

MYOSITES A INCLUSIONS

Pr Patrick CHERIN

Les myopathies inflammatoires (ou myosites) sont caractérisées par une inflammation des muscles striés (1) 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, glycogénoses, lipidoses, ...), et de la myasthénie. Elles peuvent être d'origine infectieuse, toxique, secondaire à une maladie de système (collagénose, vascularite), à une néoplasie ou, finalement, être primitives. On distingue trois principales myopathies inflammatoires primitives, selon leurs aspects cliniques et immuno-histochimiques : les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM) et les myosites à inclusions (MI). Les PM et DM semblent résulter, comme la plupart des maladies dites auto-immunes, d'une activation immunitaire suite à une exposition à un (ou des) agent(s) environnemental(aux), sur un terrain génétique prédisposé. Les MI ont un profil clinique évolutif qui les rapproche d'une maladie neuromusculaire dégénérative à début tardif. Dans les deux dernières décennies de nombreux travaux ont permis de dégager des critères cliniques, pathologiques et immuno-pathogéniques solides individualisant chacune de ces myopathies inflammatoires et de réaliser des progrès considérables dans leur prise en charge.

LES MYOSITES A INCLUSIONS

1 Epidémiologie :

Deux formes de myosites à inclusions ont été décrites. La première est la forme « sporadique inflammatoire » primitive (sMI) qui est la forme la plus fréquente, et concerne le plus souvent l'homme (sex ratio de 2 pour 1), après 50 ans (moyenne 61 ans) (2). La seconde forme est héréditaire, autosomique récessive ou dominante, non inflammatoire, et touche le sujet jeune. C'est une maladie rare qui, dans sa forme inflammatoire, représente 16 à 28 % des myopathies inflammatoires idiopathiques, avec

une prévalence estimée à 4.9 cas par million d'habitants dans une étude néerlandaise (3), allant jusqu'à 33 cas par million d'habitants en Suède, avec une incidence de 2.2 cas par million et par an (4).

2 Terrain génétique :

Aucun facteur génétique n'a été objectivé de façon reproductible dans les MI. Certaines des MI héréditaires sont liées à des anomalies sur le chromosome 9. Des associations entre sMI et certaines molécules HLA ont été retrouvées, notamment les allèles A*03, B*08, DRB1*03, DQB1*05, DR52 et DQ2 (5).

3 Manifestations cliniques :

La myosite à inclusions est une myopathie chronique indolore, sans atteinte cutanée. Le tableau associe typiquement un déficit de type myogène et une atrophie musculaire d'installation progressive voire insidieuse, bilatérale, souvent asymétrique, avec un **déficit à la fois proximal et distal d'emblée**, alors que le déficit distal est généralement tardif au cours des PM. Le caractère **asymétrique** de la distribution et l'atteinte sélective de certains muscles est parfois évocateur : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires, biceps et triceps aux membres supérieurs (6,7).

Une **dysphagie** est notée dans 15 à 20 % des cas, surtout dans les formes tardives, au cours desquelles les troubles de déglutition peuvent aboutir à une pneumopathie d'inhalation.

Les atteintes viscérales semblent moins fréquentes qu'au cours des PM et DM, mais des **cardiomyopathies** ont été décrites.

Une **neuropathie** périphérique clinique et/ou électrique est souvent présente.

La sMI doit être systématiquement évoquée devant toute « PM » survenant chez un sujet âgé, ou résistante au traitement entrepris. Outre le caractère insidieux des manifestations musculaires, le tableau clinique présenté apparaît parfois très superposable à celui d'une PM classique, augmentant ainsi le délai diagnostique, qui varie de 5,2 à 8 ans depuis les premiers signes (3).

4 Examens complémentaires :

Les **enzymes musculaires** (CPK, aldolase,

transaminases) sont le plus souvent modérément augmentées, ou normales. Un syndrome inflammatoire modéré est présent dans moins de 30 % des cas, et on retrouve dans 40 % des cas, selon certaines séries, des auto-anticorps divers.

L'**électromyogramme** objective un tracé myogène, ou parfois mixte en rapport avec un processus de dénervation associé.

Le scanner et surtout l'**IRM musculaire** des membres inférieurs peut montrer des anomalies diffuses, souvent asymétriques et à prédominance distale, à type d'infiltration graisseuse avec hypersignal dans les séquences pondérées en T1 et une atrophie (16).

5 Histo-immunologie dans les myosites à inclusions :

La biopsie musculaire chirurgicale proximale permet d'affirmer le diagnostic, en mettant en évidence, en microscopie optique, des vacuoles bordées de 3 à 30 microns de diamètre, au contenu granulaire éosinophile, au sein de fibres musculaires normales ou atrophiques. Un infiltrat inflammatoire s'y associe au cours des sMI, prédominant dans l'endomysium et les régions périvasculaires, envahissant les fibres musculaires non nécrotiques, constitué principalement de macrophages et de lymphocytes T CD8+. On observe rarement des foyers de nécrose et de régénération. On observe fréquemment des anomalies mitochondriales sous forme de fibres rouges déchiquetées (ragged red fibres), ayant une activité cytochrome oxydase absente, et associées à des délétions de l'ADN mitochondrial. La microscopie électronique met en évidence des structures tubulo-filamentaires de 15 à 20 nm de diamètre à l'intérieur de ces vacuoles et correspondant aux granulations éosinophiles. Ces inclusions filamenteuses intracytoplasmiques et/ou intranucléaires permettent de confirmer le diagnostic.

