

## **Myosite nécrosante immunomédiée à statines : un diagnostic à évoquer** *Statin-induced autoimmune necrotizing myopathy: A diagnosis to evoke*

Dia Guèye D<sup>1</sup>, Dia AD<sup>1</sup>, Diagne Sakho N<sup>2</sup>, Ndao AC<sup>2</sup>, Ngouamba BM<sup>3</sup>

1. Ufr des Sciences de la Santé, Université Gaston Berger, Saint-louis.
2. Faculté de médecine, Université Cheikh Anta Diop, Dakar.
3. Service de Médecine Interne, Centre Hospitalier Régional Saint-Louis.

Auteur correspondant : Dr DIA GUEYE Diatou

### **Résumé**

Les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase ou statines constituent, la classe thérapeutique la plus efficace et la plus utilisée dans la diminution des taux circulants de LDL cholestérol athérogène. Cette classe, d'hypocholestérolémiant est impliquée dans la survenue de rares effets indésirables musculaires, généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Cette toxicité musculaire, limitée le plus souvent à une élévation transitoire des enzymes musculaires, peut conduire à un tableau de myalgies voire d'un déficit rhizomélisque résolutif.

Depuis un peu plus d'une décennie, les statines ont été reconnues comme inducteurs potentiels de maladies auto-immunes telles que le lupus ou certaines vascularites. Cependant, les myosites inflammatoires induites par cette classe d'hypolipémiants restent rares dans la littérature.

Nous rapportons un cas de myosite à médiation immune induite par un traitement hypolipémiant. Il s'agit d'un homme de 60 ans avec comme facteurs de risque cardiovasculaires une hypertension artérielle et une hyperlipidémie. Il a consulté pour un déficit musculaire de la ceinture pelvienne. Une myosite immunomédiée sur statine a été retenue sur la base d'une élévation des enzymes musculaires et d'une positivité des anticorps anti HMGCR.

L'évolution a été favorable sous corticothérapie associée au Méthotrexate.

**Mots clés :** Myosite nécrosante - Statines-Sénégal.

### **Summary**

Hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors or statins are the most effective and widely used therapeutic class in lowering circulating levels of atherogenic LDL cholesterol. This class of cholesterol-lowering medication is involved in the occurrence of rare muscle side effects, which are generally reversible when treatment is stopped. This muscle toxicity, usually limited to a transient increase in muscle enzymes, can lead to a picture of myalgia or even a resolving rhizomelic deficit.

For a little over a decade, statins have been recognized as potential inducers of autoimmune diseases such as lupus, vasculitis. However, inflammatory myositis induced by this class of lipid-lowering drugs remains rare in the literature.

We report a case of immune-mediated myositis induced by lipid-lowering therapy. This is a 60-year-old man with high blood pressure and hyperlipidemia as cardiovascular risk factors. He consulted for a muscle deficit in the pelvic girdle. Immunomediated statin myositis was selected based on elevated muscle enzymes and positivity for anti HMGCR antibodies.

The outcome was favorable with corticosteroid therapy combined with Methotrexate.

**Keywords:** Necrotizing myositis - Senegal.

## Introduction

Depuis un peu plus d'une décennie, les inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase ou statines ont été reconnus comme inducteurs potentiels de maladies auto-immunes telles que le lupus ou certaines vascularites. Cependant, les myosites inflammatoires induites par cette classe d'hypolipémiants restent rares dans la littérature [1–5]. La découverte de cette nouvelle entité histopathologique a conduit à une nouvelle classification des myopathies inflammatoires. Les myosites nécrosantes auto-immunes se caractérisent par des présentations cliniques subaiguës pouvant être confondues avec des dystrophies musculaires. La biopsie musculaire montre des fibres musculaires en nécrose et d'autres en régénération, ce qui contraste avec la pauvreté ou même l'absence complète d'infiltrat inflammatoire. La recherche de ces dernières années a permis de caractériser de nouveaux anticorps dans les myosites immunomédiées : qui sont des anticorps spécifiques, potentiellement impliqués dans la pathogenèse : anticorps anti SRP (signal recognition particle) et anti HMGCR ((hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase) [1–5].

Autrement dit le diagnostic de NAM nécessite des preuves cliniques, électrophysiologiques et pathologiques. La valeur médiane de CK est plusieurs fois supérieure à la normale. La présence de SRP (IgG) ou de HMGCR (IgG) est essentielle. Sur le plan thérapeutique, ces myopathies semblent répondre à une corticothérapie et à un traitement immunosuppresseur [6].

Nous rapportons un cas de myosite à médiation immune à anticorps anti-HMG-CoA-R induite par un traitement par statine.

## Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 60 ans avec comme facteurs de risque cardio-vasculaires une hypertension artérielle et une hyperlipidémie traitée par Amlodipine et Atorvastatine depuis 2018.

Il a été reçu pour exploration d'une faiblesse musculaire. L'état général était relativement bien conservé et l'examen général ne retrouvait pas de fièvre, ni d'arthralgie. L'examen neurologique retrouve une paraparésie notée à 3/5 à prédominance

proximale, une amyotrophie des membres supérieurs avec un signe du tabouret négatif. Les réflexes ostéotendineux étaient présents et symétriques aux 4 membres avec un réflexe cutané plantaire en flexion. Aucune éruption cutanée n'était retrouvée, l'examen des autres appareils cardiaque, pulmonaire, abdominal et prostatique n'ont révélé aucune anomalie.

Devant ce tableau, les hypothèses suivantes ont été évoquées à savoir : une myosite d'origine paranéoplasique auto-immune ou une myosite toxique ou associée aux statines. L'EMG décrivait un processus myogène diffus à prédominance proximale compatible avec une myopathie.

Les enzymes musculaires sont revenues élevées avec CPK à 10 956 UI/l, LDH à 1 332 UI/l et les transaminases à 86 UI/l (ASAT) et 91 UI/l (ALAT). Le reste du bilan biologique révèle (retrouve) un syndrome inflammatoire avec VS à 70 mm/h et CRP à 12 UI/L. Les dosages du PSA et de l'alphafoetoprotéine sont revenus normaux.

Les anticorps antinucléaires sont positifs à 1/80 avec un aspect nucléolaire des fibres musculaires et une positivité des anti-HMGCR.

De ce fait, nous avons retenu une myosite immunomédiée secondaire au traitement hypocholestérolémiant par statines.

En plus de l'arrêt de ce traitement, nous avons débuté une corticothérapie seule à 1mg/kg par jour. Au bout d'un mois, en l'absence d'amélioration de la force musculaire, nous avons associé du Méthotrexate à 15mg/semaine. Cette combinaison thérapeutique a permis une récupération complète en 5 semaines.

## Discussion

Depuis les années 1980, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase constituent les hypolipémiants les plus prescrits au monde. Les effets secondaires musculaires des statines sont rares, survenant dans moins de 1 cas pour 1 000, dose- dépendants, allant de la simple myolyse biologique à un tableau de myalgies déficitaires réversibles à l'arrêt du traitement [2].

Depuis une dizaine d'années, il a été clairement établi que les statines pouvaient être responsables de myopathies inflammatoires nécrosantes immunomédiées. En effet, au cours des 15 dernières années, il a

été reconnu que les biopsies musculaires de certains patients atteints de myosite présentent une nécrose importante et un infiltrat lymphocytaire minime, voire inexistant. Il est maintenant largement reconnu que ces patients ont une myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MMI), encore appelée myopathie auto-immune nécrosante (NAM), un type distinct de myosite incluse dans les schémas de classification les plus récents pour les myopathies inflammatoires [2-5].

En ce qui concerne la présentation clinique, le déficit musculaire proximal a été identifié comme le principal symptôme de la maladie [7]. Des symptômes supplémentaires incluent une faiblesse des membres inférieurs et distaux, avec ou sans dysphagie et dyspnée [8]. L'atteinte des muscles respiratoires peut entraîner une faiblesse grave des muscles touchés, entraînant une insuffisance respiratoire chez certains patients nécessitant une intubation [5]. Dans notre cas, nous avons retrouvé chez notre patient un déficit musculaire proximal coté à 3/5.

Une étude menée par Yves Troy et al. a décrit 3 stades de myopathie. Le stade 1 inclut l'élévation isolée de la CK sérique, le stade 2 inclut l'élévation du sérum avec une force musculaire normale et un EMG anormal, le stade 3 inclut l'élévation de la CK sérique, une faiblesse musculaire proximale et un EMG anormal [1]. Notre patient pourrait être classé stade 3 selon cette classification.

Bien que considéré classiquement, l'absence totale d'infiltrat inflammatoire est en fait rapportée par peu d'études, et est habituellement présent chez environ 20% des patients, souvent de façon minime sans accumulation focale. Certaines études le situent préférentiellement en zone périvasculaire [9], d'autres plutôt en zone endo- et/ou périmysiale [10].

L'âge de notre patient nous a fait penser à la possibilité d'une myosite auto-immune (polymyosite ou dermatomyosite) ou paranéoplasique. Cependant il n'y avait aucun argument clinique pour une dermatomyosite avec l'absence de signes cutanés, de cancer connu. Cette hypothèse a été rejetée devant la normalité des marqueurs tumoraux, de la tomographie thoraco-abdominale et des auto-anticorps spécifiques de MNAI.

