



Myopathie Nécrosante Auto-Immune anti-SRP positif : une première observation immunologiquement et histologiquement documentée chez une patiente sénégalaise

Immune Mediated Necrotizing Myopathy associated with anti-SRP autoantibodies and histological documentation: a first Senegalese case report

Kane BS¹, Kollo D¹, Niang MA¹, Dieng M¹, Lo B¹, Diouf AB², Benjelloun F¹, Sow M¹, Ndao AC¹, Diagne N¹, Dial CM³, Pouye A¹

1. Service de Médecine Interne, Hôpital Aristide Le Dantec, Université Cheikh Anta DIOP de Dakar, Sénégal

2. Service d'Orthopédie-Traumatologie, Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar, Sénégal

3. Service d'anatomie-pathologique, Université Cheikh Anta DIOP de Dakar, Sénégal

Auteur correspondant : Pr KANE Baïdy SY

Résumé

Introduction : Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) sont une entité spécifique et rare des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) caractérisée par un déficit musculaire proximal sévère, une quasi absence de signes extra-musculaires à la clinique, des auto-anticorps spécifiques qui reconnaissent la particule de reconnaissance du signal (SRP) et qui ciblent l'hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMGCR) à l'immunologie ; et à la biopsie une nécrose des fibres musculaires avec un infiltrat de cellules inflammatoires minime. Nous en rapportons une observation sénégalaise

Observation : Il s'agissait d'une patiente sénégalaise âgée de 17 ans qui nous a été adressée après 6 mois d'évolution de sa symptomatologie pour un déficit musculaire sévère proximal bilatéral et symétrique associé à des myalgies diffuses et à une dyspnée d'effort ; le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. A la paraclinique, sa créatinine phosphokinase (CK) était à 5096 (26,7N), aspartate aminotransférase (ASAT) à 220 UI/L (5,5N), alanine aminotransférase (ALAT) à 118 UI/L (3,3N), les autres analyses biologiques dont l'urée, la créatinémie, la glycémie, la protéinurie sur urines de 24H, l'ionogramme sanguin, la protéine C réactive (CRP) étaient normaux. Au plan immunologique, seuls les anticorps anti-SRP étaient positifs et la biopsie musculaire a objectivé un profil histologique de myosite nécrosante immuno-médiée. L'évolution a été favorable sous équivalent prednisone à 1mg/kg/jr per os avec adjuvants combinée au Méthotrexate et à de la kinésithérapie.

Conclusion : L'évaluation clinique musculaire systématisée, la recherche d'anticorps spécifiques des myosites et la biopsie musculaire ont permis de documenter une MNAI.

Mots clés : Myopathie Nécrosante Auto-Immune - Myopathie Inflammatoire - Afrique Sub-Saharienne.

Summary

Introduction: Immune-Mediated Necrotizing Myopathy (IMNM) are a specific and rare entity of Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM), characterized by clinically severe proximal muscle weakness and the absence of extra-muscular signs. Immunological findings show specific anti-signal recognition particle antibodies (SRP) and antibodies that target hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase (HMGCR). On biopsy there is necrosis of muscle fibers with minimal inflammatory cells. We were able to describe all these findings in a Senegalese patient.

Observation: A 17 years old Female Senegalese patient, referred to us 6 months following the onset of her symptoms for bilateral, symmetrical, severe proximal muscle weakness associated to generalized muscle pain. The patient looked ill and was breathless on effort. Blood tests showed high creatinine phosphokinase levels at 5096 (26.7N), high Aspartate aminotransferase levels at 220UI/L (5.5N), Alanine aminotransferase levels were high as well at 118UI/L (3.3N). The other tests such as kidney function test, blood sugar, serum electrolytes, proteinuria and C reactive protein had normal values. Immunologically only anti-SRP antibodies were positive. Muscle biopsy found a histological pattern of immune-mediated necrotizing myopathy.

Evolution was favorable with equivalent of prednisone at 1mg/kg/day per os with adjuvant medication, combined with Methotrexate and physiotherapy.

Conclusion: Systematic muscular clinical evaluation, testing for myositis specific antibodies and muscle biopsy all permitted in diagnosis.

