



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Fait clinique

## Myopathie auto-immune en rapport avec l'anticorps anti 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase comme étiologie émergente des myopathies nécrosantes induites par les statines<sup>☆</sup>



Clément Lahaye<sup>a</sup>, Anne Marie Beaufrère<sup>b</sup>, Olivier Boyer<sup>c,d</sup>, Laurent Drouot<sup>c</sup>,  
 Martin Soubrier<sup>a</sup>, Anne Tournadre<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de rhumatologie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> Service de pathologie, hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand, 1, place Lucie-et-Raymond-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> U905, Inserm, université de Normandie, 22, boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

<sup>d</sup> Service d'immunologie, centre hospitalo-universitaire de Rouen, 22, boulevard Gambetta, 76000 Rouen, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 25 juin 2013

Disponible sur Internet le 23 septembre 2013

Mots clés :

Myopathie nécrosante  
 Myosite  
 Statines  
 Anti-HMGCR

### RÉSUMÉ

La myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) associée à l'utilisation des statines et à la présence d'anticorps anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR) est une entité nouvelle et émergente qui renforce le lien entre l'exposition aux statines et la survenue de MNAI et soulève la question d'éventuels phénotypes cliniques et de stratégies thérapeutiques distincts. Nous décrivons les caractéristiques cliniques et histologiques d'un patient et discutons le spectre des MNAI et des myopathies induites par les statines. Un homme âgé de 65 ans avait souffert d'une faiblesse musculaire proximale et d'un taux élevé de CPK, après avoir reçu un traitement par statines. Les symptômes se sont aggravés malgré l'arrêt de ces dernières. À ce moment, aucun anticorps spécifique ou associé aux myosites n'a été détecté. La recherche de néoplasies était négative. La biopsie musculaire avait montré un aspect de myopathie nécrosante avec un infiltrat lymphocytaire minime, une expression du CMH de classe I dans les fibres musculaires nécrosées et des dépôts de complément sur quelques fibres musculaires non nécrosées dispersées. L'analyse des protéines musculaires par Western Blot était normale. Le patient n'était pas amélioré par les corticoïdes et le méthotrexate et avait nécessité des perfusions d'immunoglobulines IV (IGIV). La force musculaire s'est améliorée progressivement, le taux des CPK s'est normalisé et les IGIV étaient arrêtés un an plus tard. La recherche d'anticorps anti-HMGCR, non disponible au moment de la présentation clinique, était fortement positive. L'identification des anticorps anti-HMGCR chez les patients sous statines présentant une myopathie semble intéressante afin d'aider au diagnostic différentiel et de guider le traitement. Chez les patients ne s'améliorant pas à l'arrêt du traitement par statines, une biopsie musculaire doit être réalisée ainsi que la recherche d'anticorps anti-HMGCR. Les patients présentant ces anomalies nécessitent des traitements immunosuppresseurs agressifs.

© 2013 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### 1. Introduction

Aujourd'hui, le diagnostic et le traitement des myopathies récentes de l'adulte constituent toujours un défi. La distinction entre les diagnostics différentiels qui incluent les myopathies inflammatoires, les myopathies toxiques et les dystrophies musculaires est cruciale pour un traitement adapté. La classification des myopathies inflammatoires s'est améliorée avec le

développement des approches histologiques et la découverte des anticorps spécifiques et associés aux myosites, ce qui a amené à l'identification de nouvelles entités. En plus de la polymyosite et de la dermatomyosite de l'adulte et de l'enfant, les nouvelles classifications distinguent la myosite à inclusion (MI), la myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), la myosite de chevauchement et la myosite associée à un cancer [1,2]. Cependant, cette classification est limitée par le chevauchement clinique, histologique et sérologique pouvant être responsable de difficultés diagnostiques. De plus, le traitement de ces maladies rares reste mal codifié. Bien que la relation entre l'utilisation de statines et l'apparition de myalgies, disparaissant à l'arrêt du traitement est une entité bien connue, le rôle des statines dans la myopathie nécrosante auto-immune n'est pas encore bien établi. La caractérisation de la myopathie nécrosante sous traitement par

