

Lorsque le traitement doit également faire appel au chirurgien

# Rhabdomyolyse inexpliquée

Sandra Hunziker<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Katrin Frauenknecht<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Markus Weber<sup>c</sup>; Prof. Dr méd. Lars C. Huber<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik Innere Medizin Standort Triemli, Département Innere Medizin, Stadtspital Waid & Triemli Zürich; <sup>b</sup> Institut für Neuropathologie, Universitätsspital Zürich; <sup>c</sup> Klinik für Viszeral-, Thorax-und Gefässchirurgie Standort Triemli, Département Chirurgie, Stadtspital Waid & Triemli Zürich

## Rapport de cas

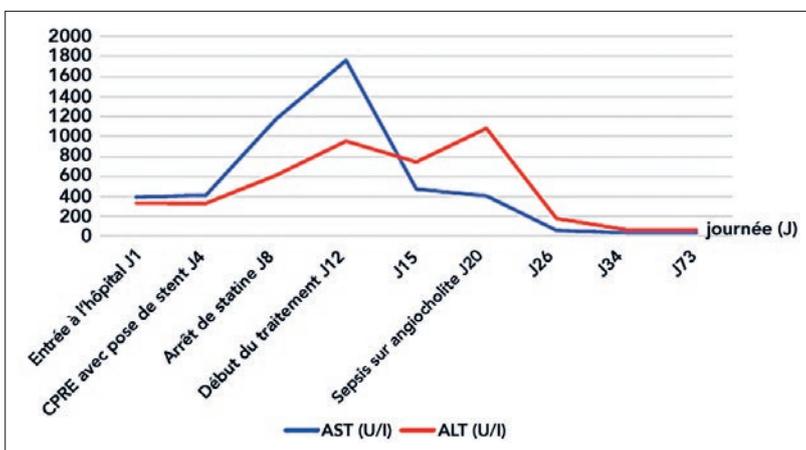
### Anamnèse et statut

Le patient de 80 ans s'est présenté à notre service d'urgence avec un ictère douloureux. Son anamnèse personnelle révélait une insuffisance rénale chronique modérée, une maladie coronarienne des trois vaisseaux avec statut après pose de stent ainsi qu'un carcinome urothélial avec statut après cystoprostatovésiculectomie laparoscopique et lymphadénectomie bilatérale incluant la pose d'un conduit iléal. Jusqu'à récemment, le patient polymorphe se trouvait toutefois globalement dans un état général favorable et avait régulièrement joué au tennis jusqu'à 4 semaines avant son entrée à l'hôpital. Lors de l'anamnèse systématique, le patient a indiqué un manque d'appétit avec perte de poids de 6 kg en 3–4 semaines sans autre symptôme B. Depuis 2 semaines, les selles présentaient une coloration claire et l'urine la couleur de la bière. Le patient était non-fumeur et buvait un verre de vin à chaque repas. Le traitement médicamenteux à l'admission se composait de Aspirin<sup>®</sup> cardio, atorvastatine, ramipril, bisoprolol et pantoprazole.

Le statut du patient indiquait un état général légèrement réduit avec ictère cutané et scléral, sans autre anomalie à l'examen physique.



Sandra Hunziker



**Figure 1:** Evolution schématique des taux de transaminases aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) chez le patient. CPRE: cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique.

## Résultats

Les analyses biochimiques ont révélé des taux nettement accrus de phosphatase alcaline avec 1684 U/l (valeur normale 40–130 U/l) et de bilirubine totale avec 238 µmol/l (<21 µmol/l).

