

Syndrome canalaire des membres supérieurs : pensez statines !

Guyon canal syndrome: think statins!

Jean-Marc Bugnicourt¹, Philippe-Edouard Merle², Valérie Gras-Champel³

¹ Cabinet de neurologie, Saint-Valery-sur-Somme, France

² Service d'explorations fonctionnelles du système nerveux, Centre hospitalier universitaire, Amiens, France

³ Centre de pharmacovigilance régionale, Centre hospitalier universitaire, site Sud, Amiens, France

Résumé. Les statines peuvent être responsables d'une mononeuropathie à type de syndrome canalaire. **Observation:** Nous rapportons l'observation d'une patiente de 49 ans présentant une atteinte du nerf ulnaire au poignet (syndrome de Guyon), sans cause compressive mise en évidence sur le bilan complémentaire, et d'évolution favorable suite à l'arrêt de la statine. **Conclusion:** La prise de statine peut être à l'origine d'une mononeuropathie mimant un syndrome canalaire des membres, généralement réversible à l'arrêt du traitement. À notre connaissance, il s'agit du premier cas de syndrome du canal de Guyon rapporté sous statine.

Mots clés : mononeuropathie, syndrome canalaire, syndrome du canal de Guyon, statines

Abstract. Statins may induce mononeuropathy mimicking peripheral nerve entrapment syndrome. **Case report:** We report the case of a 49-year-old female patient with Guyon canal syndrome, without intrinsic or extrinsic compressive cause highlighted on the complementary check-up, and with favorable outcome following statin discontinuation. **Conclusion:** Statin treatment may induce mononeuropathy mimicking peripheral nerve entrapment syndrome, usually reversible after treatment discontinuation. To our knowledge, this is the first case of Guyon canal syndrome reported with statin intake.

Key words: mononeuropathy, Guyon canal syndrome, statins

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 49 ans présentant un syndrome du canal de Guyon, correspondant à une atteinte isolée du nerf ulnaire au poignet (mononeuropathie), généralement d'origine mécanique, mais sans cause compressive mise en évidence sur le bilan complémentaire, et d'évolution favorable suite à l'arrêt du traitement par statine pris au long cours.

L'observation

Une femme de 49 ans était traitée par rosuvastatine depuis 4 ans pour une hypercholestérolémie. Elle présentait également une endométriose, traitée par chlormadinone depuis plusieurs années. Il n'existait pas d'automédication.

Elle n'avait pas d'autre antécédent personnel notable, il n'existait en particulier pas d'éthylisme chronique. Elle a consulté pour un déficit moteur de la main droite constaté six semaines auparavant, intéressant l'abduction du 5^e doigt, avec l'apparition secondaire de paresthésies douloureuses du 5^e doigt à type de brûlures. A l'examen clinique, il existait une faiblesse des muscles interosseux et une discrète amyotrophie des muscles hypothénariens, avec respect des muscles de l'avant-bras, un écartement permanent du 5^e doigt (ou signe de Wartenberg, en rapport avec une abduction permanente du 5^e doigt, sans possibilité d'adduction active, *figure 1*), sans déficit sensitif associé. La palpation du nerf ulnaire au coude et au poignet était indolore. L'atteinte motrice des muscles de la main était en faveur d'une compression du nerf ulnaire au poignet.

Un électroneuromyogramme (ENMG) a été pratiqué, les résultats sont résumés dans les *tableaux 1 et 2*. L'examen mettait en évidence une diminution distale d'amplitude du

Correspondance : J.-M. Bugnicourt
<bugnicourt.jean-marc@orange.fr>



Figure 1. Signe de Wartenberg droit. Abduction permanente du 5^e doigt de la main droite, sans possibilité d'adduction active, en rapport avec une paralysie des muscles interosseux de la main.

potentiel d'action moteur du nerf ulnaire droit, associée à une augmentation de la latence distale motrice, sans altération du potentiel sensitif associé, et des signes électromyographiques d'atteinte neuropathique des muscles interosseux (du muscle 1^{er} interosseux dorsal notamment) et hypothénariens en détection. Les données ENMG, couplées aux signes cliniques, étaient en faveur d'un syndrome du canal de Guyon (de forme motrice pure).

