

Myosite nécrosante auto-immune induite par les statines chez un patient traité par atorvastatine

Carlier C.¹, Betton D.¹, Gauquelin Y.¹, Leduc M.¹, Descloux E.², Cazorla C.², Lacassin F.², Fijalkowski C.¹, Guillemain V.¹

¹ CHT Hôpital de Magenta Service Pharmacie

² CHT Hôpital de Magenta Service Médecine Interne
78 rue du 18 Juin 98849 Nouméa Cedex



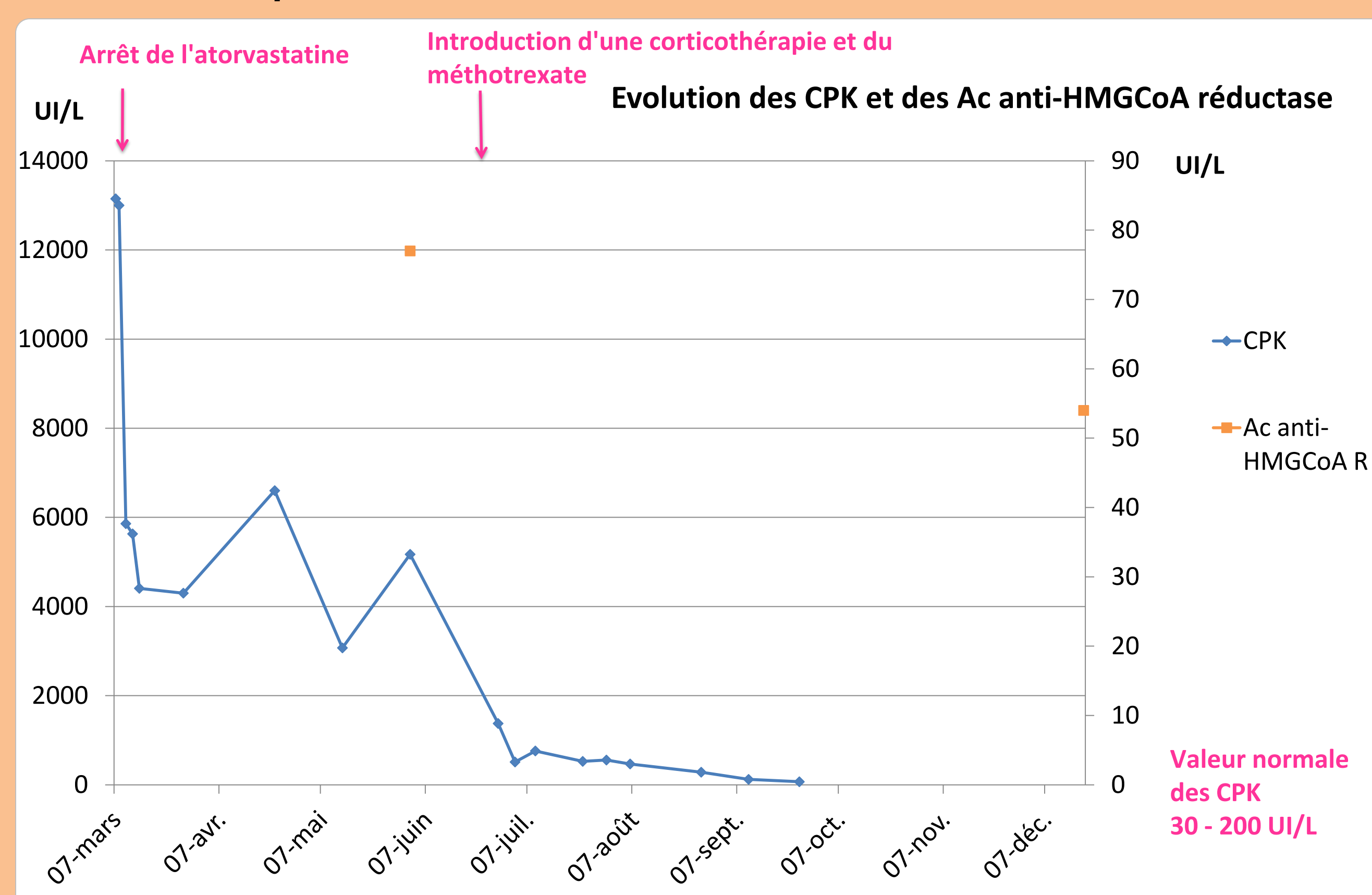
Introduction

- ✓ Les statines sont des hypolipémiants, qui inhibent l'HMG CoA Réductase, une enzyme clé dans la synthèse du cholestérol.
- ✓ Elles constituent une classe thérapeutique très largement prescrite et connues pour induire une toxicité musculaire, allant de simples élévations asymptomatiques des CPK jusqu'aux rhabdomyolyses^[1]. Les formes graves sont rares. Les symptômes sont généralement résolutifs rapidement à l'arrêt de la statine mais peuvent parfois persister^[1].
- ✓ Nous présentons ici un cas de **myosite nécrosante auto-immune induite par l'atorvastatine**, complication **rare** à envisager dans le bilan d'une myosite inflammatoire.



