

MYOPATHIES DYSIMMUNITAIRES (MYOSITES)

Autres appellations : polymyosite, dermatomyosite, dermatomyosite juvénile, myosite à inclusions

Mise à jour : juin 2006, Tuy Nga Brignol, (M.D.), J.Andoni Urtizbera, (M.D), copyright AFM

Que sont les myopathies dysimmunitaires (mysosites) ?

Les myopathies inflammatoires (myosites) sont un groupe de maladies inflammatoires du muscle. Elles comportent principalement :

- la polymyosite,
- la dermatomyosite (DM) qui associe en plus une atteinte de la peau,
- la myosite à inclusions sporadique (s-IBM) (à ne pas confondre avec la myopathie héréditaire à inclusions, l'h-IBM).

Ces maladies sont dites auto-immunes et ne sont donc pas héréditaires. Il s'agit d'une situation clinique assez fréquente en pathologie adulte même si la prévalence actuelle de telles affections est estimée à 6 à 7 personnes pour 100 000.

Comment se manifestent-elles ?

Les myopathies inflammatoires se manifestent par une faiblesse des muscles et très fréquemment par des douleurs musculaires (myalgies).

Cette faiblesse peut apparaître brutalement (DM) ou s'installer progressivement (PM, IBM). Et ce, dès l'enfance (DM) ou plutôt à l'âge adulte (PM, IBM).

Les symptômes vont de la simple gêne à la paralysie complète.

Ces maladies associent aussi souvent des manifestations dites systémiques à des douleurs articulaires, une atteinte cardiaque et une atteinte pulmonaire qui font la gravité de l'affection. La DM est associée à une atteinte de la peau : éruption de taches rouges sur le visage et le haut du corps favorisée par le soleil (érythème), avec ou sans infiltration de la peau (Oedème).

Comment évoluent-elles ?

Ce groupe de pathologies évolue sur plusieurs mois voire plusieurs années.

Grâce à un traitement adapté, plus de la moitié des patients guérissent quasi *ad integrum*. Pour d'autres, on observe un passage à la chronicité dû à une mauvaise réponse au traitement immunosuppresseur.

Dans la dermatomyosite, l'évolution est plus souvent plus courte. Les traitements permettent de l'améliorer. Elle est plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte.

La myosite à inclusions, dans sa forme sporadique, évolue spontanément vers une aggravation lente et progressive, et ne répond que rarement au traitement immunosuppresseur.

Comment fait-on le diagnostic ?

Le tableau clinique est souvent évocateur, notamment pour les dermatomyosites. En dehors de ce cas particulier, c'est l'association de myalgies, d'un déficit musculaire, d'une élévation très importante des enzymes musculaires et d'un syndrome inflammatoire qui doit faire envisager le diagnostic et faire demander des examens complémentaires. L'IRM musculaire des membres inférieurs peut orienter le diagnostic par la présence, ou non, de zones inflammatoires.

C'est le prélèvement de quelques fragments de tissu musculaire (biopsie musculaire) qui permet d'affirmer le caractère inflammatoire de la myopathie et d'en préciser le type selon le profil immunologique.

La détection des antigènes de classe I du système majeur d'histocompatibilité sur la membrane des cellules musculaires de tissus de personnes atteintes de myopathies inflammatoires constitue un test diagnostique sensible. L'expression positive de ces antigènes sur des biopsies musculaires de 61 adultes atteints de dermatomyosites (9), de polymyosites (23) ou de myosites à inclusion (29) a été détectée de manière sensible dans 78 % des cas. Aucun antigène de classe I n'a été détecté chez les 163 sujets contrôles. L'utilisation préalable d'immunosuppresseurs à court terme ne modifie pas le résultat.

L'analyse des cellules immunitaires lymphocytaires musculaires par cytométrie en flux est une technique innovante qui vient en complément de l'analyse histologique des biopsies musculaires. Les premiers résultats seront présentés lors du 8ème congrès de l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (Paris, 2004).

Dans les dermatomyosites, le prélèvement de quelques cellules de peau (biopsie cutanée) peut parfois être nécessaire.

Que peut-on faire ?

Les traitements symptomatiques - kinésithérapie en dehors des périodes de poussées, prévention des infections pulmonaires - restent indispensables.

