

Une forme catastrophique de myopathie nécrosante auto-immune à anticorps anti-SRP : à propos d'un cas

A catastrophic form of an auto-immune necrotizing myositis with anti-SRP antibodies : a case report

Driouach S., Mounir A., Elkhader S., Zinebi A. et Moudden M.-K.

Service de Médecine interne, Hôpital militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

RESUME

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) est une entité rare nouvellement identifiée au sein du groupe des myopathies inflammatoires idiopathiques. Son caractère auto-immun est suggéré par son association à des auto-anticorps spécifiques, le premier identifié est l'anticorps anti-signal recognition particle (SRP) et le deuxième récemment mis en évidence est l'anticorps anti-HMG-CoA réductase (HMGCR). Les anti-SRP ne sont retrouvés que dans 3 à 6 % des MNAI, définissant ainsi un sous groupe encore plus rare dont le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. La MNAI à anti-SRP est le plus souvent associée à un déficit musculaire symétrique d'emblée sévère et une élévation très importante des enzymes musculaires avec un aspect histologique caractérisé par la présence simultanée de phénomène de nécrose/régénération et d'infiltrat inflammatoire minime voire même absente. Ces myopathies sont d'évolution potentiellement grave et donc un diagnostic précoce est nécessaire afin d'instaurer un traitement immunosuppresseur le plus rapidement possible. Nous rapportons ici le premier cas diagnostiqué au sein de notre formation, d'une forme catastrophique d'une myopathie nécrosante auto-immune à anti-SRP d'évolution fatale malgré la mise en route d'une stratégie thérapeutique intense.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 518-21
Doi : 10.30637/2019.19-001

ABSTRACT

Autoimmune necrotizing myopathies (AINM) is a rare entity newly identified in the group of idiopathic inflammatory myopathies. Its autoimmune character is suggested by its association with specific auto antibodies, the first identified is the anti-signal recognition particle (SRP) and the second recently highlighted is the anti-HMG-CoA reductase antibody. The anti-SRP antibodies are only defined in 3 to 6 % of AINM, thus defining a more rare subgroup whose pathophysiological mechanism is still unclear. The AINM with anti-SRP is usually associated with a symmetrical severe muscle deficit and a very important elevation of muscle enzymes with a histological aspect characterized by the simultaneous presence of necrosis / regeneration phenomena and minimal or absent inflammatory infiltrate. These myopathies are of potentially serious evolution and therefore an early diagnosis is necessary in order to initiate an immunosuppressive treatment as quickly as possible. We report here, the first case diagnosed within our service, of a catastrophic form of an auto-immune necrotizing myopathy with anti-SRP antibodies with a fatal evolution despite the initiation of an intense therapeutic strategy.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 518-21
Doi : 10.30637/2019.19-001

Key words : inflammatory myopathy, autoimmune necrotizing myopathy, anti-SRP antibodies

INTRODUCTION

Les anticorps anti-SRP, décrits pour la première fois en 1986¹ sont des auto-anticorps spécifiques de myopathie définissant un sous groupe rare de myopathie inflammatoire idiopathique. La protéine SRP est un complexe ribonucléoprotéique ubiquitaire exprimé à la surface du réticulum endoplasmique, composé d'une chaîne d'ARN et de six polypeptides de 72 kDa, 68 kDa, 54 kDa, 19 kDa, 14 kDa et 9 kDa. Sa fonction principale est la reconnaissance et l'adressage des protéines nouvellement synthétisées vers le réticulum endoplasmique. Les anticorps anti-SRP sont dirigés contre ce complexe en inhibant ainsi sa fonction par la reconnaissance d'une de ses sous-unités qui est la 54 kDa². Devant un tableau de myopathie sévère associant une faiblesse musculaire majeure à une élévation très importante des enzymes musculaires, ces auto-anticorps doivent être recherchés. Nous rapportons ici, le premier cas de son genre diagnostiqué au sein de notre formation, d'une myopathie nécrosante auto-immune à anti-SRP d'évolution fatale malgré la mise en route d'une stratégie thérapeutique intensifiée.