Observation

- ✓ Le patient est un homme de 68 ans traité **depuis 6 ans** par atorvastatine 40mg par jour, pour une dyslipidémie.
- ✓ Il est hospitalisé en Mars 2014 pour rhabdomyolyse, avec **CPK à 14 000 UI/L**. Il présente une altération de l'état général avec sueurs et amaigrissement, douleurs de la ceinture pelvienne, **faiblesse musculaire** évoluant depuis 15 jours. Le reste du bilan est normal.
- ✓ **L'atorvastatine est arrêté** le 7/03/14 (score d'imputabilité de 5 selon l'analyse du CRPV de Montpellier).
- ✓ Un déficit moteur 4/5 proximal des membres inférieurs persiste.
- ✓ Un bilan immunologique (Ac anti JO1, anti Mi, anti-synthétase) et carcinologique est réalisé en Mai 2014. **Un taux élevé d'anticorps anti-HMGCoA Réductase de 77 UI/L** (normale <13 UI/L) est découvert en Juin 2014 (laboratoire d'analyse de référence à Rouen). Tous les autres résultats sont négatifs.
- ✓ EMG 19/06/14: nombreuses activités de repos en détection, sans salve myotonique pouvant refléter une nécrose musculaire active, pas de signe de neuropathie.
- ✓ IRM 03/07/14: absence d'anomalie au niveau de la ceinture scapulaire, discret hyper signal au niveau des muscles abducteurs droit et gauche, des obturateurs externes et internes sans amyotrophie ni involution graisseuse.
- ✓ En juillet 2014, une **corticothérapie** est initiée à 1mg/kg/j pour 1 mois puis décroissance progressive, associée au **méthotrexate** 0.3mg/kg/semaine SC pour une **durée prévisible de 2 ans**.
- ✓ Le traitement est efficace, le déficit moteur est résolu en décembre 2014, les CPK se normalisent en 2 mois, le taux d'anticorps diminue à 54 UI/L à 5 mois de traitement.



Commentaires

- ✓ La littérature scientifique est peu développée, quelques équipes ont publié sur le sujet. Les auteurs spécifient que les myosites nécrosantes auto-immunes apparaissent en moyenne **3 ans après l'instauration du traitement**^[2]. La myopathie est proximale, non sélective, avec faiblesse musculaire, myalgie et élévation des CPK. Elle est évolutive malgré l'arrêt de la statine et répond aux immunosuppresseurs^[1].
- ✓ Le rôle des statines a été récemment objectivé dans **5 études**:

2009

1^{ère} étude : évoque un mécanisme auto-immun dans la genèse des myopathies nécrosantes associées aux statines^[3]

2010

2^{ème} étude : découvre un anticorps dirigé contre des protéines de 100 et 200 kDa chez les patients porteurs de myopathie nécrosante, avec une proportion importante d'exposition aux statines^[4]

2011

3^{ème} étude : mise en évidence de l'anticorps anti-HMGCoA Réductase^[5]

2012

4^{ème} étude en février : évalue l'intérêt des anticorps anti-HMGCoA Réductase dans le diagnostic des myopathies nécrosantes sous statines^[6].
5^{ème} étude en décembre : constate une très forte corrélation entre l'élévation du taux des anticorps anti-HMGCoA Réductase et le degré du déficit moteur, ainsi que l'élévation du taux des CPK sériques dans le groupe de patients exposés aux statines^[7]

- ✓ En conclusion, il convient de suspecter cet effet indésirable grave chez les **patients sous statines ou ayant reçu des statines**, présentant un tableau clinique de myopathie nécrosante. La titration des anticorps anti-HMGCoA Réductase est utile au diagnostic. **L'arrêt des statines n'est pas suffisant**, les traitements immunosuppresseurs sont efficaces.

[1] D.Dimitri, B.Eymard Myopathies inflammatoires, myopathies nécrosantes auto-immunes, myopathies génétiques de l'adulte: frontières diagnostiques; Elsevier Masson SAS (2011).

[2] I.Marie, O.Boyer Myosites induites par les statines; Elsevier Masson SAS (2012).

[3] Phyllis Grable-Esposito and al, Immune mediated necrotizing myopathy associated with statins; Muscle Nerve, 2009 September

[4] L. Christopher-Stine and al, a novel autoantibody recognizing 200kd and 100kd proteins is associated with an immune mediated necrotizing myopathy, Arthritis Rheum, 2010 September.

[5] Andrew L. Mammen and al, Autoantibodies against 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) in Patients with Statin-Associated Autoimmune Myopathy Arthritis Rheum. 2011 March.

[6] Andrew L. Mammen and al, Anti-HMG-CoA reductase antibodies are rare in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side-effects Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 February.

[7] Jessie L, Werner and al, Antibody levels correlate with Creatine Kinase levels and strength in anti 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme A reductase associated autoimmune myopathy, Arthritis Rheum, 2012 December.