Dans l'hypothèse d'une myosite toxique, l'interrogatoire n'a pas d'autre médicament pouvant être incriminé en dehors des statines. Sur le plan immunologique l'anticorps anti-HMGCR retrouvé dans notre cas a été décrit récemment chez des patients exposés à des statines (inhibiteurs de la HMGCR) et ayant développé une myopathie nécrosante. Son taux semble également corrélé avec l'activité de la maladie, laissant supposer qu'il joue un rôle pathogénique.

L'Atorvastatine, grâce à sa bonne lipophilie, est une molécule qui pénètre bien dans les tissus d'où le risque accru d'effets secondaires musculaires [4, 9].

Notre patient a été traité par corticoïde associé au Méthotrexate. Classiquement, le traitement des myosites nécrosantes auto-immunes comprend les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) et les Immunoglobulines par voie IV [5]. La monothérapie à la prednisone est généralement insuffisante pour le contrôle de la maladie, comme cela est évident chez notre patient.

Le risque de rechute est élevé lors de la diminution progressive de l'immunosuppresseur ou de l'arrêt du traitement [12, 13, 14]. De nombreux patients peuvent nécessiter plusieurs agents immunosuppresseurs [6]. Le traitement agressif est réservé aux cas réfractaires comprenant la méthylprednisolone par voie intraveineuse, les Immunoglobulines (IgIV), le rituximab, le cyclophosphamide et la cyclosporine [15]. Les IgIV peuvent être utilisées en remplacement des agents immunosuppresseurs chez les personnes susceptibles de développer une toxicité à son égard ou incapables de les tolérer [12]. Un autre médicament émergent dans le traitement est l'anakinra (Kineret®), un antagoniste recombinant du récepteur de l'IL-1 humanisé, car il existe une surexpression de l'IL-1 dans le tissu musculaire des myopathies inflammatoires. Un essai clinique a révélé que sur 15 patients atteints de myosite réfractaire traités avec Anakinra, 7 d'entre eux ont présenté une réponse clinique positive sur une période de 12 mois. L'efficacité de ce médicament dans le traitement de l'IIM est toujours à l'étude et nécessite des essais randomisés à grande échelle [12].

## Conclusion

La myopathie anti-HMGCR associé à l'utilisation de statines reste un diagnostic relativement rare et présente plusieurs défis diagnostiques et thérapeutiques. Il faut penser à l'évoquer de plus en plus. La prise en charge optimale n'est pas encore clairement établie, mais une immunosuppression précoce et agressive semble être l'option thérapeutique de référence. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour identifier les schémas thérapeutiques optimaux et la durée du traitement pour ces patients.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

## REFERENCES

1. Bergua C, Chiavelli H, Simon JP et al. Immune mediated necrotizing myopathy. *Z. Rheumatol.* 2016; 75(2), 151-6
2. Camillo Ribi Nouveaux auto-anticorps dans les myopathies inflammatoires et la sclérose systémique *Rev Med Suisse* 2015 ; 11: 25-9
3. Bergua C, Chiavelli H, Allenbach Y, Christophe L A-D and al. In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy *Annales of Rheumatic diseases, Ann Rheum Dis.* 2019; 78(1): 131-139
4. Fauchais AL, Iba Ba J, Maurage P, Kyndt X, Bataille D, Hachulla E, Parent D, Queyrel V et coll. Polymyosites induites ou associées aux traitements hypolipémiants ? À propos de cinq cas. *La revue de médecine interne* 2004 ; 25(4) : 294-298
5. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20(4): 21
6. Margherita Milone, MD, PhD Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies *Mayo Clin Proc* 2017; 92(5): 826-837
7. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR and Casciola-Rosen LA. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011; 63, 713-721
8. Troyanov Y et al. Atorvastatin induced necrotizing autoimmune myositis, an emerging dominant entity in patients with autoimmune myositis presenting with pure polymyositis phenotype. *Medicine* 2017; 96(3): e5694
9. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, Maisonobe T, Dubourg O, Behin A, Laforet P et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150-157
10. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N and Nishino I. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10. 61
11. Guillemotonia MJ, De Witte S, Dauba J. Dermatomyosite secondaire à l'administration de trastuzumab (Herceptin®). *J Pharm Clin* 2013 ; 32(1) : 57-61
12. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme. A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology.* 2017; 56: 787-794
13. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 109-129
14. Meyer A, Troyanov Y, Drouin J et al. Statin-induced anti-HMGCR myopathy: successful therapeutic strategies for corticosteroid-free remission in 55 patients. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22(1): 5
15. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. *N Engl J Med.* 2015, 373: 1680-1682