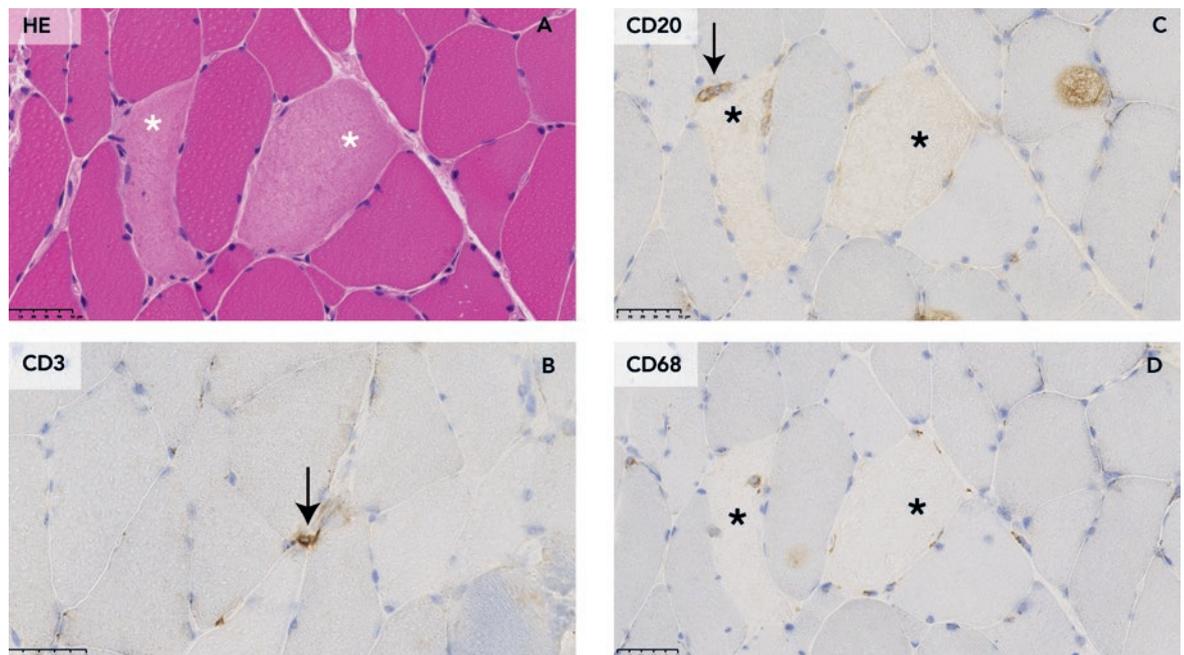
La tomodensitométrie a éveillé la suspicion d'une masse au niveau de la tête du pancréas avec dilatation intra et extrahépatique des voies biliaires et un canal pancréatique principal dilaté. La masse présumée dans la tête du pancréas n'était pas visible avec certitude à l'imagerie. La réalisation d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec brossage cytologique a confirmé la présence d'un adénocarcinome dans la tête du pancréas. Un stent a alors été posé, à la suite de quoi les paramètres de cholestase se sont normalisés.

En cours d'hospitalisation, le patient a rapporté une faiblesse progressive des deux jambes. Il avait besoin de soutien pour se redresser en position assise ou debout et pouvait se déplacer dans la chambre uniquement avec l'aide d'un déambulateur. Il se plaignait en outre de douleurs semblables à des courbatures, principalement dans les cuisses, moins au niveau de la ceinture scapulaire. L'examen a révélé une démarche mal assurée avec les jambes écartées. Il lui était impossible de fléchir les genoux sans prendre appui. La force des muscles indicateurs était égale des deux côtés au niveau des extrémités supérieures (M5), de même qu'au niveau des extrémités inférieures (M5-) avec une faiblesse proximale prononcée. Les muscles du visage, du cou et de la déglutition n'étaient pas concernés.

L'analyse sanguine a révélé une forte hausse des transaminases avec un taux d'aspartate aminotransférase (AST) passant de 390 U/l à 1760 U/l (valeur normale 40 U/l) et un taux d'alanine aminotransférase (ALT) passant de 340 U/l à 955 U/l (valeur normale 41 U/l) en l'espace de 8 jours (fig. 1).

L'échographie de l'abdomen n'a présenté aucune anomalie.

