Quand penser à une myosite et quelle attitude adopter?

Dr CARLO CHIZZOLINI[a]

Rev Med Suisse 2019; 15: 301-3

INTRODUCTION

Une atteinte des muscles peut se manifester sournoisement ou rapidement, voire brusquement, par une fatigabilité ou une faiblesse vraie qui est souvent proximale. La personne atteinte constate qu'elle a de la peine à monter les escaliers ou un chemin en pente, à se lever de la position assise ou du lit. Elle peut ou pas ressentir des douleurs, qui peuvent être constrictives ou comme des tiraillements. Il est fréquent que l'atteinte musculaire ne soit pas isolée, mais qu'elle s'accompagne de signes cutanés, ou de symptômes respiratoires tels qu'une dyspnée ou une toux, de symptômes articulaires, vasculaires ou gastro-intestinaux.

Le muscle peut souffrir parce qu'il existe un problème neurologique périphérique ou central, qu'un virus ou un autre agent infectieux l'a pris pour cible, à cause de la toxicité de médicaments ou, bien que rarement, en raison d'une réaction immunitaire inappropriée. Ce bref article traite essentiellement de cette dernière possibilité.

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII), appelées collectivement myosites, représentent un groupe hétérogène de pathologies, qui se caractérisent cliniquement par une faiblesse musculaire chronique, une fatigabilité musculaire accrue et la présence d'infiltrats inflammatoires dans les tissus musculaires. Sur la base de leurs aspects cliniques et histopathologiques, les MII ont été subdivisées depuis de nombreuses années en polymyosite (PM), dermatomyosite (DM) et myosite à corps inclus (IBM).[1] A ces catégories se sont ajoutées récemment les myopathies nécrosantes à médiation immune (IMNM), les myosites de chevauchement et les myosites non spécifiques.

Les MII ne sont pas seulement caractérisées par une atteinte musculaire, d'autres organes sont souvent touchés tels la peau, les poumons, le cœur, les articulations et le tractus gastro-intestinal, ce qui les fait considérer comme des maladies systémiques. Finalement, la présence très fréquente d'autoanticorps permet de les classer parmi les maladies autoimmunes. Les autoanticorps (auto-Ac) peuvent être regroupés en deux catégories: les auto-Ac spécifiques des myosites (MSA) et les auto-Ac associés aux myosites (MAA) (**tableau 1**). Ces dernières années, de nombreuses nouvelles spécificités MSA sont apparues. Cela a permis l'identification de présentations cliniques et pathologiques qui sont caractéristiquement distinctes les unes des autres.[2-5]

[a] Service d'immunologie clinique et allergologie, HUG et Faculté de médecine de Genève, 1211 Genève 14
carlo.chizzolini@unige.ch

APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES

L'histoire clinique d'une faiblesse musculaire, plutôt symétrique et proximale (mais occasionnellement asymétrique et distale) doit pousser à rechercher une myosite; la démarche diagnostique se base sur plusieurs étapes résumées dans le **tableau 2**. Cependant, il faut toujours considérer que des agents infectieux ou des médicaments, ainsi que certaines situations métaboliques, peuvent aboutir à une souffrance musculaire. La recherche des MSA ou des MAA, ainsi que la biopsie musculaire revêtent un

TABLEAU 1 **Autoanticorps retrouvés dans les myopathies inflammatoires idiopathiques**

cN1A: cytosolic 5'-nucleotidase 1A; FHL1: four and half limb domain 1; HMGCR: 3-hydroxy-3 – methylglutaryl-CoA reductase; Mi-2: composante du complexe de remodelage de la chromatine qu'on appelle «nucleosome remodeling deacetylase (NuRD)», son autre nom est: chromodomain helicase DNA-binding protein 3; MDA5: melanoma differentiation antigen 5; NXP2: nuclear matrix protein-2; SAE: small ubiquitin-like modifier activating enzyme; SRP: signal recognition particle; TIF1γ: transcriptional intermediary factor 1 gamma (aussi connu comme TRIM33: Tripartite motif-containing 33).

