

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA RÉGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

www.EPU95-montmorency.org

LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Pr Serge Herson

Service de Médecine Interne et Institut de myologie de La Salpêtrière.

Centre de référence national maladies rares « Maladies musculaires »

Séance de DPC du 2 février 2012

1. INTRODUCTION

1.1. DÉFINITION

Les myopathies inflammatoires (ou myosites) sont caractérisées par une inflammation des muscles striés résultant d'une activation anormale et/ou excessive du système immunitaire, ce qui les différencie des dystrophies musculaires progressives, congénitales ou myotoniques, des myopathies métaboliques (myopathies mitochondriales, glycoséses, lipidoses,...), et de la myasthénie.

1.2. CLASSIFICATION DES MYOSITES

Elle a été publiée, en 2004, par le 119th ENMC workshop (Neuromuscular Diseases, 2004 ;14:33745) et définit plusieurs classes de myosites :

- Les myosites dites « primitives »
 - Les dermatomyosites
 - Les polymyosites
 - Les myosites à inclusions
 - Les myosites dites de chevauchement
 - Myosites associées à une connectivité
 - Myosites à auto-anticorps (AAC) associés (PmScl, Ku ...)
 - Myosites à AAC spécifiques (anti-synthétases, anti-SRP...)
 - Les myopathies nécrosantes à médiation immunitaire
 - Avec à l'examen anatomo-pathologique, nécrose/régénération sans infiltrat inflammatoire
 - Avec anticorps (Ac) anti-SRP+, anti-HMGCoA Reductase+ (post-statines), ou paranéoplasiques
- Myosites dites « secondaires »
 - Granulomatoses : sarcoïdose, MICI
 - Thymome
 - Connectivites : MCTD, lupus, Sjögren, sclérodermie
 - Angéites : PAN, Wegener
 - Rhumatismes inflammatoires

1.3. ÉPIDÉMIOLOGIE

Ce sont des maladies rares (orphelines) dont l'incidence annuelle est de 5 à 10 cas million d'habitants. La prévalence est, elle, de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes.

Elles ont un caractère saisonnier pour certains sous-groupes de myosites.

La femme est plus touchée avec un sex ratio de 2/1.

La répartition selon l'âge décrit 2 discrets pics de fréquence : enfant entre 5 et 14 ans pour les dermatomyosites et adulte dans la 4^{ème} et 5^{ème} décennie.

1.4. PRÉSENTATION CLINIQUE

Une myosite doit être évoquée en face d'un déficit moteur de type myogène qui est proximal, bilatéral, symétrique et non sélectif et se caractérise par :



- Une faiblesse musculaire prédominant sur les muscles proximaux, notamment les ceintures scapulaire et pelvienne et les muscles cervicaux.
 - Difficulté à se relever de la position assise sans les mains (ceinture

pelvienne)

- Décollement de l'omoplate = faiblesse des muscles de l'omoplate (ceinture scapulaire)

- Une atrophie musculaire d'intensité variable
- Des myalgies dans 30 à 60% des cas
- Conservation des ROT
- Une abolition bilatérale des RIM
- L'absence de troubles sensitifs
- Une atteinte du carrefour laryngé dans 20 à 30% qui est le facteur de gravité majeur.

Les myosites peuvent, aussi, se traduire par une atteinte pulmonaire, obérant le pronostic, qui peut se caractériser par

- Une atteinte parenchymateuse : pneumopathie interstitielle puis fibrosante (Ac anti-Jo1) et/ou une pneumopathie d'inhalation
- Une atteinte vasculaire avec une HTAP
- Une atteinte diaphragmatique

2. DERMATOMYOSITES (DM)

2.1. GÉNÉRALITÉS

Les dermatomyosites (DM) sont des maladies musculaires inflammatoires d'étiologie inconnue, dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants et la prévalence de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes.

La dermatomyosite peut survenir à n'importe quel âge, y compris chez l'enfant (DM juvénile),

2.2. LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES DM

Ceux sont habituellement ceux proposés par Hoogendijk et al. (Neuromusc Dis, 2004, 14:337)

- Déficit proximal et symétrique
- signes cutanés (inconstants)
- Élévation des CPK
- EMG : syndrome myogène
- IRM : inflammation en STIR
- Début subaigu ou insidieux, Patient > 18 ans
- Ac spécifiques des myosites
- Atrophie périfasciculaire
- Dépôt de C5b9 dans les capillaires
- Présence d'infiltrat péri-vasculaire (Ly B, CD4+, CD8+)

2.3. LES MANIFESTATIONS CUTANÉES

Elles peuvent être multiples et précéder l'atteinte musculaire. L'érythème lilacé des paupières est très caractéristique de la maladie et est pratiquement pathognomonique.