En présence d'un taux considérablement accru de créatine kinase (CK) s'élevant à 92000 U/l (valeur normale <190 U/l), il existait une rhabdomyolyse. La biopsie musculaire (muscle vaste latéral) de la jambe gauche a révélé une myopathie nécrosante avec nécroses



**Figure 2:** Histologie représentative (toutes les images sont grossies 40 fois). La biopsie musculaire en coloration HE (A) montre des fibres musculaires individuellement nécrotiques (étoiles blanches ou noires sur les coupes suivantes). Il n'y a aucune réaction inflammatoire significative. Les colorations CD3 (B) et CD20 (C) montrent uniquement des lymphocytes T ou B individuels (flèche noire). La coloration CD68 (D) n'indique aucune myophagocytose des fibres nécrotiques. Diverses autres colorations spéciales (non présentées ici: phosphatases acides, «major histocompatibility complex I» [MHC-I], complexe d'attaque membranaire C5b-9, oxyde nitrique synthase neuronale) ont également été pratiquées et étayent le diagnostic.

fibreuse floride (fig. 2). La biopsie n'a pu mettre en évidence aucun infiltrat inflammatoire endomysial significatif, ce résultat n'est toutefois pas concluant sous le traitement stéroïdien établi 3 jours avant la biopsie.

### Diagnostic

Au vu de la myopathie nécrosante avec absence d'infiltrat lymphocytaire et surexpression du «major histocompatibility complex I» (MHC-I) sur les fibres nécrosantes, le diagnostic d'une myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) a été établi. En toute compatibilité avec ce diagnostic, le début s'est avéré aigu à subaigu avec faiblesse de la musculature proximale en l'espace de quelques semaines, en l'absence d'atteinte cutanée et en présence de valeurs élevées de CK accompagnées d'un taux nettement accru de transaminases [1]. En termes de diagnostic différentiel, un syndrome des antisynthétases a été envisagé, bien que les signes cliniques d'une atteinte pulmonaire ou cutanée («mechanic's hands»), un syndrome de Raynaud ou encore une polyarthrite faisaient défaut.

### Traitement et évolution

Le traitement par glucocorticoïdes a entraîné une réponse clinique favorable ainsi qu'une nette régression du taux de CK (fig. 3).

Le traitement stéroïdien systémique à base de prednisolone a pu rapidement être réduit de 80 mg à 5 mg sur

18 jours. En raison du taux accru de transaminases, le traitement par statine avait déjà été interrompu 4 jours avant le diagnostic de la rhabdomyolyse. Par la suite, des valeurs légèrement accrues de CK ont persisté. La résection tumorale (duodéno-pancréatectomie selon Whipple) a eu lieu 5 semaines après le début du traitement stéroïdien. Il s'est ensuivi une réponse clinique durable ainsi que des valeurs postopératoires normales de CK, même après arrêt du traitement immunosuppresseur. Malgré le développement de métastases hépatiques en cours d'évolution, aucune recrudescence de la myopathie n'est survenue.

Le patient est décédé de sa maladie tumorale un an et demi après avoir l'établissement du diagnostic d'un carcinome de la tête du pancréas.

### Discussion

L'AST est exprimé dans divers tissus, notamment les muscles du foie, du cœur et du squelette, le tissu cérébral et les érythrocytes. L'ALT est certes considéré comme étant hépato-spécifique, mais il est également présent en moindre quantité dans les muscles squelettiques. En présence d'une rhabdomyolyse avec une valeur de CK >1000 U/l, Weibrecht et al. ont mesuré des taux accrus d'AST dans 93% des cas et des taux accrus d'ALT dans 75% des cas [2]. Notre patient présentait une hausse considérable à la fois d'AST et d'ALT. Cette