Certains médicaments peuvent empêcher le système immunitaire de détruire les cellules musculaires. Actuellement, un traitement bien conduit permet d'obtenir une amélioration nette du déficit musculaire dans 80% des cas, voire même une guérison une fois sur deux.

Une meilleure connaissance des complications (notamment pulmonaires) des myopathies inflammatoires a abouti à l'utilisation de traitements plus efficaces et moins toxiques de ces complications.

Concernant les dermatomyosites et polymyosites, quatre types de traitements sont actuellement utilisés ou en cours d'étude dans les myopathies inflammatoires :

- La corticothérapie associée à des mesures diététiques reste le meilleur traitement actuel pour les polymyosites et dermatomyosites. Les stéroïdes modulent l'expression des protéines impliquées dans l'apparition du processus inflammatoire.

- Les agents immunosuppresseurs (azathioprine, methotrexate, ciclosporine..., et d'autres molécules plus récentes telles que le mycophénolate de mofétil et le tacrolimus) sont utilisés dans un second temps et agiraient sur les cellules lymphocytaires. D'après une publication américaine (2005), la rapamycine, un immunosuppresseur capable d'inhiber la synthèse d'interleukine 2 par les lymphocytes T, est efficace dans le traitement de la myosite chez une femme atteinte de dermatomyosite.

- Les immunoglobulines en intraveineuse sont utilisés dans les cas de résistance aux autres traitements. Des essais cliniques contrôlés dont les résultats ont été publiés en octobre 2003 ont montré que de fortes doses d'immunoglobulines injectées par intraveineuse améliorent la force musculaire et l'architecture du muscle et diminuent les éruptions cutanées.

- Les Anti-TNF sont des anti-cytokine, (les cytokines pouvant être à l'origine du déclenchement de la maladie). Des résultats encourageants ont été obtenus avec ces molécules. Les anti-TNF pourraient être une alternative en cas d'échec des autres traitements.

Dans les formes extrêmement graves, une association de plusieurs traitements complémentaires peut être envisagée et l'indication d'une greffe de moelle peut se discuter.

Les myosites à inclusions ne répondent pas aux traitements appliqués aux autres myopathies inflammatoires. Cependant, des traitements d'appoint permettant de maintenir une certaine force musculaire (stéroïdes anabolisants, vitamine C...) peuvent être utilisés.

À quoi sont-elles dues et où en est la recherche ?

Les maladies inflammatoires du muscle sont des maladies plurifactorielles principalement dues à un dérèglement du système immunitaire (origine auto-immune). Par erreur, certains constituants de l'organisme, tels que les muscles, subissent le même sort (destruction) que les virus ou les bactéries.

Ces maladies ne sont pas des maladies génétiques à proprement parler. Cependant, l'existence de cas familiaux fait rechercher l'implication d'éventuels facteurs génétiques de prédisposition.

On connaît de mieux en mieux le typage génétique en lien avec chaque type de myosite. Ainsi 70% des cas de dermatomyosite juvénile, mais aussi les dermatomyosites de l'adulte et les polymyosites, sont liées à une forme particulière du gène du TNF qui entraînerait une production accrue de TNF alpha. Or ce TNF alpha favorise l'inflammation, la destruction de cellules et stimulerait la fabrication d'une protéine induisant les thromboses.

Une équipe américaine a traité sept patients atteints de DM avec du rituximab, un anticorps anti-lymphocytes B, dans le cadre d'une étude pilote (2005). Chez tous les patients, l'état clinique a été amélioré et la force musculaire a augmenté entre 36 et 113%. Un essai à plus grande échelle serait nécessaire.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) jouent un rôle majeur dans la prévention des maladies auto-immunes. Leur potentiel thérapeutique a été démontré dans de nombreuses pathologies auto-immunes dont les polymyosites chez la souris par une équipe française (CNRS). Parallèlement, les chercheurs ont mis au point les conditions nécessaires à la purification et l'expansion des Treg humaines pour une utilisation clinique (2005).

Un modèle murin mimant les myopathies inflammatoires a été mis au point (2006) par une équipe française (Inserm U519 – Rouen). Grâce à ce système, les chercheurs peuvent suivre pas à pas les mécanismes impliqués dans les maladies auto-immunes et tenter de les contrecarrer, notamment grâce à des cellules particulières, les lymphocytes T régulateurs. Cette piste est également explorée par une autre équipe française (Pitié-Salpêtrière) avec un autre modèle murin de myosites.