

TUMEURS RARES



MYOPATHIES AUTO-IMMUNES NÉCROSANTES À ANTICORPS ANTI-HMGCR ET CANCER

Par Arnaud SAILLANT

Introduction

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) sont une entité classée parmi les myopathies inflammatoires (MI) dont le diagnostic est avant tout histologique avec des lésions de nécrose-régénération associées à peu ou pas d'infiltrat inflammatoire (1).

Les symptômes sont généralement dominés par une faiblesse musculaire à début insidieux

prédominant sur les muscles proximaux. Les femmes sont d'avantage touchées et l'atteinte est principalement musculaire, contrairement aux autres MI.

Biologiquement, le taux de créatine-phosphokinase (CPK) particulièrement élevé et l'absence de traitement conduit à une atrophie musculaire sévère et handicapante (2). À l'heure actuelle, les deux anticorps retrou-

vés sont les anticorps anti-signal recognition particle (SRP) et les anticorps anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMGCR), ces derniers pouvant être induits ou non par la prise antérieure de statines (3).

Comme l'ensemble des MI, les MNAI peuvent être associées à un cancer et parfois également causée par une immunothérapie (4, 5).

Les MNAI à anticorps anti-HMGCR

Parmi les myopathies nécrosantes, les MNAI à anticorps anti-HMGCR est une maladie rare. La présence des auto-anticorps anti-HMGCR représente

5.5 à 7.1 % des MI selon les séries (6-8). L'apparition d'anticorps anti-HMGCR est fréquemment associée à la prise de statine (9). Néanmoins cette

association est retrouvée de manière inconstante selon les séries avec une possible différence selon l'origine ethnique des patients. En effet, 44 % des

patients atteints d'une myopathie à anti-HMGCR avaient été exposés aux statines dans une cohorte européenne, contre 66 % dans une cohorte américaine et

15 % seulement dans une étude chinoise (6, 10, 11).

Cette maladie auto-immune est à distinguer des myopathies

toxiques en lien avec la prise de statines, qui inhibent le HMG-CR, et qui s'améliorent généralement à l'arrêt du traitement (12).

Diagnostic

Cliniquement, ces myopathies se manifestent par une symptomatologie d'apparition progressive sur plusieurs mois qui peuvent être précédées par une élévation des CPK (13). Ces symptômes frustes peuvent tromper le clinicien, d'autant plus que la faiblesse musculaire peut être mise sur le compte d'une sarco-pénie, fréquente chez le patient

en cancérologie, et que certaines chimiothérapies peuvent causer des douleurs musculaires (14).

En cas de suspicion clinique, le bilan repose sur l'IRM musculaire, le dosage des anticorps spécifiques et l'ENMG. Dans les différentes séries, l'ENMG était pathologique chez tous les patients, y compris chez les

patients asymptomatiques sur le plan musculaire (15, 16). Cet examen est donc à envisager de manière précoce.

La biopsie musculaire permet la confirmation du diagnostic, mais n'est pas indispensable en cas de positivité des anticorps spécifiques.

Traitement

Le traitement repose principalement sur l'utilisation des corticostéroïdes, parfois associés à d'autres traitements immuno-suppresseurs à visée d'épargne cortisonique comme le méthotrexate ou l'azathioprine, et sur les immunoglobulines, réservées habituellement aux situations graves (17, 18). L'activation du complément a été évo-

qué comme intervenant dans la pathogénicité des MNAI, motivant la réalisation d'un essai de phase 2 évaluant l'efficacité du Zilucoplan (un inhibiteur de C5). Dans cette étude portant sur 27 patients, il n'a pas été constaté de différence significative sur le taux de CPK ou dans l'amélioration de l'atteinte clinique entre le groupe placebo et les pa-

tients traités par Zilucoplan (19). Cette étude portait sur un faible nombre de patients, déjà lourdement prétraités et aucun n'était atteint d'un cancer. Néanmoins ces résultats laissent supposer que l'activation du complément est secondaire à l'atteinte musculaire et non l'élément primaire de pathogénicité.

Conclusion

Les myopathies nécosantes auto-immunes sont des pathologies rares, qui doivent néanmoins être évoqués de manière précoce même devant des symptômes musculaires frustes et peu spécifiques. En effet, le retard diagnostique majore le risque d'atteinte sévère irréversible. Devant une suspicion de MNAI, le dosage des CPK, l'ENMG (pathologique dès la phase précoce), l'IRM et le dosage des anticorps spécifiques peuvent aider le clinicien.

Références

1. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, Boyer O. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* déc 2020;16(12):689-701.
2. Petiot P, Choumert A, Hamelin L, Devic P, Streichenberger N. Les myopathies nécrosantes auto-immunes. *Rev Neurol (Paris).* août 2013;169(8-9):650-5.
3. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. *RMD Open.* nov 2017;3(2):e000507.
4. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A marie, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* août 2016;139(8):2131-5.
5. Trenque T, Lepoix E, Trenque A, Morel A, Azzouz B. Immune-mediated necrotizing myopathy with pembrolizumab: a specific neuromuscular entity. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2022;78(4):687-90.
6. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* mars 2011;63(3):713-21.
7. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):4087-93.
8. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* sept 2010;62(9):2757-66.
9. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 18 févr 2016;374(7):664-9.
10. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR Autoantibodies in European Patients With Autoimmune Necrotizing Myopathies: Inconstant Exposure to Statin. *Medicine (Baltimore).* mai 2014;93(3):150-7.
11. Ge Y, Lu X, Peng Q, Shu X, Wang G. Clinical Characteristics of Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Antibodies in Chinese Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. Kuwana M, éditeur. *PLOS ONE.* 28 oct 2015;10(10):e0141616.
12. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* mai 2016;67(20):2395-410.
13. Aubignat M, Schmidt J, Gourguechon C, Brault C, Salle V, Smail A, et al. Myopathies à anticorps anti-HMGCR : à propos de 5 cas. *Rev Médecine Interne.* juin 2018;39:A227-8.
14. Stene GB, Helbostad JL, Amundsen T, Sørhaug S, Hjelde H, Kaasa S, et al. Changes in skeletal muscle mass during palliative chemotherapy in patients with advanced lung cancer. *Acta Oncol.* 16 mars 2015;54(3):340-8.
15. Marti J, Kolev I, Lorleac'h A, Besnard S, Pihan M, Marcorelles P. Myopathies nécrosantes à anti-HMG-CoA réductase : à propos de 4 observations. *Rev Médecine Interne.* avr 2017;38(4):228-34.
16. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* juin 2015;2(3):e96.
17. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1680-2.
18. Weeding E, Tiniakou E. Therapeutic Management of Immune-Mediated Necrotizing Myositis. *Curr Treat Options Rheumatol.* 29 mars 2021;7(2):150-60.
19. Mammen AL, Amato AA, Dimachkie MM, Chinoy H, Hussain Y, Lilleker JB, et al. Zilucoplan in immune-mediated necrotising myopathy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Rheumatol.* févr 2023;5(2):e67-76.