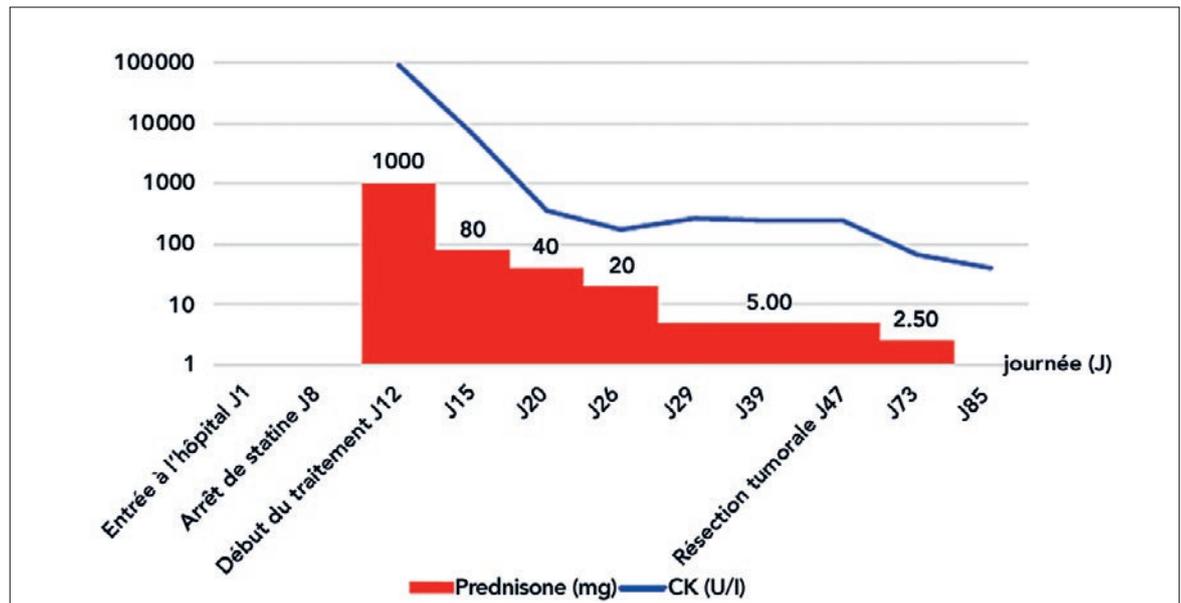


Figure 3: Evolution de la créatine kinase (CK) sérique et dosage du glucocorticoïde.

constellation peut entraîner la recherche initiale d'une maladie hépatique et retarder le diagnostic d'une myopathie, d'autant plus qu'elles peuvent toutes deux s'accompagner de symptômes généraux non spécifiques tels qu'une faiblesse et une rapide fatigabilité [3]. Naturellement, un taux normal de gamma-glutamyltransférases et une valeur accrue de CK suggèrent une myopathie.

Le quotient de De Ritis indique le rapport entre l'AST et l'ALT. De nos jours, il sert principalement à exprimer une hépatite alcoolique (AST > ALT), bien que d'autres entités puissent également entraîner un quotient élevé [4]. Par ailleurs, le quotient de De Ritis change dans le temps du fait des différences de demi-vie des deux enzymes (AST 17 heures; ALT 47 heures) [5]. Cela concerne aussi bien les maladies hépatiques que les maladies musculaires après arrêt des produits nocifs correspondants. En cas de rhabdomyolyse aiguë après une pratique sportive excessive ou une crise de convulsions, un quotient De Ritis entre 2–5 est observé – par la suite, il décroît en quelques jours à 1–2 en raison de la demi-vie considérablement plus courte de l'AST. En présence d'une maladie musculaire chronique, le quotient De Ritis se situe aux alentours de 1 [6]. Pendant l'hospitalisation, le quotient De Ritis de notre patient a augmenté pour atteindre des valeurs proches de 2, ce qui indique un événement aigu.

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) incluent diverses entités cliniques et histopathologiques, notamment la dermatomyosite, la polymyosite, l'overlap syndrome, la myosite à inclusions et l'IMNM [7]. L'IMNM a été décrite pour la première fois en 2004. Elle représente la myopathie auto-immune dont l'évolu-

tion est la plus grave: elle entraîne des hausses prononcées d'enzymes musculaires [8] et les muscles squelettiques atteints ne récupèrent souvent pas bien sous traitement [1]. Contrairement à la dermatomyosite/polymyosite, l'IMNM ne s'accompagne pas de manifestations extra-musculaires. Deux auto-anticorps spécifiques, «anti-signal recognition particle» (anti-SRP) et «anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A reductase» (anti-HMGCR), sont associés à l'IMNM du point de vue pathogénique [1]. Dans notre cas, la mise en évidence d'anti-SRP était négative et aucune détermination de l'anti-HMGCR n'a été réalisée. La constellation formée de valeurs accrues de CK, d'une faiblesse musculaire proximale et de la mise en évidence sérologique d'anti-SRP ou d'anti-HMGCR est en faveur d'un diagnostic d'IMNM – la biopsie musculaire est alors généralement superflue. En cas d'IMNM associée à une tumeur, aucun anticorps n'est mis en évidence [1].