Érythème lilacé des paupières (héliotrope)



Érythroedème photosensible (visage, décolleté).

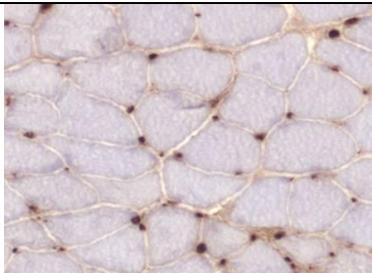


Papules de Gottron : plaques érythémateuses de la face d'extension des IPP, MCP, coudes, genoux.
Signe de la manucure : érythème péri unguéal douloureux à la pression

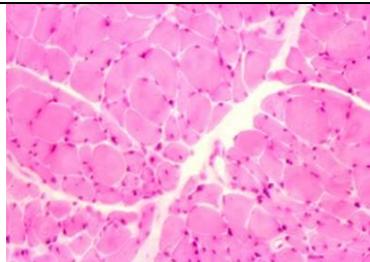
2.4. PATHOGÉNIE

Il est probable que la cible primitive du processus conduisant à la DM se situe au niveau de l'endothélium vasculaire. Les premières manifestations histologiques anormales sont observées au niveau des cellules endothéliales des petits vaisseaux du derme et du muscle, dont le cytoplasme est ballonné et pâle, et s'accompagne de microvacuoles.

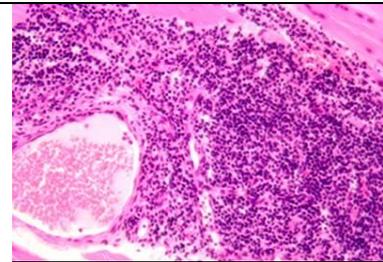
Il s'agit d'une micro angiopathie à point de départ endothélial, médiée par le complément. La cible est l'endothélium des petits vaisseaux du derme et du muscle. Les cellules musculaires apparaissent avec un cytoplasme ballonné et pâle avec des microvacuoles.



Dépôts de du complément dans les capillaires musculaires (immunohistochimie avec un Ac anti-C5b-9 C5b9)



Atrophie perifasciculaire due à l'ischémie



infarctus musculaire avec infiltrat inflammatoire péri-vasculaire

Certains facteurs génétiques doivent jouer un rôle comme le suggère l'association entre HLA DQA1 0501 et la DM juvénile [10], les haplotypes HLA-DRB1*03, DQA1*05 et DQB1*02 [11], et/ou le polymorphisme 308A du TNF-alpha ou d'une lectine liant les mannoses.

2.5. TRAITEMENT

LA CORTICOTHÉRAPIE

Il fait appel à la corticothérapie à forte dose : prédnisone 1 mg/kg/j pendant 6 semaine puis diminution progressive et lente des doses. La durée des traitements est une notion controversée.

L'efficacité est lente et n'apparaît souvent qu'au bout de 3 mois.

LES AUTRES OPTIONS

Les immunosuppresseurs (azathioprine (Aza) 2 à 3 mg/kg/j per os ; méthotrexate (MTX) 0,4 à 0,6 mg/kg/sm IM ou IV), voire la cyclosporine sont des options de seconde ligne.

Les immunoglobulines (IgIV), en 3 à 6 cures, sont une option pour les formes graves.

En cas d'échec, de nouvelles cures d'IgIV, l'association MTX + Azat, le mycophénolate ou le rituximab (MabThéra™).

Les troubles de déglutition imposent une alimentation entérale ou parentérale et une surveillance en soins intensifs.

La prise en charge globale comprend la prévention des pneumopathies d'inhalation, la kinésithérapie, et l'ergothérapie qui sont indispensables.

3. « POLYMYOSITES »

3.1. GÉNÉRALITÉS

Les polymyosites sont des maladies musculaires inflammatoires d'étiologie inconnue, associant probablement des facteurs environnementaux et génétiques.

Elles se caractérisent par une inflammation et une dégénérescence des fibres musculaires squelettiques, pouvant toucher tous les muscles.

Ce sont des maladies très rares dont l'incidence annuelle est estimée à 6 cas 100 000 individus.

Elles touchent 2 femmes pour 1 homme et affecte les adultes de tous âges, mais pas les enfants.

