

Myopathies inflammatoires idiopathiques (MII)

Introduction

Les myopathies inflammatoires sont des maladies auto-immunes chroniques du muscle squelettique, de causes mal déterminées. Il s'agit d'affections rares mais graves. Elles se voient chez l'adulte jeune entre 20 et 50 ans avec un sexe ratio estimé à 2 femmes pour un homme. Les formes de l'enfant ont été rapportées.

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) comportent 6 entités ayant comme dénominateur commun une atteinte inflammatoire et dysimmunitaire du muscle strié à l'exception des myosites nécrosantes auto-immunes où la réaction inflammatoire est modérée voire absente:

- 1-La dermatomyosite (DM)
- 2-La polymyosite (PM)
- 3- La myosite à inclusions (MI)
- 4- Les myosites de chevauchement
- 5- Les myosites nécrosantes auto-immunes
- 6- Les myosites associées à un cancer

Physiopathologie

Les MII sont des affections auto-immunes faisant intervenir l'immunité humorale (DM) et cellulaire (PM).

La DM aboutit à une micro-angiopathie, à la destruction des capillaires de l'endomysium et à une ischémie musculaire due à la réaction immunitaire humorale. Les cellules B prédominent dans l'infiltrat inflammatoire péri-vasculaire, des immunoglobulines et les produits de dégradation du complément se déposent dans les vaisseaux sanguins. En revanche, l'inflammation de la PM dépend d'un mécanisme cellulaire. Les muscles exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I sont infiltrés de lymphocytes cytotoxiques CD8+.

Dermatomyosite (DM)

Comme son nom l'indique, la DM associe deux syndromes: musculaire et cutané.

Elle survient surtout chez les femmes (sexe ratio 2/1) entre 20 et 50 ans et peut se voir chez l'enfant. Le début est habituellement subaiguë et rarement aigüe.

Syndrome musculaire

Le déficit musculaire est proximal, bilatéral, symétrique et non sélectif, touche d'abord les muscles de la ceinture pelvienne à l'origine d'une marche dandinante avec difficulté à monter les escaliers et de se lever de la position assise puis s'étend à la ceinture scapulaire avec une difficulté à se peigner.

L'atteinte des muscles du cou est responsable d'une chute de la tête en avant.

L'atteinte des muscles pharyngés est à l'origine d'une dysphagie et d'une dysphonie dans 50% des cas. Un déficit des muscles distaux ou une amyotrophie franche peuvent se voir à un stade tardif, mais le déficit moteur prédomine toujours sur l'amyotrophie.

Les myalgies (douleurs musculaires) prédominent au niveau des épaules et des cuisses, elles sont spontanées et aggravées par la palpation ou l'exercice musculaire, parfois elles sont au 1^{er} plan.

D'autres signes d'atteinte musculaire sont retrouvés: la réponse idiomusculaire peut être abolie, les réflexes tendineux sont normaux ou légèrement diminués et les rétractions musculaires et l'amyotrophie peuvent s'observer à un stade tardif de la maladie.

Syndrome cutané (Tableau N°I)

Le Syndrome cutané est présent dans 90% des cas, dans 50% des cas il précède de plusieurs mois ou années les signes musculaires. Il est souvent inaugural.

Tableau N°I

Manifestation cutanée	Description
éruption héliotrope	Hautement caractéristique de la DM. C'est une éruption de couleur lilas/violet avec souvent un œdème périorbitaire. Peut impliquer le menton, le front et la région malaire. Contrairement au LED, elle n'épargne pas les plis nasogéniens.
Signe V	Moins spécifique. Lésions maculaires confluentes, érythémateuses, violacées du cou et du thorax antérieur.
Signe du châle	Moins spécifique. Lésions maculaires, érythémateuses, violacées du cou, impliquant la nuque, le haut du dos et l'arrière des épaules.
Papules de Gottron	Pathognomoniques de la DM. Papules de couleur rouge sombre à violacée, plates ou surélevées, sur la face dorsale des articulations MCP ou IPP. Peuvent survenir sur les poignets, les coudes, les genoux et les malléoles. Le LED diffère en ce que l'éruption se produit entre les articulations MCP et les IPP

Signe de l'étui de pistolet (<i>holster</i>)	Moins spécifique. Lésions maculaires, érythémateuses, violacées sur les faces latérales des cuisses.
Mains de mécanicien	Hyperkératose, desquamation et fissuration de la portion latérale des doigts et des paumes. Ce signe peut être associé à un syndrome antisynthétase.
Calcifications	Sous-cutanées, dans les fascias et intramusculaires. Principalement dans la DM juvénile. Peuvent être étendues, invalidantes et indépendantes de l'implication inflammatoire musculaire.
Télangiectasies du sillon latéral de l'ongle, érythème périunguéal et prolifération cuticulaire	Signe non spécifique observé dans la DM et la PM, ainsi que dans d'autres connectivites.