Il n'existe aucune étude randomisée contrôlée ni grande série de cas concernant le traitement de l'IMNM. Les recommandations se basent sur les avis d'experts, rapport de cas et analogie à d'autres MII. Les glucocorticoïdes hautement dosés sont considérés comme traitement de première ligne. En cas de réponse défavorable, de comorbidités ou d'impossibilité de sevrage, des médicaments d'épargne corticoïde tels que l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou la ciclosporine sont utilisés. Il est en outre possible de tenter le recours aux immunoglobulines et au rituximab par voie intraveineuse comme traitement de deuxième ou troisième ligne. En cas d'IMNM paraneoplasique, des glucocorticoïdes et, si besoin, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines sont re-

commandés en plus de la thérapie tumorale [1]. Dans un rapport de cas anecdotique, la rémission de l'IMNM a été obtenue après radiochimiothérapie seule [9].

L'association entre MII et malignité avait déjà été décrite en 1975 par Bohan et Peter [10, 11]. Des études plus récentes ont montré que, outre la dermatomyosite, l'IMNM était principalement associée à une malignité [12]. Toutefois, l'interaction pathogénique ou la causalité entre l'auto-immunité, le développement des anticorps correspondants et la survenue de tumeurs malignes n'a pas été totalement élucidée. En particulier, la question de savoir si la maladie auto-immune représente la cause ou la conséquence du développement de tumeurs malignes n'est pas claire [13]. Le large spectre de types de tumeurs associés à l'IMNM est inhabituel pour un syndrome paranéoplasique dans ce contexte [4].

Chez notre patient, les valeurs de CK ne se sont complètement normalisées qu'après élimination de la tumeur. Cette évolution est bien compatible avec une genèse paranéoplasique. Comme dans la plupart des rapports de cas, notre patient a reçu, en plus de la thérapie tumorale, un traitement immunosuppresseur, ce qui

finalement maintient en suspens la question de savoir si la rémission est due à l'immunosuppression ou à la thérapie tumorale.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré de obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

- Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Dis.* 2018;28(1):87–99.
- Weibrecht K, Dayno M, Darling C, Bird SB. Liver Aminotransferases Are Elevated with Rhabdomyolysis in the Absence of Significant Liver Injury. *J Med Toxicol.* 2010;6(3):294–300.
- Helfgott SM, Karlson E, Beckman E. Misinterpretation of Serum Transaminase Elevation in «Occult» Myositis. *Am J Med.* 1993;95(4):447–9.
- Botros M, Sikaris KA. The De Ritis Ratio: The Test of Time. *Clin Biochem Rev.* 2013; 34(3):117–30.
- Sharpe PC, McBride R, Archbold GP. Biochemical markers of alcohol abuse. *QJM.* 1996;89(2):137–44.
- Nathwani RA, Pais S, Reynolds TB, Kaplowitz N. Serum Alanine Aminotransferase in Skeletal Muscle Diseases. *Hepatology.* 2005;41(2):380–2.
- 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.
- Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med.* 2015;372:1734–47.
- Vu HJ, Pham D, Makary R, Nguyen T, Shuja S. Paraneoplastic necrotizing myopathy presenting as severe muscle weakness in a patient with small-cell lung cancer: successful response to chemoradiation therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011;9(7):557–6.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(7):344–7.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292(8):403–407.
- Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* 2016;139(Pt 8):2131–5.
- Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmunity Rev.* 2019;18(3):223–30.

#### Correspondance:

Sandra Hunziker,  
médecin diplômée  
Oberärztin i.V.  
Klinik für Innere Medizin  
Standort Triemli  
Stadtspital Waid & Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
CH-8063 Zürich  
sandra.hunziker[at]  
triemli.zuerich.ch

## L'essentiel pour la pratique

- Un taux fortement accru de transaminases peut provenir de tissus extra-hépatiques. Cela vaut pour l'aspartate aminotransférase (AST) et l'alanine aminotransférase (ALT).
- En cas de rhabdomyolyse inexpliquée, il convient d'envisager une myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM). Une association avec un traitement par statine et des tumeurs malignes est connue.
- Les recommandations thérapeutiques relatives à une IMNM ne diffèrent pas fondamentalement de celles relatives à d'autres myopathies inflammatoires idiopathiques. En cas d'IMNM paranéoplasique, le traitement de la tumeur peut être curatif.