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.06.008>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

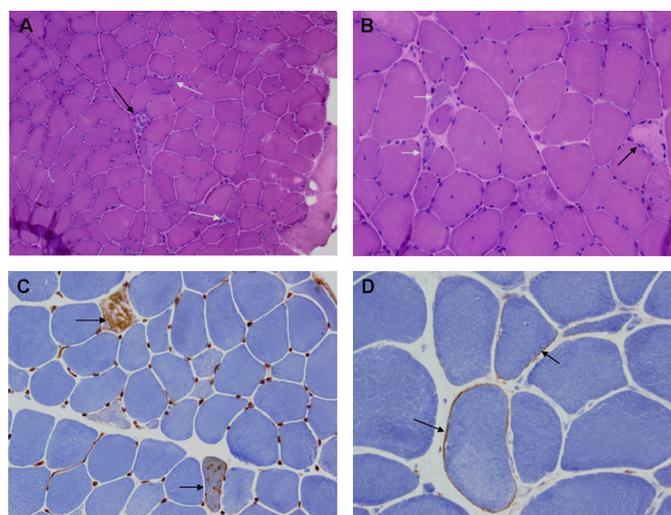
Adresse e-mail : [atournadre@chu-clermontferrand.fr](mailto:atournadre@chu-clermontferrand.fr) (A. Tournadre).

statines a conduit à l'identification d'auto-anticorps ciblant la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR), qui est la cible pharmacologique des statines [3–6]. De description récente, ce nouveau type d'auto-anticorps spécifiques de la myosite renforcerait les liens entre les statines et les MNAI et soulève des questions concernant la présentation clinique et la stratégie thérapeutique.

Nous rapportons un nouveau cas de MNAI associé à l'exposition aux statines avec présence d'anticorps anti-HMGCR et discutons le spectre clinique et histologique des MNAI et des myopathies induites par les statines.

## 2. Observation

Un homme âgé de 65 ans s'est présenté pour des myalgies associées à un taux élevé de CPK, apparaissant six mois après l'introduction de statines. Un traitement préventif par rosuvastatine 20 mg/j a été introduit deux ans auparavant. Il a aussi été traité pour une hypertension artérielle et un diabète, par ramipril et glimépiride. Aucun autre traitement n'a été pris par ailleurs. Il n'avait pas d'antécédent familial particulier, ni de consommation excessive d'alcool. Pas de notion de voyage à l'étranger durant les trois dernières années. Bien que les statines aient été arrêtées 18 mois auparavant, les symptômes se sont aggravés et il a été admis pour une faiblesse musculaire proximale. Une amyotrophie diffuse sans fasciculations a été notée, prédominant aux quadriceps. La force musculaire des extenseurs du cou et des muscles proximaux des membres supérieurs et inférieurs était cotée à 4. Il ne pouvait se lever du tabouret que huit fois en 30 secondes. Il n'y avait pas de dyspnée ni de troubles de la déglutition. Le taux sérique de CPK était de 8690 UI/L (Normal entre 39 et 308). Le taux de globules blancs était normal, sans hyperéosinophilie. Le taux de créatininémie était de 46,4  $\mu\text{mol/L}$  et le taux de CRP était de 5,3 mg/L. Le bilan de l'auto-immunité était négatif, incluant les anticorps antinucléaires, anti-synthétase (anti-JO1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ), anti-SRP, anti-Mi2, anti-PM-Scl 75 et 100, anti-Ku, anti-CCP et facteur rhumatoïde. Les sérologies de l'hépatite B et C et du VIH étaient négatives. Un bilan à la recherche de malignité, incluant une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, une tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -fluorodéoxyglucose et une endoscopie digestive étaient normal. Une biopsie musculaire du quadriceps avait montré des fibres musculaires nécrosées et en cours de régénération sans infiltrat inflammatoire significatif (Fig. 1 A et B). L'immuno-histochimie avait montré un infiltrat macrophagique rare, avec des lymphocytes CD4 et CD8 positifs dispersés. L'expression du CMH de classe I était uniquement détectée au niveau des fibres musculaires nécrosées (Fig. 1 C). Des dépôts du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) ont été notés uniquement sur les fibres musculaires nécrosées et aussi de façon éparpillée sur les fibres non nécrotiques de manière punctiforme (Fig. 1D). L'analyse des protéines musculaires par la technique de Western Blot avait montré des taux normaux de dystrophine 1,2 et 3, d'alpha-dystroglycane, d'alpha-, bêta-, gamma- et delta-sarcoglycane, cavéoline, mérosine et dysferline (données non montrées). Une polymyosite a été initialement suspectée. Un traitement corticoïde a été initié (1 mg/kg/j) associé au méthotrexate (20 mg/sem). Six semaines plus tard, le taux de CPK avait diminué à 3425 UI/L mais la force musculaire n'était pas améliorée. Des perfusions mensuelles d'immunoglobulines (IGIV) à 1 g/kg durant deux jours consécutifs ont été associées. Après cette association, la force musculaire et l'endurance physique étaient améliorées et les corticoïdes ont pu être diminués. Après quatre doses, le patient était capable de se lever du tabouret 15 fois en 30 secondes et le taux de CPK s'est normalisé. Un an plus