3.2. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques définis par Hoogendijk et al. (Neuromusc Dis, 2004, 14:337), en 2004 sont les suivants :

- Début subaigu ou insidieux, patient > 18 ans
- Déficit myogène proximal et symétrique : ceinture pelvienne++, ceinture scapulaire, muscles cervicaux (faiblesse musculaire)
 - Difficulté à se lever, marcher, escaliers, gestes quotidiens (laver, coiffer, habiller)
 - Intensité variable allant de la gêne fonctionnelle à un état grabataire (signe de Giordano)
- Élévation des CPK
- EMG : syndrome myogène
- IRM : inflammation en STIR
- Ac spécifiques des myosites (JO1...)
- Infiltrats péri-nécrotiques + fibres envahies
- Expression diffuse de HLA I

A l'examen clinique, on retrouve les signes et symptômes suivants :

- Le patient ne peut pas relever la tête du plan du lit

- Il se lève de la position allongée avec l'aide des bras en 18 s.
- Il se relève d'une chaise avec l'aide des bras 18 fois en 1 min.
- Il ne peut pas croiser les jambes
- Son périmètre de marche est de 300 m et la course impossible
- Les scores de Mingazzini (> 100s) : 60 s et de Barré (> 240s) : 100 s
- La déglutition OK (test verre d'eau : 6 s.)
- Le testing : quadriceps (++++), psoas, fessiers, nuque 2-3 / 5

3.3. L'ÉVOLUTION

C'est une alternance de périodes de poussées et de rémissions. On peut aussi observer

Une altération de l'état général : fièvre, asthénie, amaigrissement, adénopathies.

Des myalgies, 1 cas sur 2, pouvant être au premier plan.

Des atteintes articulaires (1/4 cas) : arthralgies inflammatoires : poignets, genoux, épaules, IPP, MCP.

Des atteintes cardio-respiratoires : mauvais pronostic

- Cardiaque : troubles du rythme, vascularite coronaire, myocardite, péricardite.
- Pulmonaire : pneumopathie de déglutition, infectieuse, iatrogène, interstitielle diffuse (inaugurale dans 50%), hypoventilation (faiblesse muscles respiratoires).

3.4. LA PATHOGENIE

La cible est la fibre musculaire. Celle-ci est lysée par cytotoxicité directe de lymphocytes T CD8+ auto-réactifs.

Cette cytotoxicité serait en relation avec la présence de lymphocytes T CD8+ et de macrophages et l'expression par les fibres de HLA de classe I, normalement indétectables par des méthodes immunohistologiques.



3.5. PRONOSTIC

Il est relativement favorable avec une survie à 5 ans de l'ordre de 90 %. Avec une prise en charge adéquate, une récupération complète est observée dans 30 à 50 % des cas avec persistance d'un déficit fonctionnel variable.

4. MYOSITES À INCLUSIONS (IBM)

4.1. GÉNÉRALITÉS

C'est la myopathie inflammatoire acquise la plus fréquente chez l'adulte de plus de 50 ans. Elle est d'évolution subaiguë, elle se caractérise par une atteinte musculaire plus distale avec une atrophie

typique des fléchisseurs de l'avant-bras et des quadriceps. Il existe souvent une dysphagie, les enzymes musculaires pouvant être peu augmentées ou normales.

4.2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Elles débutent « toujours » représentent, selon les séries, 15 à 30 % de l'ensemble des myosites. Elles affectent surtout les hommes après l'âge de 50 ans, où elles sont alors la myopathie inflammatoire la plus fréquente.

La prévalence serait de l'ordre de 5 patients par million d'habitants en.

Certains facteurs génétiques pourraient jouer un rôle comme le suggère l'association de avec certains gènes comme *HLA DRB1*0301* ou *HLA-B8-DR3*.

4.3. PRÉSENTATION

Le début de la maladie est insidieux sur des mois.

Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale mais asymétrique. Il s'agit d'un déficit prédominant sur les muscles proximaux mais aussi distaux, notamment les ceintures scapulaires, pelviennes, les muscles axiaux mais aussi les fléchisseurs des doigts, la loge antéro-externe de jambe...