Le bilan biologique (incluant une numération de formule sanguine, une VS, une glycémie à jeun, le dosage des hormones thyroïdiennes, le bilan hépatique (avec le dosage des ALAT (alanine-amino-transférase), des ASAT (aspartate-amino-transférase) et des GGT (gamma glutamyl-transpeptidase) et la fonction rénale) était normal, tout comme le bilan radiographique. Une IRM (imagerie par résonance magnétique) complémentaire du poignet a été réalisée, qui montrait une formation kystique située à la partie proximale et palmaire du 4^e espace intermétacarpien de la main droite, mais sans compression du nerf ulnaire au niveau du canal de Guyon.

En l'absence de cause compressive identifiée, et compte tenu des données de la littérature disponibles concernant la survenue de neuropathies sous statines au long cours, l'arrêt de la seule rosuvastatine a été décidé, ce qui a permis une amélioration clinique rapide de la symptomatologie clinique (disparition des douleurs et du déficit moteur en 2 semaines), avec également disparition des signes de souffrance électrique sur l'ENMG de contrôle.

L'imputabilité retenue pour cette observation, selon la méthode française, est C2S2 (critères chronologiques et sémiologiques plausibles [1]).

Discussion

Cette patiente a présenté un syndrome canalaire de Guyon de la main droite, c'est-à-dire une mononeuropathie du nerf ulnaire au poignet (*figure 2*), en rapport avec la prise de statine.

Le syndrome du canal de Guyon est une atteinte canalaire du membre supérieur extrêmement rare, très loin derrière le syndrome du canal carpien, dont l'incidence annuelle est d'environ 3/1 000 en France, et l'atteinte du nerf ulnaire au coude. Il se manifeste classiquement par des signes sensitifs (à type de paresthésies douloureuses du cinquième doigt, reproduites à la percussion de l'os pisiforme) et des signes moteurs (intéressant l'éminence hypothénar, en particulier l'écartement du 5^e doigt). Les anomalies motrices du nerf ulnaire au poignet à l'EMG sont systématiquement présentes, l'atteinte sensitive est plus variable compte tenu des variantes anatomiques possibles. Le syndrome du canal de Guyon est généralement en rapport avec une cause mécanique, compressive, et nécessite de façon systématique la réalisation d'une imagerie, en privilégiant la radiographie et l'échographie en première intention [2]. Il existe des causes extrinsèques (lésions des tissus mous, anomalies vasculaires ou ostéoarticulaires, procédures orthopédiques) et intrinsèques (tumeur nerveuse, traumatisme répété du nerf au niveau de la paume de la main). On observe plus rarement des causes métaboliques (diabète, dysthyroïdies, maladies systémiques) et des causes toxiques (en particulier la consommation excessive d'alcool et les chimiothérapies cytostatiques et cytotoxiques) [3].

Les inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), ou statines, ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'hypercholestérolémie pour la prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires, et sont à ce titre très largement prescrits [4]. Mais les statines sont connues pour avoir une toxicité musculaire dose-dépendante [5]. Bien qu'ayant des propriétés neuroprotectrices reconnues, elles peuvent être également à l'origine d'une atteinte nerveuse

périphérique. L'atteinte la plus fréquemment rapportée est la polyneuropathie, le plus souvent bilatérale et symétrique, prédominant aux membres inférieurs et généralement réversible à l'arrêt du médicament [6]. On note également quelques cas rapportés de polyradiculonévrite, de pseudo-sclérose latérale amyotrophique [7-9], et plus récemment une association avec une atteinte de la jonction neuromusculaire [10, 11]. A notre connaissance, il s'agit du premier cas de syndrome du canal de Guyon rapporté suite à la prise d'une statine.

