

Statines et muscle, ce n'est pas fini...

Il existe 3 principales myosites bien caractérisées : la polymyosite (PM), la dermatomyosite (DM) et la myosite à inclusions (IBM). Ces dernières années, au-delà de ces 3 formes, le concept de myopathie auto-immune nécrosante a été progressivement individualisé (elle est caractérisée par un déficit moteur progressif, une élévation des CPK et une formule nécrose-régénération à la biopsie sans forcément d'inflammation, et ne sont pas liées à un toxique ou à une dystrophie musculaire) [figure 1]. À côté de formes associées à une néoplasie profonde ou à des anticorps anti-SRP (*Signal Recognition Particule*), avec fluorescence cytoplasmique (figure 2) ou associé à des anticorps antisynthétases (JO1, PL7, PL12), il existait aussi des cas de myopathie nécrosante qui restaient sans anticorps ou sans association particulière. Au sein d'une cohorte de 26 de ces patients, une équipe de l'université Johns Hopkins, à Baltimore, a identifié un anticorps dirigé contre une protéine 200/100 kd chez 16 d'entre eux et a publié ces résultats en septembre 2010. Ils ont réussi à identifier la protéine contre laquelle était dirigé cet anticorps. Il s'agit de la 3-hydroxyl-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase, ou protéine HMGCR. C'est une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol et l'une des principales cibles des statines. Les auteurs ont, d'une part, démontré que l'exposition aux statines de cultures cellulaires de muscles augmentait l'expression de l'HMGCR. D'autre part, ils ont trouvé des anticorps anti-HMGCR chez 45 des 750 patients qui leur avaient été adressés au centre de référence des myosites. Parmi ces patients positifs, 86,7 % avaient été exposés à un traitement par statine. Après 50 ans, ce pourcentage passait à 92 %. Ils ont également démontré, sur les biopsies musculaires de ces patients, qu'il y avait une surexpression de l'HMGCR. Chez certains patients, cela provoque la formation d'anticorps comme un "trigger immunitaire". Ces anticorps évoluent ensuite pour leur propre compte et peuvent entraîner une myosite auto-immune nécrosante, avec nécessité d'un traitement immunomodulateur, en plus de l'arrêt des statines, bien entendu. Cette hypothèse expliquerait également la poursuite des symptômes et l'élévation des CPK à distance de l'arrêt des statines.

T. Maisonobe, Paris

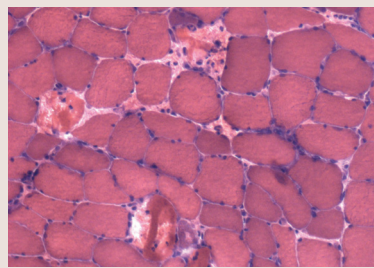


Figure 1. Coupe de biopsie musculaire congelée transversale, coloration HE avec des fibres en nécrose multifocale.

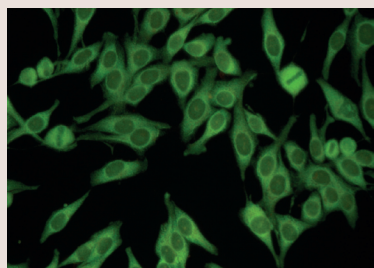


Figure 2. Fluorescence cytoplasmique sur cellule HEP2, évocatrice d'anticorps anti-SRP.

Commentaire

Il s'agit d'une découverte importante qui fournit, dans le cadre des myosites, un nouvel anticorps à tester. Cela permet de mieux identifier certaines myopathies avec nécrose qui ne présentent pas forcément les signes cliniques caractéristiques de la PM, de la DM ou de l'IBM, et d'en confirmer l'origine auto-immune. Ce nouvel outil diagnostique, que l'on espère bientôt disponible en France, est particulièrement lié à l'exposition aux statines, ce qui le rend intéressant pour un certain nombre de myosites apparues sous ce traitement, qui persistaient à l'arrêt des statines et pour lesquelles on se posait la question d'un lien éventuel entre les 2. Cette technique sera également utile pour les cas d'élévation persistante des CPK après l'arrêt des statines, plus fréquents, mais parfois difficiles à appréhender, avec une symptomatologie moins spécifique de myalgies ou de fatigabilité musculaire importante mais sans déficit moteur franc associé. L'identification de ces anticorps permettra d'aller plus loin dans les examens jusqu'à la biopsie musculaire et, éventuellement, un traitement immunomodulateur si les arguments en faveur d'une pathologie active, nécrosante, évolutive sont assez nombreux.