L'atteinte sélective et asymétrique de certains muscles est très évocatrice avec atteinte :

- Du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs,
- Des fléchisseurs du poignet et des doigts, des palmaires aux membres supérieurs

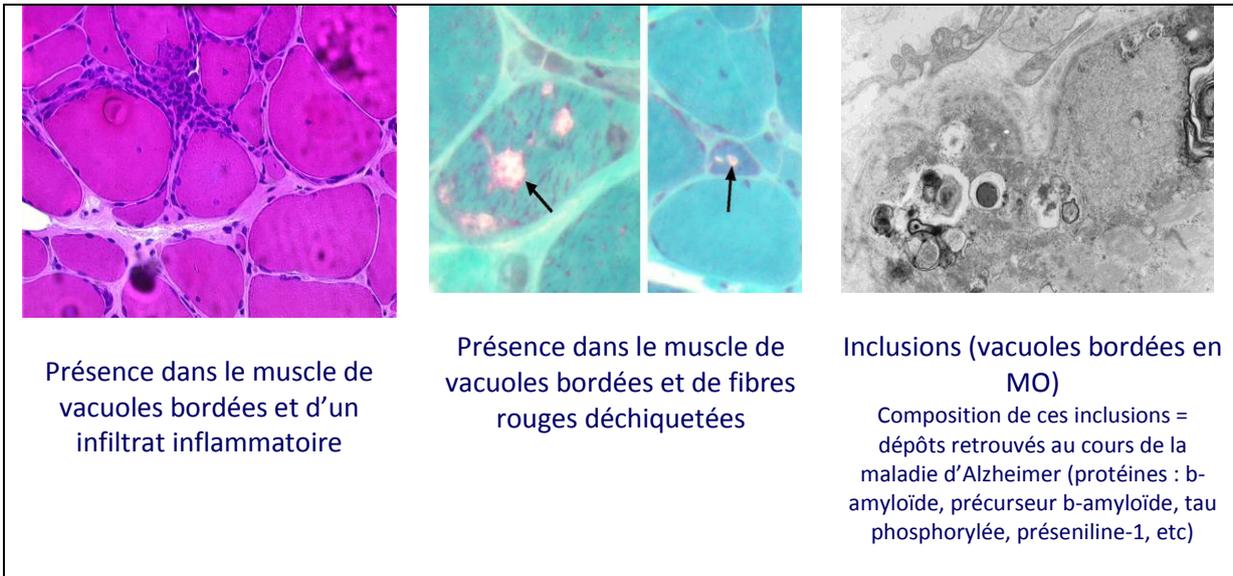


Des troubles de la déglutition sont fréquents et retrouvés dans plus de 50 % des cas, ils grèvent alors le pronostic.

Les taux de CPK sont à 3 – 4 N

4.4. L'ASPECT DE LA BIOPSIE MUSCULAIRE

Les lésions sont des filtrats inflammatoires comparables à ceux de la polymyosite. Ils sont constitués principalement de macrophages et de lymphocytes T CD8+. Les fibres musculaires intactes sont envahies par les lymphocytes CD8+ activés (DR+). On observe une expression anormale des molécules HLA de classe I sur les fibres musculaires et une expansion oligoclonales de lymphocytes T CD8+.



4.5. LA PATHOGÉNIE DE LA MI

Selon une première hypothèse, la MI pourrait être une maladie auto-immune primitive dont le facteur déclenchant reste inconnu et dont l'infiltrat inflammatoire entraîne l'accumulation de protéines caractéristiques de la dégénérescence par l'élévation dans le microenvironnement musculaire de cytokines pro-inflammatoires et/ou de radicaux libres induisant des altérations mitochondriales et/ou à l'hyperexpression d'HLA de classe I elle-même pourvoyeuse d'une myopathie.

Selon une seconde hypothèse, la MI serait, initialement, une maladie dégénérative, dont le facteur déclenchant reste inconnu, où l'accumulation des protéines de la dégénérescence induirait une réponse immunitaire cytotoxique secondaire vis-à-vis des fibres musculaires les présentant. En faveur de cette hypothèse, on retrouve la résistance des MI aux traitements immunosuppresseurs

4.6. PRISE EN CHARGE

Actuellement, aucune thérapeutique n'a apporté la preuve de son efficacité au cours des MI, qu'il s'agisse des corticoïdes, des échanges plasmatiques, des immunosuppresseurs ou de l'irradiation corporelle totale. Quelques résultats positifs ont été obtenus avec l'association corticoïdes et immunoglobulines intraveineuses, notamment en cas de troubles de déglutition, mais qui sont bien plus modérés sur l'évolution globale musculaire. Dans ce contexte :

- Dans tous les cas, une kinésithérapie +++
- Si le patient est jeune, l'évolution rapide et la biopsie très inflammatoire, pour une durée finie (3 à 6 mois) : prédnisone (1 mg/kg/j) et/ou MTX
- En cas de trouble de la déglutition : IgIV voire une myotomie cricoïdienne

4.7. PRONOSTIC

L'évolution spontanée s'effectue généralement vers l'aggravation progressive sur 10 à 15 ans avec une grabatisation. Parfois une stabilisation, plus rarement une rémission, spontanée ou sous traitement, est obtenue, qui est malheureusement souvent transitoire.