**Fig. 1.** Spécimen de biopsie musculaire chez un patient atteint de myopathie nécrosante auto-immune, exposé aux statines et avec des anticorps anti-HMGCR. A et B. Coloration à l'hématoxyline et l'éosine montrant des images de nécrose musculaire avec myophagocytose (flèches noires) et certaines fibres en cours de régénération (flèches blanches). C. Expression des antigènes du CMH de classe I siégeant uniquement sur les fibres musculaires nécrosées (flèches). D. Immunomarquage avec un anticorps anti-complexe d'attaque membranaire montrant un dépôt punctiforme à la surface du sarcolemme de fibres musculaires non nécrotiques dispersées (flèches) (agrandissement original  $\times 100$  dans A,  $\times 200$  dans B et C,  $\times 400$  dans D).

tard, le patient était sous méthotrexate (20 mg/sem) et 8 mg/j de prednisone. Le traitement par IGIV a pu être arrêté. Une relecture de la biopsie musculaire initiale a été réalisée, suggérant une myosite nécrosante associée aux anticorps anti-SRP et anti-HMGCR. Le titrage des anticorps anti-HMGCR, initialement non disponible, a été réalisé sur le sérum du patient en utilisant un nouvel appareil basé sur la technologie Luminex qui sera décrite ailleurs<sup>1</sup>. En bref, le domaine humain catalytique HMGCR était relié aux billes de fluorescence. Après incubation avec du sérum, les auto-anticorps anti-HMGCR étaient révélés en utilisant un anticorps anti-Ig humain secondaire (seuil de positivité du test à 20 AU/mL). Le test était positif chez ce patient avec un taux de 220 AU/mL. Ces données avaient confirmé le diagnostic de MNAI associée à la prise de statines.

## 3. Discussion

Depuis 1975, la classification des myopathies idiopathiques inflammatoires proposée par Bohan et Peter a évolué afin de prendre en compte les découvertes récentes dans le domaine de la pathogénie des myopathies en incluant les données histologiques. En 1995, Griggs et al. ont proposé des critères permettant de différencier la MI de la polymyosite (PM) [7]. En 2004, sous l'égide du Muscle Study Group, de nouveaux critères de classification basés essentiellement sur les données histologiques ont été développés afin de distinguer la MI, la PM, la DM, les myosites non spécifiques (chez des patients avec un infiltrat périnysial/périvasculaire non spécifique sans autre caractéristique diagnostique de PM ou de DM) et la MNAI [1]. Les PM, DM, myosite non spécifique et MNAI pouvaient survenir de façon isolée ou associées à une maladie systémique ou un cancer. En 2005, Troyanov et al. ont proposé une nouvelle classification basée sur les caractéristiques cliniques et sérologiques permettant le diagnostic de PM, de DM, de myosite à chevauchement (au moins un chevauchement clinique et/ou un

<sup>1</sup> Boyer et al., en préparation.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6125777>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6125777>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)