Référence bibliographique

Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al. Auto-antibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63(3):713-21.

La polyneuropathie du syndrome POEMS : de l'aigu au chronique

Deux articles récents rapportent les observations de patients atteints du syndrome POEMS, dont la neuropathie était aiguë dans 1 cas, et précédait de 10 ans la découverte du syndrome POEMS dans l'autre.

Le premier article (1) relate donc l'observation d'une femme âgée de 34 ans qui, 10 jours après un épisode de diarrhée, a développé de façon aiguë une faiblesse et des paresthésies des membres inférieurs. Trois jours plus tard, la faiblesse gagnait les membres supérieurs. Deux semaines après le début des troubles neurologiques, la marche autonome n'étant plus possible, la patiente a dû être hospitalisée. L'examen à 4 semaines du début montrait la présence d'un déficit moteur proximal et surtout distal aux membres inférieurs. Il y avait aussi des paresthésies distales, une diminution de la pallesthésie en distal, et une aréflexie généralisée. Il n'y avait ni atteinte des nerfs crâniens ni dysautonomie. Le diagnostic de syndrome de Guillain-Barré a alors été posé. Il existait une thrombocytémie, une gammopathie monoclonale IgG-lambda, et la protéinorachie était de 2,37 g/l avec 6 éléments. L'étude électrophysiologique (réalisée au vingt-huitième jour) montrait une réduction marquée de la conduction nerveuse et un bloc de conduction sur le nerf médian à l'avant-bras. Les latences des ondes F étaient nettement augmentées. L'ensemble de l'examen évoquait une polyneuropathie démyélinisante. La neuropathie progressait encore à la sixième semaine, conduisant à un traitement comprenant des corticoïdes à haute dose et des perfusions d'Ig i.v. Malgré le traitement, l'état de la patiente a continué de se détériorer. D'importants œdèmes des membres inférieurs se sont installés. Un nouvel examen vers la huitième semaine a révélé la présence d'une hépatosplénomégalie, d'une ascite et de multiples lésions sclérotiques vertébrales au scanner. Le taux de VEGF était très élevé (3 990 pg/ml, pour une normale < 600 pg/ml). Le diagnostic de syndrome POEMS a alors été posé. Une chimiothérapie (melphalan) et une autotransfusion de cellules souches ont été instituées. La neuropathie et les signes systémiques se sont améliorés et, à 4 mois, la patiente était capable de marcher à nouveau. Une revue de 30 patients avec syndrome POEMS observés dans la même université de Chiba a montré que la durée moyenne de la maladie était de 37 mois. La moitié des patients ne pouvait marcher à 12 mois du début. Le symptôme initial était une polyneuropathie dans la moitié des cas. Les facteurs prédictifs d'une rapide évolution vers l'impossibilité de marcher étaient la présence d'épanchements pleuraux ou ascitiques et un taux élevé de VEGF.

Dans le deuxième article (2), une patiente âgée de 42 ans, originaire d'Asie du Sud-Est, était atteinte d'une polyneuropathie importante depuis 10 ans et traitée par corticoïdes et Ig i.v. sans aucune amélioration. Elle développait depuis 1 an une hypertrichose, une hyperpigmentation cutanée, un bombement et un blanchiment des ongles. Elle avait également un œdème papillaire. La protéinorachie était de 0,63 g/l et le sérum contenait une immunoglobuline monoclonale IgA lambda. Le scanner montrait un épanchement péricardique et pleural. Le scanner de l'abdomen montrait, quant à lui, la présence d'ascite et une splénomégalie. Enfin, il existait des lésions ostéosclérotiques sur l'os iliaque gauche et le fémur. Le diagnostic de syndrome POEMS a alors été posé. Le taux de VEGF était de 1 960 pg/ml (normale = 31-86 pg/ml). Après chimiothérapie et autotransplantation de cellules souches, les symptômes et les signes systémiques ont régressé.