Autoanticorps spécifiques des myosites (MSA)

Syndrome des antisynthétases
- Antiaminoacyl-tRNA synthetases (antisynthétases)
  - Anti-Jo1 (histidyl-tRNA synthetase)
  - Anti-PL7(threonyl-tRNA synthetase),
  - Anti-PL12 (alanyl-tRNA synthetase),
  - Anti-EJ (glycyl-tRNA synthetase)
  - Anti-OJ (isoleucyl-tRNA synthetase)
  - Anti-KS (asparaginyl-tRNA synthetase)
  - Anti-ZO (phenylalanyl-tRNA synthetase)
  - Anti-YRS (tyrosyl-tRNA synthetase)

Dermatomyosites
- Anti-Mi2
- Anti-TIF1γ
- Anti-NXP2
- Anti-MDA5
- Anti-SAE

Myopathies nécrosantes à médiation immune
- Anti-HMGCR
- Anti-FHL1
- Anti-SRP

Myosites à corps inclus
- Anti-cN1A

Anticorps associés aux myosites (MAA)
- Anti-Ro 52 (SSA)
- Anti-Ro 60 (SSA)
- Anti-La (SSB)
- Anti-PM-Scl 75
- Anti-PM-Scl 100
- Anti-Ku
- Anti-U1RNP

TABLEAU 2 **Approche diagnostique des myopathies inflammatoires idiopathiques**

- *Histoire clinique*: faiblesse ou fatigabilité musculaire, utilisation de médicaments, infections
- *Histoire familiale* de pathologie systémique autoimmune
- *Examen clinique*: atrophie musculaire, faiblesse musculaire, rash cutané, articulations, poumons, cœur
- *Biochimie sérique*: enzymes musculaires élevées: CK, LDH, ASAT, ALAT, aldolase)
- *Recherche des autoanticorps* spécifiques et/ou associés aux myosites
- *Biopsie musculaire*
- *Imagerie par résonance magnétique* des muscles avec images T1, T2 et STIR
- *Electromyographie*
- *CT-scan* thoracique à haute résolution
- *Tests fonctionnels pulmonaires* avec diffusion du CO
- *Vidéofluoroscopie* à la recherche d'une dysphagie haute
- *Echocardiographie*
- *Electrocardiogramme*

intérêt tout particulier dans le cheminement diagnostique, car elles permettent souvent de confirmer un diagnostic et de classer le patient dans un groupe particulier de MII. La recherche d'atteintes d'autres organes, notamment du poumon et du cœur, et celle d'une éventuelle néoplasie font partie intégrante du diagnostic différentiel.[6,7] Le nombre et le type des investigations seront modulés non seulement par la présentation clinique et l'âge du patient, mais aussi par les trouvailles immunologiques et histopathologiques. L'article résume quelques-uns des principaux tableaux cliniques pouvant être rencontrés dans les MII (**figure 1**).

Syndrome des anticorps antisynthétases

Une présentation clinique caractérisée par une myosite, une maladie pulmonaire interstitielle (ILD), une arthrite, une fièvre, un phénomène de Raynaud et des mains de mécanicien évoque ce syndrome. La présence d'anticorps dirigés contre les synthétases (**tableau 1**) en est un marqueur biologique.[8,9] Les anticorps antisynthétases sont retrouvés dans 20 à 25% des MII et peuvent également être présents sans atteinte musculaire clinique.

