un **terrain prédisposant à la survenue de néoplasies**
→ Intérêt d'un dépistage accru
 2. Traitements de cancer: parfois inducteurs de lupus sur terrain prédisposant
→ taxanes et 5-FU++
→ doit faire discuter un changement thérapeutique
 3. Cas décrits de vrais syndromes paranéoplasiques: savoir y penser devant un LE subaigu apparu:
 - à un **âge inhabituel**
ou
 - sur un **terrain inhabituel**
ou
 - en cas de **résistance des lésions sous traitement**
- Dépistage et traitement précoce de la néoplasie sous-jacente = facteur pronostique majeur++

Bibliographie

- (1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6^{ème} éd. 2017. 1330p
- (2) Trüeb RF, Trüeb RM. Cutaneous paraneoplastic syndrome as an immunologic phenomenon exemplified by paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus. Praxis. 1999;88:1803—10
- (3) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1481–1490
- (4) Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. Lupus. 2009 ;18(6):479–85
- (5) Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2018 ;20(1):270
- (6) Blumenfeld Z, Lorber M, Yoffe N et al. Systemic lupus erythematosus: predisposition for uterine cervical dysplasia. Lupus. 1994; 3: 59–61
- (7) Blanc D, Kienzler JL. Lupus erythematosus gyratus repens. Report of a case associated with a lung carcinoma. Clin Exp Dermatol. 1982;7:129—34
- (8) Gantzer A, Regnier S, Cosnes A, Ortonne N, Wolkenstein P, Bagot M, et al. Lupus cutané subaigu et cancer : deux cas et revue de la littérature. Ann Dermatol Vénéréologie. 2011 ;138(5):409–17

Bibliographie

- (9) Schewach-Millet M, Shpiro D, Ziv R, Trau H. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:406—8
- (10) Neumann R, Schmidt JB, Niebauer G. Subacute lupus erythematosus-like gyrate erythema. Report of a case associated with a breast cancer. *Dermatologica* 1986;173:146—9
- (11) Kuhn A, Kaufmann I. Subacute cutaneous lupus erythematosus as paraneoplastic syndrome. *Z Hautkr.* 1986;61:581—3
- (12) McKenna KE, Hayes D, McMillan JC. Subacute cutaneous lupus erythematosus-like gyrate erythema and hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with uterine carcinoma. *Br J Dermatol* 1992;127:443—4
- (13) Brenner S, Golan H, Gat A, Bialy-Golan A. Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: report of a case associated with cancer of the lung. *Dermatology* 1997;194:172—4
- (14) Castanet J, Taillan B, Lacour JP, Garnier G, Perrin C, Ortonne JP. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:692—4
- (15) Ho C, Shumack SP, Morris D. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hepatocellular carcinoma. *Australas J Dermatol* 2001;42:110—3
- (16) Dawn G, Wainwright NJ. Association between subacute cutaneous lupus erythematosus and epidermoid carcinoma of the lung: a paraneoplastic phenomenon? *Clin Exp Dermatol* 2002;27:717—8
- (17) Chaudhry SI, Murphy LA, White IR. Subacute lupus erythematosus: a paraneoplastic dermatosis? *Clin Exp Dermatol* 2005;30:655—8