OBSERVATION

Madame H., âgée de 58 ans, suivie pour une cystite chronique, pas de notion de prise de médicaments au long court, qui s'est présentée pour une tetraparésie d'installation rapidement progressive sur 1 mois confiant la patiente au lit associée à des myalgies. La symptomatologie s'est aggravée 1 semaine avant son admission par l'installation rapide d'une dyspnée stade III de la NYHA et apparition des troubles de déglutition type dysphagie modérée aux solides. Le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie, d'asthénie et d'amaigrissement non chiffré. L'examen clinique trouvait une patiente stable sur le plan hémodynamique, apyrétique, polypnéique avec des râles ronflants au niveau des bases pulmonaires. La marche et station debout étaient impossibles. L'examen neurologique objectivait un déficit moteur coté à 2/5 aux membres supérieurs et 1/5 aux membres inférieurs avec une diminution des réflexes ostéotendineux sans déficit sensitif associé. Il n'y avait pas de signes extra musculaires notamment cardio-vasculaires, cutanéomuqueux ou ostéo-articulaires.

La patiente avait bénéficié d'un bilan biologique ayant révélé une rhabdomyolyse importante avec des CPK à 8351 UI/l (29-168 UI/l) et LDH à 1008 UI/l (125-220 UI/l). On notait également une cytolysé hépatique avec des ASAT à 814 UI/l (5-34 UI/l) et des ALAT à 466 UI/l (0-55 UI/l). La fonction rénale, l'ionogramme complet et les marqueurs tumoraux étaient normaux et le bilan infectieux était négatif.

Un électromyogramme des quatre membres trouvait une atteinte de type myogène et une biopsie musculaire était compatible avec une myopathie nécrosante. En parallèle, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ainsi qu'un électrocardiogramme et une échographie cardiaque transthoracique étaient réalisés

n'ayant objectivé aucune anomalie. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et l'écho-mammographie n'avaient pas été réalisées. La recherche des anticorps anti-SRP était positive. Le dosage des anticorps HMGCR et le reste du bilan auto-immun étaient négatifs.

Devant l'atteinte musculaire sévère d'installation aiguë, la positivité des anticorps anti-SRP et les données de la biopsie musculaire, le diagnostic d'une myopathie nécrosante auto-immune à anticorps anti-SRP était établi. Une corticothérapie à base de Solumedrol en bolus de 1 g par jour pendant 3 jours était démarrée, associée au méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine et des cures d'immunoglobulines intraveineuses étaient mises en route. On ne notait aucune amélioration et l'évolution était rapidement défavorable par l'installation d'une détresse respiratoire nécessitant le transfert de la patiente en réanimation et sa mise sous ventilation mécanique. L'hospitalisation en réanimation était marquée par l'aggravation de l'état respiratoire probablement en rapport avec une surinfection pulmonaire sur des foyers de pneumopathie d'inhalation conduisant par conséquence à un arrêt cardio-respiratoire ne répondant à aucunes mesures de réanimation et donc au décès de la patiente.

DISCUSSION

Les MNAI est un sous groupe rare parmi les myopathies inflammatoires idiopathiques^{3,4}. Leur caractère auto-immun est suggéré par l'association fréquente spécifique à des auto-anticorps, dans ce sens et selon les critères les plus récents du Centre européen Neuromusculaire (ENMC) des MNAI établis en 2017⁵, 3 sous-types de MNAI ont été distingués : les MNAI associées aux anticorps anti-SRP⁶, celles associées à l'anticorps anti-HMG-CoA réductase récemment mis en évidence⁷ et bien d'autres qui peuvent être séro-négatives.

Les MNAI à anticorps anti-SRP est une entité encore plus rare, ne représentant que 3 à 6 % des cas de MNAI⁸. Les anticorps anti-SRP sont dirigés contre le complexe SRP qui est exprimé à la surface du réticulum endoplasmique dont la fonction principale est la reconnaissance et l'adressage des protéines vers ce compartiment. Sa fonction est ainsi inhibée par la reconnaissance d'une de ses sous-unités, la 54kDa, par ces auto-anticorps². Cependant leur rôle dans la pathogenèse des MNAI est encore mal élucidé. Différentes méthodes sont utilisées pour la détection de ces auto-anticorps anti-SRP, soit par immunoprécipitation et immunodot pour la détection qualitative, ou par dosage immuno-enzymatique (ELISA) et dosage immunologique de billes laser adressables (ALBIA) pour la mesure quantitative. A noter que la coloration par immunofluorescence indirecte (IFI) des cellules HEp-2 peut indiquer la présence de ces auto-anticorps. L'isotype des IgG anti SRP principalement retrouvé dans environ 80 % des sérums de patients anti-SRP positif est l'IgG1. Le deuxième isotype est l'IgG4 qui est retrouvé chez environ 29 %. L'IgG2 et IgG3 peuvent

aussi être retrouvés alors toujours associés aux IgG1 ou IgG4⁸.