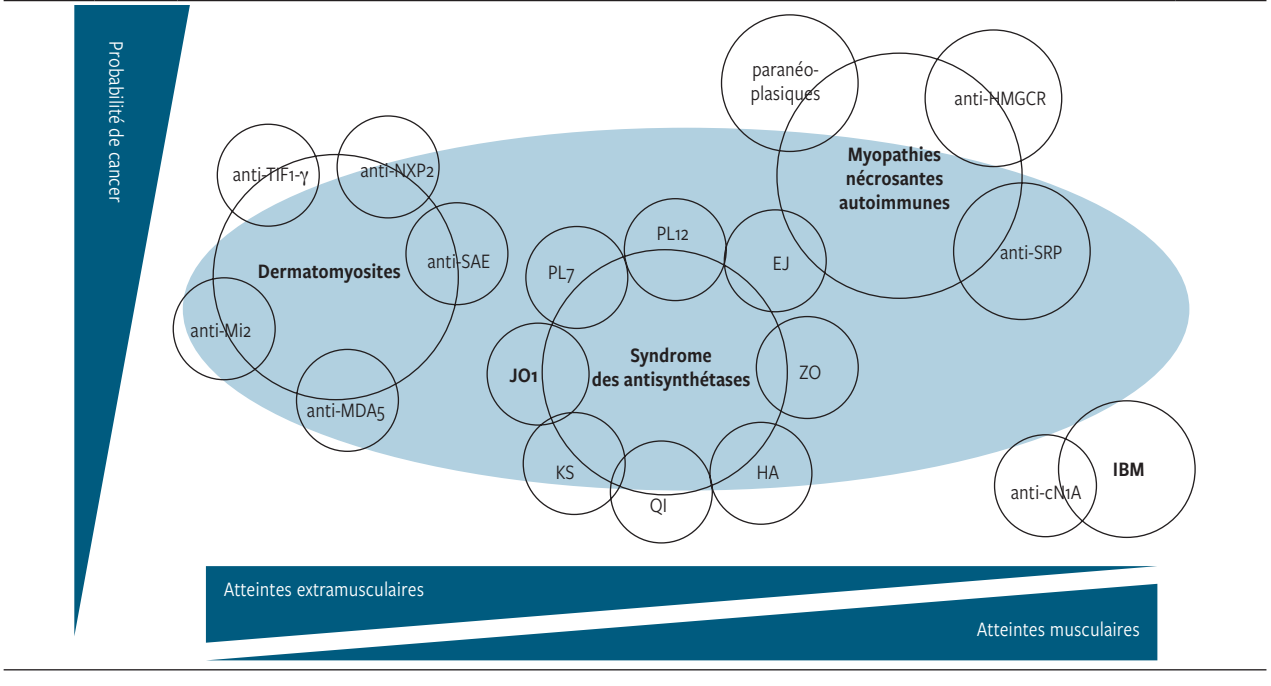
Dermatomyosites

Une atteinte cutanée peut s'accompagner de tableaux cliniques souvent caractéristiques d'une atteinte inflammatoire musculaire. Le rash héliotrope, les papules de Gottron, le signe de Gottron, l'érythème du décolleté, des bras ou des cuisses, un œdème du visage, sont des expressions cutanées classiques auxquelles histologiquement correspond une «dermatite d'interface». Cette dernière n'est pas spécifique, mais seulement suggestive d'une dermatomyosite. A souligner qu'il existe des formes de dermatomyosite avec une atteinte cutanée importante qui ne s'accompagne pas d'atteinte musculaire. Le terme de dermatomyosite amyopathique a été utilisé pour classer cette présentation clinique.[10]

Par exemple, les anticorps anti-MDA5 sont associés à un tableau clinique caractérisé par une atteinte pulmonaire interstitielle souvent sévère, une atteinte de la peau et des muqueuses (aphtes, nécroses digitales, papules palmaires ou mains de mécanicien), une arthrite fréquente, mais une moindre faiblesse musculaire, sans atteinte des muscles pharyngés.[11] L'atteinte pulmonaire en détermine le pronostic. Au contraire, les anticorps anti-Mi2 sont associés à des lésions cutanées typiques, généralement associées à une faiblesse proximale sévère.[12,13] Les créatines kinases sont dans ce cas très élevées, et dans la

FIG 1 **Représentation schématique des autoanticorps spécifiques des myopathies inflammatoires idiopathiques**

cN1A: cytosolic 5'-nucleotidase 1A; HMGCR: 3-hydroxy-3 – methylglutaryl-CoA reductase; Mi2: composante du complexe de remodelage de la chromatine qu'on appelle «nucleosome remodeling deacetylase (NuRD)», son autre nom est: chromodomain helicase DNA-binding protein 3; MDA5: melanoma differentiation antigen 5; NXP2: nuclear matrix protein-2; SAE: small ubiquitin-like modifier activating enzyme; SRP: signal recognition particle; TIF1γ: transcriptional intermediary factor 1 gamma (aussi connu comme TRIM33: Tripartite motif-containing 33).



plupart des cas, il y a une bonne réponse au traitement standard. Dans certaines séries de cas, la présence des anticorps anti-Mi2 n'a pas démontré d'association avec des cancers, d'autres séries ont retrouvé un risque accru de cancer.[14]

Dans 20 à 25% des cas, les dermatomyosites sont paranéoplasiques. La présence d'anticorps anti-TIF1γ ou anti-NXp2 chez les adultes, mais pas chez les enfants, est associée à un risque élevé de coexistence ou de développement d'une tumeur maligne. La présentation typique est celle d'une faiblesse proximale des membres avec une dysphagie qui peut être au premier plan, accompagnée de manifestations cutanées généralement plus sévères par rapport aux autres sous-types de dermatomyosites.[15]