L'atteinte viscérale

D'autres signes peuvent s'observer, fièvre, amaigrissement, arthralgies, atteinte cardiaque à type de troubles du rythme, de la conduction, péricardite qui peut être à l'origine du décès. L'atteinte respiratoire s'exprime par des pneumopathies interstitielles ou de déglutition, L'atteinte digestive se manifeste souvent par des ulcérations, perforations et péritonite, L'atteinte rénale s'exprime par des hématuries et per fois même d'insuffisance rénale aigue.

Examens complémentaires

Bilan biologique

La VS est accélérée dans 50-60% des cas généralement de façon modérée.

Les enzymes musculaires (CK, LDH) sont élevées dans 75-85% des cas ; témoignant de la nécrose musculaire.

L'EMG

L'EMG montre une triade caractéristique:

- 1- Tracé myogène avec des potentiels d'unités motrices de faible amplitude, nombreux et polyphasiques avec recrutement précoce.
- 2- Potentiels de fibrillation et potentiels lents de dénervation.
- 3- Averses pseudo-myotoniques.

La biopsie musculaire

Elle montre: des foyers de nécrose, des foyers de régénération à différents stades, une atrophie peri-fasciculaire, des infiltrats inflammatoires à cellules mononuclées et des lésions musculaire d'origine vasculaire (myolyse d'origine ischémique, infiltrats péri- inflammatoires vasculaires, des lésions de l'endothélium capillaire avec des micro thrombus et des dépôts inter- vasculaires de complexes immuns).

IRM musculaire

Permet de différencier les zones inflammatoires actives et fibreuses (remplacement du muscle par un signal graisseux).

La DM de l'enfant

La prévalence de la DM de l'enfant se situe entre 2,5 et 4,1 par million d'enfants âgés de moins de 17 ans.

L'âge moyen d'apparition de la maladie se situe autour de 7 ans.

Le tableau clinique ressemble à celui de l'adulte avec quelques particularités, un début rapide et des signes généraux intenses avec altération de l'état général et fièvre.

Les signes viscéraux sont fréquents surtout digestifs : ulcération perforation et péritonite.

Les signes cutanés sont fugaces et discrets: érythème sans œdème ou limité aux joues et aux paupières.

La présence de Calcinose est caractéristique de la DM de l'enfant, il s'agit de calcifications au sein du muscle et au près des articulations avec rétractions tendineuses et déformations articulaires, il s'agit de dépôts granuleux de calcium, sous formes de cristaux d'apatite ou d'hydroxy apatite , entouré d'une réaction inflammatoire.

Elle est initialement asymptomatique, uniquement visible sur les radiographies.

La DM de l'enfant est Cortico-résistante.

Le pronostic (Pc)

Sans traitement le taux de survie à 5 ans est inférieur à 40%

Sous traitement, la survie à 5 ans est supérieur à 90%, mais avec un handicap résiduel dans la majorité des cas.

Chez l'enfant le Pc est mauvais, du fait du risque d'hémorragies digestives, de la cortico-résistance et de la calcinose étendue.

La polymyosite

La polymyosite (PM) est une connectivite rare qui survient à n'importe quel âge mais prédomine chez l'adulte après 50 ans, touche surtout les femmes avec un sexe ratio de deux femmes pour un homme.

Description clinique

Le tableau clinique est similaire à celui de la dermatomyosite avec quelques différences:

- absence de lésions cutanées dans la majorité des cas, et quand elles sont présentes, elles sont transitoires et modérées.
- absence d'association aux cancers sauf fortuite.
- On peut observer: lupus érythémateux disséminé (LED), sclérodermie, association avec un syndrome des AC anti-synthétase qui comporte une pneumopathie interstitielle, arthrite, phénomène de Raynaud et une hyperkératose desquamante des mains.