Par ailleurs, une requête de la base VigiBase (la base de données internationale de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), créée en 1968 [12]), a permis de retrouver 152 cas de mononeuropathies sur l'ensemble des cas de la base, soit 20 497 621 cas notifiés au 14 août 2019. La rosuvastatine était le seul médicament « suspect » dans 72 de ces 152 cas, soit 47 %. Parmi ces 152 cas, 46 % correspondent à un syndrome du canal carpien, 2,6 % à une atteinte du nerf ulnaire au coude.

Tableau 1. Electroneuromyogramme du nerf ulnaire moteur.

	Latence (ms)	Amplitude (mV)	Vitesse de conduction (m/s)
Recueil sur le 5^e doigt			
Nerf ulnaire D	2,6	9,0	56,8
Recueil sur le muscle 1^{er} IOD			
Nerf ulnaire G	3,85	10,8	56,7
Nerf ulnaire D	7,3	0,5	18,0

D : droit, G : gauche, ms : millisecondes, mV : millivolts, m/s : mètres par seconde ; en gras, les valeurs anormales.

Tableau 2. Electroneuromyogramme du nerf ulnaire sensitif

	Latence (ms)	Amplitude (μ V)	Vitesse de conduction (m/s)
Nerf ulnaire			
Nerf ulnaire G	2,4	48,7	49,6
Nerf ulnaire D	2,3	36,2	48,5
Branche cutanée postérieure (BCP)			
BCP G	21,9	10,8	56,7
BCP D	21,4	8,4	61,0

D : droit, G : gauche, ms : millisecondes, μ V : microvolts, m/s : mètres par seconde.

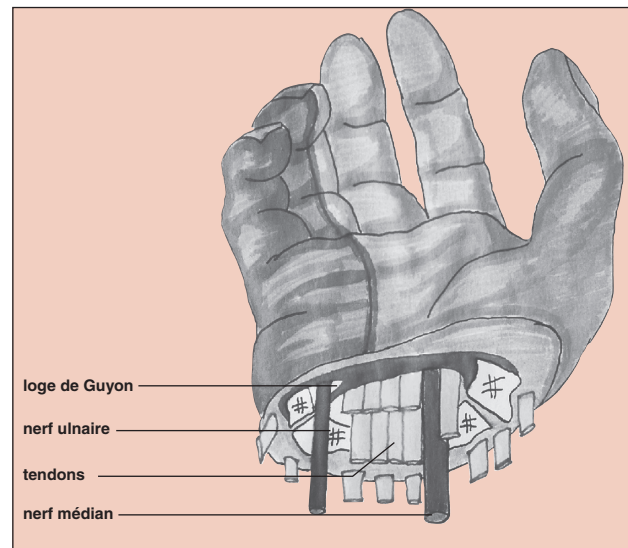


Figure 2. Coupe transversale schématique du poignet droit montrant le canal de Guyon. La partie de la main qui apparaît en sombre sur le dessin correspond au territoire sensitif du nerf ulnaire.

Les quatre cas français répertoriés concernent : une mononévrite des membres inférieurs sous rosuvastatine (1 cas), pravastatine (1 cas), et simvastatine (1 cas), et un cas de syndrome du canal carpien sous simvastatine. Concernant les 72 cas où la rosuvastatine était le seul traitement suspecté, le délai de survenue après le début du traitement (précisé seulement 6 fois) était variable (de 1 mois à plus de 4 ans), l'arrêt de la rosuvastatine décidée dans 26 cas (absence d'arrêt de la rosuvastatine dans 4 cas, décision thérapeutique non précisée dans 42 cas) et l'évolution de la mononeuropathie favorable dans la totalité des observations où l'arrêt de la rosuvastatine a été réalisée (soit 9 cas ; on note l'absence de guérison dans 6 cas, mais avec poursuite du traitement, et 57 cas où l'évolution n'est pas connue). Pour les 4 cas français (en plus de notre observation), 3 patients ont évolué favorablement après l'arrêt de la statine, l'évolution du 4^e patient n'est pas connue.