Myopathies nécrosantes

Sous le terme de myopathies nécrosantes à médiation immunitaire (IMNM), on regroupe les myopathies associées aux *anti-SRP* (*signal recognition particle*), aux *anti-HMGCR* (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase), la myosite paranéoplasique nécrosante et la myopathie nécrosante associée aux maladies systémiques.[16]

Les manifestations musculaires des IMNM sont en général sévères, avec un début subaigu, parfois cliniquement difficiles à différencier des dystrophies musculaires de l'adulte. Les patients avec anti-SRP peuvent présenter une atteinte cardiaque et/ou pulmonaire tandis que ceux avec anti-HMGCR sont plus susceptibles d'avoir un phénotype musculaire pur.[17] La présence d'anticorps anti-HMGCR chez des patients souffrant de myosite a d'abord été identifiée chez les sujets traités par des statines,[18,19] toutefois les IMNM associées aux anti-HMGCR peuvent aussi être retrouvées chez des individus qui ne les ont jamais utilisées (50% dans une série française). L'HMGCR est une oxydoréductase intervenant dans la voie du mévalonate, précurseur du cholestérol et cible des statines.

Myopathies à corps inclus (IBM)

Ces myopathies sont caractérisées par une distribution atypique de l'atteinte musculaire, qui touche de préférence et de manière asymétrique les muscles distaux, et s'accompagne d'une importante atrophie musculaire. On pense que les IBM sporadiques, par opposition aux IBM familiales, sont principalement d'origine inflammatoire ou dégénérative, mais cela est controversé. Les IBM sont notoirement réfractaires aux traitements immunosuppresseurs.

TRAITEMENT

Le traitement des MII n'est pas bien codifié, souvent difficile et s'appuie sur peu d'études contrôlées. Les glucocorticoïdes en sont la base, et sont utilisés pour de longues périodes à doses soutenues, et donc avec beaucoup d'effets secondaires. L'association d'immunosuppresseurs, d'immunoglobulines à haute dose ou de médicaments biologiques tels que le rituximab peut être utile. L'exercice physique, en adéquation avec la condition du patient, continu et progressivement plus intense fait partie intégrante du traitement.

CONCLUSION

La présentation clinique dans les MII est caractéristiquement associée à des autoanticorps spécifiques distincts, qui permettent des regroupements nosologiques nouveaux. Une meilleure compréhension de ces entités devrait amener, dans un futur proche, à des thérapies ciblées.

1 Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991;325:1487-98.
2 Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. Curr Opin Neurol 2016;29:662-73.
3 Lundberg IE, Miller FW, Tjarnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. J Intern Med 2016;280:39-51.
4 Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. Neuropathol Appl Neurobiol 2017;43:62-81.
5 Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, Nishino I. Integrated diagnosis project for inflammatory myopathies: an association between autoantibodies and muscle pathology. Autoimmun Rev 2017;16:693-700.
6 Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part I. Clin Exp Dermatol 2009;34:451-5.
7 Madan V, Chinoy H, Griffiths CE, Cooper RG. Defining cancer risk in dermatomyositis. Part II. Assessing diagnostic usefulness of myositis serology. Clin Exp Dermatol 2009;34:561-5.
8 Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. Q J Med 1990;77:1019-38.
9 Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. Joint Bone Spine 2003;70:161-8.
10 Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): a retrospective study. J Am Acad Dermatol 2011;65:25-34.
11 Chaisson NF, Paik J, Orbai AM, et al. A novel dermato-pulmonary syndrome associated with MDA-5 antibodies: report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2012;91:220-8.
12 Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. Arthritis Rheum 1985;28:796-803.
13 Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. Autoimmunity 2006;39:217-21.
14 Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, et al. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. Ann Rheum Dis 2006;65:242-5.
15 Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1gamma antibodies in adults with dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 2015;72:449-55.
16 Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies--a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. Neuropathol Appl Neurobiol 2012;38:632-46.
17 Musset L, Allenbach Y, Benveniste O, et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: a history of statins and experience from a large international multi-center study. Autoimmun Rev 2016;15:983-93.
18 Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Arthritis Rheum 2010;62:2757-66.
19 Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum 2011;63:713-21.