Les MNAI à anti-SRP surviennent le plus souvent chez l'adulte à un âge plus jeune que les autres sous-types. Classiquement, elles sont associées à une forme sévère de myopathie, caractérisée par un début brutal ou rapidement progressif d'un déficit musculaire proximal symétrique d'emblée sévère inférieure ou égale à 3/5 dans plus de 50 % des cas, le plus souvent associé à des myalgies^{6,8}. L'atteinte musculaire intéresse également les muscles pharyngés avec une dysphagie dans 30-69 % des cas¹⁰ ce qui a été rapporté également par notre patiente. Dans la série de Hengstman *et al.* cette atteinte était plus fréquente qu'au cours des autres myosites⁸. Elle doit donc être systématiquement recherchée et alerter les cliniciens quand elle est présente vu le risque de complications respiratoires potentiellement létales.

D'autre part, une dyspnée associée ou non à un trouble ventilatoire restrictif, secondaire à l'atteinte musculaire ou à une atteinte parenchymateuse pulmonaire interstitielle, peuvent exister. Parmi les autres manifestations rencontrées, les MNAI à anti-SRP peuvent s'associer à un phénomène de Raynaud, un syndrome sec, une atteinte cardiaque ou des arthrites avec des fréquences variables mais ne sont pas plus fréquentes qu'au cours des autres myosites.

Sur le plan biologique, les signes cliniques musculaires sont accompagnés d'une élévation importante des enzymes musculaires avec des taux moyens des CPK allant de 6.600 à 15.000 UI/l⁸, généralement plus élevés aux taux observés au cours des autres myosites, probablement en rapport avec la nécrose importante des fibres musculaires entraînant une libération excessive des CPK.

Histologiquement, la biopsie musculaire est caractérisée par la présence simultanée de fibres musculaires en nécrose et d'autres en régénération^{6,8,9}. La présence d'inflammation est rarement observée, si elle est peu importante, ne doit pas éliminer le diagnostic. Le dépôt du complexe d'attaque membranaire C5-b9 peut se voir parfois à la surface des fibres musculaires^{8,9}.

Conformément avec les derniers critères de l'ENMC (2017), la présence de taux élevés de CPK et d'une faiblesse proximale suffirait à diagnostiquer une MNAI chez les patients positifs pour les auto-anticorps anti-SRP ou anti-HMGCR, alors qu'une biopsie musculaire serait nécessaire pour ceux qui sont auto-anticorps négatifs⁵.

Sur le plan thérapeutique aucune stratégie n'est valide, en raison d'absence des essais cliniques randomisés contrôlés. Néanmoins, l'intérêt d'un diagnostic précoce suivi d'un traitement rapide est reconnu. Toutes les séries rapportées dans la littérature, soulignent la nécessité d'adjonction, à une corticothérapie forte dose, d'un traitement

immunosuppresseur voire même une combinaison de plusieurs immunosuppresseurs⁶, à visée d'épargne cortisonique devant le risque de rechutes fréquentes et le caractère chronique de cette affection. L'efficacité des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses a été rapportée dans les formes graves ou réfractaires aux corticoïdes¹⁰. Des résultats prometteurs sont rapportés sur l'utilisation du rituximab². Dans notre cas, l'association d'une corticothérapie forte dose au méthotrexate combinée aux immunoglobulines intraveineuses a été rapidement instauré dès la suspicion d'une MNAI, mais l'évolution était rapidement défavorable conduisant malheureusement au décès de la patiente.

CONCLUSION

Les MNAI à anticorps anti-SRP est une entité d'une sévérité importante. La corticorésistance est fréquente et l'association d'immunosuppresseurs est souvent nécessaire. Notre cas illustre la gravité potentielle de cette pathologie engageant ainsi le pronostic vital. Des études prospectives et des essais thérapeutiques seront nécessaires afin de mieux définir la meilleure stratégie thérapeutique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:9507-11.
2. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1328-34.
3. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734-47.
4. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR *et al.* 119th ENMC international workshop : trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(5):337-45.
5. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop : Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):87-99.
6. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:209-15.
7. 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.* 2011;63:713-21.
8. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel JL, Bloch-Queyrat C, Behin A *et al.* Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1961-71.

9. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:420-8.
10. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy *JAMA Neurol.* 2015;72(9):996-1003.

Correspondance :

S. DRIOUACH
Hôpital militaire Moulay Ismail
Service de Médecine interne
BP S15, Meknès, Maroc
E-mail : sh.driouach@gmail.com

Travail reçu le 4 janvier 2019 ; accepté dans sa version définitive le 19 mars 2019.