P. Bouche, Paris

Commentaire

Ces 2 observations montrent le large éventail des présentations de la polyneuropathie. Habituellement, la neuropathie est d'évolution subaiguë, en quelques mois. Les formes aiguës ou, au contraire, très chroniques sont rares. Le trait inhabituel de la seconde observation était le délai de près de 10 ans entre les premiers symptômes de neuropathie et l'apparition des signes systémiques du syndrome POEMS. Dans le premier cas, l'installation aiguë de la polyneuropathie, de type Guillain-Barré, est également rare.

Références bibliographiques

1. Iose S, Misawa S, Kanai K et al. POEMS syndrome with Guillain-Barré syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):678-80.
2. Nguyen VH. POEMS syndrome diagnosed 10 years after disabling peripheral neuropathy. *Case Report Med* 2011 [Epub ahead of print].

Les premiers cas français publiés de neuropathie sensitivomotrice à début facial

S. Vucic et al. (1), de Boston, rapportaient en 2006, dans *Brain*, un nouveau syndrome caractérisé par une neuropathie sensitive et motrice à début facial qu'ils intitulaient *FOSMN syndrome*, pour *Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy*. F. Fluchere et al. (2) rapportent en 2011 les premiers cas français publiés. Quatre observations sont présentées. Il y a 3 hommes pour 1 femme. Les 3 premiers cas sont très caractéristiques, avec un âge de début situé entre 50 et 60 ans. Les premiers symptômes sont toujours de type sensitif et intéressent le territoire du nerf trijumeau. Les paresthésies faciales sont soit bilatérales et symétriques (dans 1 cas), soit unilatérales ou largement prédominantes d'un côté. Ces troubles sensitifs peuvent s'étendre à l'ensemble du territoire trigéminal. Les troubles moteurs suivent, touchant le territoire bulbaire dans les 4 cas rapportés. Une paralysie faciale bilatérale est également présente. L'atteinte motrice s'étend ensuite aux membres supérieurs. L'atteinte du neurone moteur supérieur n'a pas été rapportée dans les cas princeps, mais était présente dans le quatrième cas français. La durée de la maladie était de 5 à 10 ans pour les 3 premiers cas et de 1,5 an pour le quatrième, avec atteinte centrale associée. Le réflexe de clignement (*Blink Reflex*) était anormal dans les 4 cas. Les potentiels sensitifs aux membres supérieurs étaient altérés dans 3 cas sur 4. Deux des patients sont décédés de troubles respiratoires avec pneumonie de déglutition, 1 est toujours vivant, et le dernier, avec atteinte centrale, est décédé de façon brutale, sans cause identifiée.

P. Bouche, Paris

Commentaire

Ce nouveau syndrome est ainsi caractérisé par une double neuropathie : sensitive initiale, qui intéresse la face territoire du nerf trijumeau, et motrice, de type corne antérieure, qui s'étend de la face aux membres supérieurs. On peut ainsi parler de l'association d'une ganglionopathie limitée à la face, mais qui touche aussi les membres supérieurs (altération des potentiels sensitifs), et d'une neuropathie motrice, elle aussi limitée à la face et aux membres supérieurs. Le diagnostic est alors facile si l'on y pense. Il n'y a pas de traitement, et l'évolution paraît, sur les cas rapportés, plus lente que pour les formes habituelles de la maladie du motoneurone. Il n'y a pas de caractère familial, et l'origine de ce nouveau syndrome est encore bien mystérieuse.

Références bibliographiques

1. Vucic S, Tian D, Chong PS et al. Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology. *Brain* 2006;129(Pt 12):3384-90.
2. Fluchere F, Verschuere A, Cintas P et al. Clinical features and follow-up of four new cases of facial-onset sensory and motor neuronopathy. *Muscle Nerve* 2011; 43(1):136-40.

Annoncez-vous !

Les annonces professionnelles : un service fait pour vous !

- ▶ une deuxième insertion gratuite pour les abonnés
- ▶ des tarifs dégressifs pour les collectivités
- ▶ des annonces professionnelles gratuites pour les étudiants

Contactez Valérie Glatin au 01 46 67 62 77 ou faites parvenir votre annonce par mail à vglatin@edimark.fr