Examens complémentaires

La biologie et l'EMG sont identiques à la dermatomyosite.

La biopsie musculaire met en évidence des foyers de nécrose qui prédominent sur l'endomysium, des foyers de régénération à différents stades, des infiltrats inflammatoires de macrophages et de lymphocytes T, l'absence de zones de micro-infarctus musculaires et de lésions vasculaires. On peut observer de la Fibrose musculaire dans les formes évoluées.

Le pronostic

Le taux de survie spontané est de 40%, sous traitement le pronostic est relativement bon, cependant un déficit résiduel persiste malgré le traitement dans la majorité des cas.

La myosite à inclusions (MI)

La MI représente environ 15 à 30 % des myosites, elle touche le plus souvent les hommes (sex-ratio = 3) âgés de plus de 50 ans. Elle associe un déficit moteur proximal d'installation progressive avec une atteinte bilatérale, asymétrique et une participation distale (fléchisseurs des doigts) avec une importante atrophie. L'atteinte musculaire sélective est très évocatrice du diagnostic. Une dysphagie et une abolition des réflexes ostéotendineux peuvent être présentes. L'inflammation à la biopsie musculaire est moins importante que dans les autres MII et on retrouve une dégénérescence grasseuse plus marquée, des vacuoles bordées au sein du cytoplasme, des fibres musculaires contenant des granulations basophiles. Les inclusions contiennent des dépôts amyloïdes analogues à ceux retrouvés dans le système nerveux central

de la maladie d'Alzheimer. Le plus souvent, il n'y pas de syndrome inflammatoire et les CPK sont peu augmentées, souvent normales.

L'électroneuro-myogramme (ENMG) est mixte.

La corticothérapie est inefficacité ainsi que les traitements immunosuppresseurs.

Il peut exister une association à des cancers, des maladies auto-immunes et des affections virales (HIV, HTLV1, hépatite C).

Myosites de chevauchement

La notion de syndrome de chevauchement tend actuellement à s'étendre en fonction de la place attribuée à la présence d'anticorps. Ce syndrome était antérieurement considéré comme l'association de deux maladies: la dermato-polymyosite (DPM) et une connectivite, la sclérodermie (SD) étant la plus fréquente.

D'autres associations syndromiques sont le LED avec parfois des myosites aussi bien PM que DM, les critères des deux maladies coexistent. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est parfois associé à une DM ou à une PM et même à une PM nécrosante.

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une atrophie des fibres de type II est fréquente. Une faiblesse musculaire proximale est plus rare avec élévation du taux des CK et de la vitesse de sédimentation.

Les myosites de chevauchement sont sensibles aux corticoïdes, leur évolution étant fonction des anticorps : évolution chronique en cas d'antisynthétase, anti-SRP ou nucléoprine, évolution monophasique en cas d'anti-U1 RNP, Pm Scl ou Ku.

Le diagnostic de myosite de chevauchement ainsi conçu exige du point de vue clinique, outre un déficit moteur proximal et symétrique avec CK élevé, EMG myopathique, inflammation avec nécrose et régénération sur la biopsie musculaire, la présence d'au moins un des signes cliniques suivants: polyarthrite, syndrome de Raynaud, sclérodactylie, infiltration SD, calcinose, diminution de la motilité du bas oesophage ou de l'intestin grêle, pneumopathie interstitielle, lupus discoïde, anticorps anti-ADN natifs et hypocomplémentémie, au moins quatre critères de lupus, syndrome des antiphospholipides. Le diagnostic nécessite également la présence d'au moins un des anticorps anti-SD (indiqués précédemment), antisynthétases ou anti-SRP.

Myosite à anticorps antisynthétases

Le syndrome des anti synthétases (SAS) a été décrit pour la première en 1990. Il associe une myopathie inflammatoire (polymyosite PM ou dermatomyosite DM), une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) plus constant, avec une incidence supérieure à 70 %, une

polyarthrite, un phénomène de Raynaud et une atteinte cutanée type hyperkératose fissuraire des doigts (appelée « mains de mécaniciens ») associés à des auto-anticorps (AAC) anti-aminoacyl transfert RNA synthétases, actuellement au nombre de 7 (L'anticorps anti-Jo1 dirigée contre l'histidyl tRNA synthétase, enzyme cytoplasmique responsable de l'acétylation des ARN de transfert, l'anticorps anti-PL7 ou anti-thréonyl tRNA synthétase, l'anti-PL12 ou anti-alanyl tRNA synthétase, l'anti-OJ ou anti-isoleucyl tRNA synthétase, l'anti-EJ ou anti-glycyl tRNA synthétase et l'anti-KS ou anti-asparaginylyl tRNA synthétase et plus récemment l'anti-Wa dirigé contre une protéine de 48 Kda non encore caractérisée, mais liée comme les autres synthétases aux ARNt acétylés) dont le plus fréquent et le plus connu est l'anticorps anti-Jo1.