Le mécanisme physiopathologique à l'origine d'une toxicité nerveuse périphérique des statines n'est pas clairement établi à ce jour. Les deux hypothèses envisagées sont d'une part, la modification de la fonction et de l'intégrité des cellules membranaires (dans lesquelles le cholestérol joue un rôle clé), et, d'autre part, la perturbation du métabolisme énergétique mitochondrial via l'inhibition de l'ubiquinone (ou coenzyme Q10), enzyme essentielle dans le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, à l'origine d'une altération du fonctionnement neuronal, avec en particulier une altération des propriétés de la gaine de myéline [13, 14]. Une atteinte strictement localisée comme dans

notre cas sous-entend probablement d'autres mécanismes, qui restent à élucider.

La notification spontanée contribue à étoffer les connaissances en décelant des effets indésirables non encore décrits. Le développement en France de la pharmacie clinique place le pharmacien en collaboration étroite avec l'équipe soignante. Il est important qu'il soit formé et informé sur les nouveaux effets indésirables afin qu'il puisse sensibiliser ses collaborateurs. Le rôle du pharmacien clinicien dans la détection et le signalement des effets indésirables médicamenteux a déjà fait la preuve de son efficacité au sein du système de pharmacovigilance [15].

Conclusion

La prise de statine peut être à l'origine d'une mono-neuropathie, à type de syndrome canalaire des membres, et doit donc être systématiquement suspectée.

Remerciements : Nous souhaitons remercier le centre de surveillance d'Uppsala de nous avoir fourni un accès à VigiBase[®]. Nous souhaitons également remercier Madame Marianne Houart pour la réalisation du dessin de la *figure 2*.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, *et al.* Causality assessment in pharmacovigilance: the French method and its successive updates. *Thérapie* 2016 ; 71 : 179-86.
2. Depukat P, Mizia E, Kuniewicz *et al.* Syndrome of canal of Guyon, definition, diagnosis, treatment and complication. *Folia Med Cracov* 2015 ; 55 : 17-23.

3. Miller RG. Ulnar nerve lesions. In : Brown WF, Bolton CF, eds. *Clinical electromyography*. 2nd ed. Boston : Butterworth-Heinemann, 1993 : 249-69.
4. Collins R, Reith C, Emberson J, *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016 ; 388 : 2532-61.
5. Selva-O'Callaghan A, Alvarado-Cardenas M, Pinal-Fernández I, *et al.* Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2018 ; 14 : 215-24.
6. de Langen JJ, van Puijenbroek EP. HMG-CoA-reductase inhibitors and neuropathy: reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre. *Neth J Med* 2006 ; 64 : 334-8.
7. Rajabally YA, Varakantam V, Abbott RJ. Disorder resembling Guillian-Barre syndrome on initiation of statin therapy. *Muscle Nerve* 2004 ; 30 : 663-6.
8. Sørensen HT, Lash TL. Statins and amyotrophic lateral sclerosis-the level of evidence for an association. *J Intern Med* 2009 ; 266 : 520-6.
9. Edwards IR, Star K, Kiuru A. Statins, neuromuscular degenerative disease and an amyotrophic lateral sclerosis-like syndrome: an analysis of individual case safety reports from vigibase. *Drug Saf* 2007 ; 30 : 515-25.
10. Gras-Champel V, Batteux B, Masmoudi K, *et al.* Statin-induced myasthenia: a disproportionality analysis of the WHO's VigiBase pharmacovigilance database. *Muscle Nerve* 2019 ; 60 : 382-6.
11. Gras-Champel V, Masmoudi I, Batteux B, *et al.* Statin-associated myasthenia: a case report and literature review. *Thérapie* 2019 ; pii : S0040-5957(19)30121-0.
12. Lindquist M. VigiBase, the WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J* 2008 ; 42 : 409-19.
13. Phan T, McLeod JG, Pollard JD, *et al.* Peripheral neuropathy associated with simvastatin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 58 : 625-8.
14. Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, *et al.* Drug-induced peripheral neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014 ; 115 : 185-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24786912>.
15. Guédât MG, Gouraud A, Ramiah T, *et al.* Pharmacie clinique et pharmacovigilance à l'hôpital : bilan et perspectives après 9 ans d'expérience. *Thérapie* 2012 ; 67 : 243-50.