Key words: Immune-Mediated Necrotizing Myopathy - Idiopathic Inflammatory Myopathies - Sub-Saharan Africa.



Introduction

La dermatomyosite (DM), le syndrome des anti-synthétases (SAS), la polymyosite (PM) et la myosite à inclusions (MI) ont depuis longtemps été reconnus comme des sous-groupes distincts des myopathies inflammatoires idiopathiques [1]. Toutefois au courant des 15 dernières années, il a été retrouvé dans les biopsies musculaires effectuées chez certains patients porteurs d'une myopathie inflammatoire, des lésions de nécrose importante avec peu ou pas d'infiltrat inflammatoire. Ces patients sont aujourd'hui reconnus comme appartenant à un nouveau sous-groupe distinct de myopathies inflammatoires inclus dans les classifications les plus récentes comme étant celui des myopathies nécrosantes auto-immunes [2, 3, 4]. Deux auto-anticorps ont été décrits en association avec le groupe des MNAI : ceux qui reconnaissent la particule de reconnaissance du signal (SRP) et ceux qui ciblent l'hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMGCR) divisant ce sous-groupe en trois entités bien distinctes : MNAI à anticorps anti-SRP, MNAI à anticorps anti-HMGCR et MNAI séronégative [5, 6].

Les MII ont une prévalence de 12 à 14 cas pour 100000 personnes et les MNAI représentent environ 35% de toutes les MII et correspondraient à la forme la plus grave et la plus invalidante de myosites auto-immunes, souvent réfractaires aux immunothérapies conventionnelles [7, 8].

Elles ont été rarement rapportées en Afrique subsaharienne. Une large étude multicentrique portant sur les maladies systémiques au Sénégal avait décrit 21 cas de MII sur une période de 10 ans. Aucun cas de MNAI n'a été rapporté dans cette série [9, 10, 11, 12, 13]. De même, une grande étude sud-africaine récente de MII, avec revue de la littérature africaine, n'avait pas identifié de cas de MNAI en Afrique subsaharienne. Les auteurs avaient insisté sur les difficultés liées à la documentation histologique et la mise en évidence des anticorps spécifiques dans notre contexte [14]. Une observation de myopathie à anti-HMGCR d'origine

toxique secondaire à la prise de statines, sans documentation histologique a été rapportée [15].

Nous rapportons une observation de MNAI-SRP+ et discutons ses particularités cliniques, immunologiques et histologiques.

Observation

Il s'agissait d'une patiente âgée de 17 ans qui nous a été adressée pour prise en charge d'un déficit musculaire associé à des myalgies diffuses évoluant depuis 6 mois. Il n'existait pas d'antécédents, notamment de prise de statines ou de maladies auto-immunes. Le déficit était d'installation progressive avec difficultés chez la patiente de soulever des objets, de monter les escaliers et de se relever sans appui, associées à des myalgies spontanées, sans arthralgies, diffuses, sans horaire particulier d'intensité 9/10 à l'échelle visuelle analogique et non calmées par la prise d'antalgiques usuels. Elle rapportait une fatigabilité musculaire avec un périmètre de marche de 100 mètres. Il existait une dysphagie aux aliments solides sans fausse route avec test à l'eau normal. La symptomatologie évoluait dans un contexte d'amaigrissement non chiffré, d'asthénie physique intense et d'anorexie non sélective. Les constantes hémodynamiques étaient stables. L'évaluation musculaire avait montré une démarche dandinante avec amyotrophie des ceintures scapulaire et pelvienne. Il existait un signe du foulard et du tabouret avec une manœuvre de Barré exécutée à moins de 10 secondes et une manœuvre de Mingazzini (aux membres inférieurs) impossible. Le testing musculaire segmentaire objectivait un déficit proximal prédominant au niveau des fléchisseurs du cou et sur les groupes musculaires des membres inférieurs (psoas-iliaque, grand fessier, quadriceps fémoral) avec un respect du territoire distal (voir tableau). Les réflexes idiomusculaires étaient abolis. Nous avons conclu à un syndrome myogène sévère proximal, bilatéral et symétrique. Le reste de l'examen somatique notamment cardiovasculaire, neurologique, respiratoire et cutanéophanarien était normal.