En immuno-histochimie, outre l'infiltrat inflammatoire témoignant d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire, on observe une expression focale anormale des molécules du HLA de classe I sur le sarcolemme des fibres envahies non nécrotiques. La biréfringence des inclusions jaune-vert est

caractéristique de dépôts de protéines amyloïdes de structure β -plissée, notamment la protéine β -amyloïde (A4), qui s'accumulent dans les fibres, sous le sarcolemme et à l'extérieur de la fibre sous forme de chapelets de matériel amorphe. D'autres protéines ont été mises en évidence en excès dans les cellules musculaires de sMI. L'ubiquitine, protéine physiologique de transport et de régulation de la protéolyse, est anormalement présente dans les tissus musculaires de myosites à inclusions, et dans les vacuoles bordées. Une anomalie de cette protéine pourrait favoriser l'amyloïdogénèse. Une accumulation de protéines associées aux microtubules (protéines MAP) a également été observée, soit sous leur forme normalement phosphorylée (protéine tau), soit sous leur forme anormalement phosphorylée (protéine ALZ 50). Enfin, d'autres protéines précurseurs ou non de la protéine β -amyloïde peuvent s'accumuler : apolipoprotéine E, protéine prion, préséniline 1, α -synucléine. Ces anomalies de la protéolyse cellulaire, notamment de l'ubiquitine, anomalies des protéosomes observées, pourraient ainsi induire l'amyloïdogénèse et une réaction immunitaire secondaire. Toutes ces anomalies immuno-histochimiques sont également présentes dans le tissu cérébral de patients atteints de maladie d'Alzheimer, ou les corps de Lewy de la maladie de Parkinson, permettant un certain nombre de parallèles entre ces diverses affections.

6 Les formes cliniques :

Une association avec des maladies auto-immunes est notée chez 10 à 15 % des patients atteints de sMI, notamment le lupus, la maladie de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie, le purpura thrombopénique idiopathique.

Il n'existe pas d'association prouvée avec des infections, même si certains auteurs ont suspecté une origine virale (adénovirus de type 2, virus des oreillons).

Seule l'amiodarone a été rapportée comme responsable de tableau proche des sMI (8).

L'association des sMI avec les néoplasies n'est pas significative, au contraire des PM et DM.

7 Diagnostic différentiel :

Outre les MI héréditaires, dont plusieurs

formes ont été décrites chez des sujets jeunes (MI associée à une leuco-encéphalopathie périventriculaire, forme avec atteinte oculopharyngée...), le diagnostic différentiel principal est celui de PM. La sMI doit systématiquement être évoquée en cas de PM atypique ou cortico-résistante, d'autant que les vacuoles bordées peuvent être peu nombreuses ou non mises en évidence par la simple microscopie optique.

Les autres diagnostics différentiels sont ceux des autres myopathies inflammatoires.

8 Pronostic des myosites à inclusions :

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 (9). Les décès surviennent en règle générale suite à des troubles du rythme ou des pneumopathies de déglutition.

9 Traitement des myosites à inclusions :

Actuellement, aucune thérapeutique n'a apporté la preuve de son efficacité au cours des sMI, qu'il s'agisse des corticoïdes, des échanges plasmatiques, des immunosuppresseurs ou de l'irradiation corporelle totale (10,11). 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 (12,13, 14, 15).

Les traitements symptomatiques sont essentiels à la prise en charge de ces patients (kinésithérapie surtout, mais aussi, ergothérapie, prévention des pneumopathies de déglutition).

Références :

1. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
2. Dalakas MC, Illa I, Gallardo E, Juarez C. Inclusion body myositis and paraproteinemia: incidence and immunopathologic correlations. *Ann Neurol.* 1997;41:100-4.
3. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology.* 2000;55:1385-7.
4. Lindberg C, Persson LI, Bjorkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand.* 1994;89:123-31.
5. Lampe JB, Gossrau G, Kempe A, Fussel M, Schwurack K, Schroder R, et al. Analysis of HLA class I and II alleles in sporadic inclusion-body myositis. *J Neurol.* 2003;250:1313-7.
6. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve.* 2001;24:1526-34.
7. Sivakumar K, Dalakas MC. Inclusion body myositis and myopathies. *Curr Opin Neurol.* 1997;10:413-20.
8. Fernando Roth R, Itabashi H, Louie J, Anderson T, Narahara KA. Amiodarone toxicity: myopathy and neuropathy. *Am Heart J.* 1990;119:1223-5.
9. Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology.* 2000;55:296-8.
10. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:569-75.
11. Dalakas MC. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. *Semin Neurol.* 2003;23:199-206.
12. Dalakas MC. Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology.* 1998;51:S37-45.
13. Dalakas MC. High-dose intravenous

- immunoglobulin in inflammatory myopathies: experience based on controlled clinical trials. *Neurol Sci.* 2003;24 Suppl 4:S256-9.
14. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712-6.
15. Cherin P , Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Simon A, Herson S, Eymard B : Intravenous immunoglobulins for oesophageal disorders of inclusion body myositis. *Neurology.* 2002; 58 : 326-327.
16. Dion E, Cherin P , Payan C, et al : Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1897-906.