Les taux de mortalité varient de 8 à 29 %.

Les myopathies nécrosantes auto-immunes

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) se caractérisent par un déficit musculaire symétrique et proximal, souvent sévère et fréquemment douloureux. On peut aussi observer une atteinte respiratoire qui est le plus souvent asymptomatique. Il existe dans de rares cas une atteinte cardiaque qu'on doit chercher systématiquement. Les CPK sont élevées. La définition des MNAI est histologique et repose sur la présence de fibres musculaires en nécrose, alors que l'inflammation est modeste ou absente. Les auto-anticorps anti-SRP et anti-HMGCR sont spécifiquement associés aux MNAI.

Traitement

Les corticoïdes

La corticothérapie à forte dose est le traitement de 1^{ère} intention.

La Prédnisonne est prescrite à 1mg/Kg/j, on peut aller jusqu'à 2mg/kg/j chez l'enfant, avec des mesures hygiéno-diététiques et traitement adjuvant. L'efficacité clinique survient en 3-8 semaines après le début, mais des améliorations retardées sont possibles (3mois). Cette forte dose doit être maintenue plusieurs semaines (4-10) jusqu'à la régression de l'ensemble des signes cliniques et une nette diminution ou normalisation des CPK. La dégression des corticoïdes doit être progressive de 10 % de la dose initiale chaque 2-3 semaines jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace de 5 à 10 mg/J à maintenir pendant 1 à plusieurs années.

Les immunosuppresseurs

Le méthotrexate, l'azathioprine, et plus rarement la ciclosporine, sont les traitements immunosuppresseurs utilisés en seconde ligne en cas de myosite réfractaire ou cortico-

dépendante, mais également de plus en plus souvent en traitement initial en association avec les corticoïdes. Ils sont les plus utilisés en seconde intention, en cas d'échec des corticoïdes, voir en première intention chez l'enfant.

En traitement initial, seul l'azathioprine (2 mg/kg par jour) associé aux corticoïdes semble plus efficace que les corticoïdes seuls. Le méthotrexate peut être utilisé par voie orale, sous-cutané ou intramusculaire, à des doses hebdomadaires comprises entre 7,5 et 25 mg/semaine. Dans les DM de l'enfant, son utilisation en première ligne en association aux corticoïdes permet une épargne cortisonique de 50 %. L'association initiale méthotrexate et corticoïdes est toutefois recommandée par certains dans les PM, DM et myosites de chevauchement avec anti-synthétases ou anti-SRP du fait de leur caractère chronique ou de leur cortico-résistance (5). Dans les PM et DM réfractaires et en association avec une corticothérapie orale, le méthotrexate (7,5–15 mg/semaine), l'azathioprine (2,5 mg/kg par jour) et la ciclosporine (3–3,5 mg/kg par jour), ont une efficacité semblable avec néanmoins un meilleur profil de tolérance pour le méthotrexate.

Immunoglobulines intraveineuses

les immunoglobulines sont indiquées dans les formes cortico-résistantes, leur efficacité est estimée à 60-70%. Elles sont prescrites à la dose de 2gr/kg/cure de façon mensuelle.

Une amélioration clinique est généralement notée après la seconde cure. Un arrêt progressif avec passage en entretien à 1/2 dose durant 4-6 cures; permettrait d'éviter les rechutes à court terme qui sont parfois observées à l'arrêt brutal du TRT.

Les Ig sont proposés en seconde intention en alternative aux immuno – supprimeurs ou en cas d'échec à ceux-ci. Leur tolérance est excellente; la principale contre-indication est le déficit en IgA à l'origine d'un choc anaphylactique sévère.

Immunothérapie ciblée

Les anti-TNF_α et l'IL1Ra

Le rituximab

Plasmaphèreses