Tableau I : Testing musculaire segmentaire chez notre patiente

	Muscles	Cotation selon MRC
Force musculaire segmentaire	Fléchisseurs Cervicaux	1/5
	Deltoïde	3/5
	Biceps Brachial	3/5
	Extenseurs des Poignets	5/5
	Psoas	1/5
	Grands Fessiers	2/5
	Moyens Fessiers	-
	Quadriceps Fémoral	2/5
	Releveurs des Pieds	5/5

L'hémogramme

montrait des leucocytes à 7300 Giga/l, un taux d'hémoglobine à 12,6 g/dl et les plaquettes à 512000 G/l. La CRP était inférieure à 6mg/l, les transaminases notamment ASAT et ALAT étaient respectivement à 138 UI/L (5,5N) et à 100 UI/L (3,3N). La CK était à 4610 U/L (soit 26,7N). Les autres examens biologiques réalisés étaient normaux incluant l'urée, la créatinémie, la glycémie, la protéinurie sur urines de 24 heures, l'ionogramme sanguin. L'examen cytobactériologique des urines était stérile. La recherche d'anticorps anti-VIH, de

l'antigène Hbs et d'anticorps anti-Hbc était négative.

A la recherche des auto-anticorps spécifiques des myosites, seuls les anticorps anti-SRP étaient positifs. La biopsie musculaire réalisée au niveau du deltoïde a permis d'objectiver un tissu musculaire strié siège d'une congestion avec dépôts de pigments d'hemosidérine contenant un infiltrat discret focale essentiellement lymphocytaire avec plusieurs foyers de nécrose des faisceaux musculaires prenant l'aspect cirieux de Zencker (figure 1).

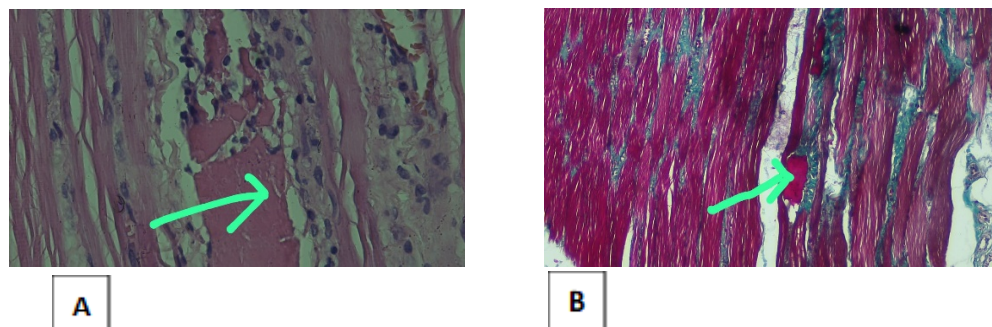


Figure 1 : Histologie musculaire au niveau deltoïdien (A, B : avec coloration trichromique) montrant un foyer de nécrose musculaire chez notre patiente (flèche verte)

Le diagnostic de MNAI à auto-anticorps anti-SRP positif a été retenu.

L'évolution initiale a été favorable sous équivalent prednisonne à 1mg/kg/jr per os avec adjuvants combiné au Méthotrexate (initiée à 12,5 mg /semaine augmentée par palliers de 2.5mg jusqu'à 25mg injectable) et à la kinésithérapie.

Discussion

Nous rapportons pour la première fois, à notre connaissance, un cas de MNAI immunologiquement et histologiquement documenté, en Afrique subsaharienne.

Ce sous-groupe spécifique est relativement rare parmi les maladies auto-immunes systémiques et caractérisé par une clinique dominée par les atteintes musculaires sévères avec très peu ou pas de signes extra-musculaires associée à la présence des anticorps anti-SRP, anti-HCGMR ou leur absence avec à la biopsie musculaire une nécrose des fibres musculaires avec très peu ou pas d'infiltrat inflammatoire [3, 10, 11, 16].

Les facteurs de risque de MNAI sont imparfaitement connus. Au plan génétique, les allèles HLA-DRB1*08 : 03 et HLA-DRB1*14 : 03 ont été associées à la survenue d'une MNAI anti-SRP+ dans les populations japonaises et coréennes, respectivement. Aucune association n'a été rapportée dans les populations blanches caucasiennes et noires [17, 18, 19].