Les décès surviennent en règle générale suite à des troubles du rythme ou des pneumopathies de déglutition, le plus souvent non en relation avec MI.

5. LES MYOSITES AVEC AUTO-ANTICORPS

Environ 50 % des patients présentant une myosite ont des auto-anticorps (AAC). Le plus souvent, ils ne sont pas spécifiques des myosites, FAN, anti-SSA, anti-RNP, anti-Ku, anti-PM-Scl. Dans 20% des cas, sont spécifiques des myosites, anti-synthétases, anti-SRP ou anti-Mi2.

Anticorps	Présentation clinique	Fréquence
Non spécifiques des myosites (anticentromères, topoisomérases, Scl70, Pm-Scl, RNP, Ku, etc...)		
Facteurs antinucléaires non typables ou Associés aux sclérodermies et/ou aux syndromes de chevauchement	Myosites de chevauchement (à l'exception des anti-Ro [SSA] ou La [SSB]). Bonne corticosensibilité Rechutes rares	30 % des myosites
Spécifiques des myosites		
Antisynthétases (JO1, PL7, PL12, OJ et EJ)	Syndrome des antisynthétases Atteinte pulmonaire pouvant grever le pronostic Cortico-dépendance Rechutes fréquentes	20 % des myosites
Anti-SRP	Myopathie nécrosante rapidement évolutive. Cortico-dépendance Rechutes fréquentes	5 % des myosites
Anti-Mi-2	Au décours des DM, non liées à un cancer	10 % des DM

6. LES MYOSITES DE CHEVAUCHEMENT

Cette nouvelle entité représente une majorité des patients tandis que les myosites associées au cancer ne représentent que 4 % des patients. Cette nouvelle entité est définie par les quatre caractéristiques habituelles des myosites qui sont, l'existence :

- D'un déficit moteur proximal et symétrique ;
- D'un taux élevé des CPK ;
- D'un syndrome myogène à l'EMG ;
- D'une formule de nécrose/régénération et l'infiltrat inflammatoire à la biopsie musculaire, mais avec en plus :
 - La présence d'au moins un des signes cliniques suivants :
 - Une polyarthrite ;
 - Un syndrome de Raynaud ;
 - Un sclérodactylie, infiltration sclérodermique, calcinose sous cutanée, diminution de la mobilité du bas œsophage ou de l'intestin grêle ;
 - Une diminution à moins de 70 % de la DLCO, pneumopathie interstitielle sur l'imagerie pulmonaire

- Un lupus discoïde, présence d'auto-anticorps anti-DNA natif et hypo-complémentémie, présence d'au moins 4 des 11 critères ACR de lupus ;
- Un syndrome des anti-phospholipides
- et/ou la présence d'au moins un des auto-anticorps suivants :
 - D'Anti-synthétases (JO-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS) ;
 - D'anti-SRP
 - D'auto-anticorps associés à la sclérodermie ou au syndrome de chevauchement (anti-centromères, Scl 70, RNA polymérase I/III, Pm-Scl, RNP (U1, U2, U3, U5), Ku)

7. EN RÉSUMÉ...

Dermatomyosite	Polymyosite	Myosite à inclusions
Enfant (5-15 ans) et adulte 45-65 ans 2 femmes/1 homme Déficit symétrique proximal Atteinte cutanée Atteinte cardiaque (enfants) Chevauchement Cancer (adultes)	Adultes 2 femmes/1 homme Déficit symétrique proximal Douleur et arthralgies +/- Atteinte cardiaque et/ou pulmonaire Chevauchement avec LED, Sjögren, PR, sclérodermie) Virus (HIV, HTLV...) Cancer	Adultes > 50 ans 1 femme/3 hommes Déficit asymétrique proximal et distal Chevauchement : 15%
CPK élevées Syndrome inflammatoire AC auto-immunité EMG	CPK élevées Syndrome inflammatoire AC auto-immunité EMG TDM - IRM	CPK peu élevées Syndrome inflammatoire EMG myogène et neurogène

8. RÉFÉRENCES

Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires

O. Benveniste*, O. Dubourg, S. Herson

La Revue de Médecine Interne Volume 28, Issue 9, Septembre 2007, Pages 603–612

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 Pages 337-345
Jessica E Hoogendijk et al.

Neuromuscular Disorders 2004;14(5):337–345