Au plan physiopathologique, l'implication directe des auto-anticorps anti-SRP et anti HMG-CR a été suggérée par des données in vivo et in vitro, au cours

de la MNAI. En effet, le titre de ces auto-anticorps a été corrélé à l'activité de la maladie, à la force musculaire et le taux de CK, reflet de la nécrose musculaire. Il a été en outre noté, dans les fibres musculaires nécrotiques des patients atteints de MNAI, des signaux d'activation de la voie classique du complément indiquant que la nécrose est dépendante des anticorps et du complément [16].

La MNAI SRP positive affecte préférentiellement, comme dans notre observation, les adultes jeunes de sexe féminin. Il a été noté des cas pédiatriques, l'âge de survenue du sous - type de MNAI que nous avons rapporté, est plus précoce que dans les formes associées à anti-HMGCR [16].

La présentation clinique est proche de celle observée pour les polymyosites mais avec une mode d'installation plus rapide et une souvent évolution plus sévère [20]. Cliniquement, il s'agissait donc d'un déficit musculaire plutôt proximal des ceintures scapulaires et pelviennes. Le mode d'installation peut être subaigu ou progressif en quelques semaines ou quelques mois comme noté dans notre observation [21]. La caractéristique clinique principale de la MNAI est représentée par la sévérité du déficit musculaire prédominant sur les groupes musculaires proximaux des membres inférieurs, avec peu ou pas de manifestations extra-musculaires [16]. Cette présentation a été notée chez notre patiente, attestée par l'impossibilité d'exécution de la manœuvre de Mingazzini aux membres inférieurs et le déficit sévère (< 3/5 selon l'échelle MRC) des muscles psoas, quadriceps fémoral, grand fessier. En outre, il n'existait pas de



signes extra musculaires. Les myalgies sont plus fréquentes comparativement aux autres MII [20]. Une dysphagie, telle que notée chez notre patiente, secondaire à l'atteinte de la musculature pharyngée et réversible sous traitement immunomodulateur, a été rapportée chez 30-70% des patients [22]. L'atteinte respiratoire par déficit diaphragmatique a été plus rarement décrite et une pneumopathie interstitielle a été rapportée dans certaines observations avec anticorps anti-SRP [23]. Les atteintes cardiaques et respiratoires ont été plus fréquemment rapportées dans les MNAI à anti SRP positifs comparativement aux formes associées aux anti-HMGCR [22, 2]. Bien que l'examen clinique (respiratoire et cardiaque) était normal, une tomodensitométrie du thorax ainsi qu'une échographie cardiaque non réalisées faute de moyens financiers, devraient être systématiques pour évaluer l'atteinte cardio-respiratoire de la MNAI. Il n'est pas rare d'observer une participation des muscles paravertébraux en particulier cervicaux avec un syndrome de nuque tombante ou *dropped head syndrome* ; des formes axiales prédominantes sont possibles [24]. Des signes cutanés évoquant une dermatomyosite ont été rarement observés, ils étaient absents dans notre observation soulignant l'importance du dosage des anticorps spécifiques et de la biopsie musculaire dans l'individualisation des sous-groupes de myosites auto-immunes [25, 26]. Dans la majorité des cas, l'élévation des enzymes musculaires est importante (CK entre 3000 à 25 000 UI/L selon les séries, en moyenne 12 500 UI/l) et il n'existe habituellement pas de syndrome inflammatoire biologique ce qui était conforme à notre observation. D'autres anomalies biologiques absentes dans notre observation, peuvent être notées en cas de rhabdomyolyse aiguë sévère (insuffisance rénale et troubles ioniques) [22, 25, 26]. La biopsie musculaire a permis de confirmer le diagnostic de MNAI chez notre patiente. En effet, le profil histologique de nécrose musculaire avec peu d'infiltrat inflammatoire constitue la particularité de ce sous-type de MII [3]. L'identification des anticorps spécifiques anti-SRP a également un intérêt diagnostique, mais aussi pronostique. En effet, si les MNAI séronégatives et anti-HMGCR ont été associées à la survenue de cancer, il n'existe pas à ce jour de surrisque démontré avec le sous type MNAI-SRP+ [27].

Conclusion

La présentation clinique de la MNAI est caractérisée par un déficit musculaire de topographie proximale et de distribution symétrique, sévère, particulièrement aux membres inférieurs avec peu

ou pas de manifestations extra-musculaires et un taux de CK très élevé.

Cette observation originale démontre l'intérêt d'une exploration approfondie des myosites par la mise en évidence des auto-anticorps spécifiques des myosites et l'identification des profils histologiques des sous-types de myosites grâce à la biopsie musculaire.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015; 373(4): 393-4
2. 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
3. Allenbach Y, Mammen AL, Stenzel W, Benveniste O. Immune-mediated necrotizing myopathies working G. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28(01): 87-99
4. Senecal JL, Raynauld JP, Troyanov Y. Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(5): 878-84
5. Nakao Y, Mukai R, Kabashima T, Ohshima Y, Hamaguchi H, Kashiwagi H et al. A novel antibody which precipitates 7.5S RNA is isolated from a patient with autoimmune disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982; 109(4): 1332-8
6. Okada N, Mimori T, Mukai R, Kashiwagi H, Hardin JA. Characterization of human autoantibodies that selectively precipitate the 7SL RNA component of the signal recognition particle. *J Immunol.* 1987; 138(10): 3219-23
7. Dobloug C, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Stenseth G, Grøvle L et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(8): 1551-6



8. Svensson J, Arkema EV, Lundberg IE, Holmqvist M. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in Sweden: a nationwide population-based study. *Rheumatology*. 2017; 56(5): 802-10
9. Adelowo OO and Bello MKN. Systemic Autoimmune Diseases: Not So Rare in Black Patients. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2014; 4: 130
10. Diallo M, Fall A.K, Diallo I, Diédhiou I et al. Dermatomyositis and Polymyositis: 21 Cases in Senegal. *Médecine Tropicale*. 2010; 70(2): 166-168
11. Dieng MT, Diallo M, Dia D, Sow A and Ndiaye B. Dermatomyositis in Senegal: Study of 56 Cases. *Dakar Médical*. 2005; 50(3): 123-127
12. Kane BS, Niassé M, Ndiaye AA, Ndao AC et al. Systemic Diseases in Dakar (Senegal): Spectrum, Epidemiological Aspect and Diagnostic Time-Limit. *Open Journal of Internal Medicine*. 2018; 8(3): 196-206
13. Kane BS, Niassé M, Ndour MA, Ndao AC, Djiba B, Dieng M, Sow M, Diagne N, Faye A, Ndongo S and Pouye A. Antisynthetase Syndrome in Senegalese Patients: Report of Three Cases. *Open Journal of Internal Medicine*. 2019; 9(4): 121-128
14. Keith JC, Girish MM. The spectrum of idiopathic inflammatory myopathies in South Africa. *Clin Rheumatol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05048-w>
15. Guèye DD, Dia AD, Diagne SN, Ndao AC, Ngouamba BM. Myosite nécrosante immunomédiée à statines : un diagnostic à évoquer. *RAFMI* 2020 ; 7(2) : 46-49
16. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W et al. Immune mediated necrotizing myopathy: Clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12): 689-701
17. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle Nerve*. 2015; 52(2): 196-203
18. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS et al. Increased frequency of DRB1*11: 01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(8): 1233-7
19. Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T et al. HLA-DRB1 alleles in immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurology*. 2016; 87(18): 1954-5
20. Ellis E, Ann Tan J, Lester S, Tucker G, Blumbergs P, Roberts Thomson P et al. Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations. *Muscle Nerve* 2012; 45(2): 189-94
21. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Rev Med Interne* 2013; 34(6): 363-8
22. 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(4): 420-8
23. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(6): 612-9
24. Hannish F, Muller T, Stoltenburg G, Zierz S. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(7): 1104-6
25. Authier F, Kondo H, Ghnassia R, Revuz J, Gherardi R. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries and minimal cellular infiltration: a case associated with cutaneous signs of dermatomyositis. *Neurology* 1996; 46(5): 1448-2451
26. Sampson JB, Smith SM, Smith AG, Singleton JR, Chin S, Pestronk A et al. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord* 2007; 17(5): 404-8
27. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheum* 2018; 20(4): 21