

La myofasciite à macrophages

Auteurs : Professeur Patrick Chérin¹, Docteur Jérôme Authier

Date de création : novembre 1999

Mise à jour : mai 2001

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de médecine interne 1, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. patrick.cherin@psl.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Manifestations cliniques de la myofasciite à macrophages](#)

[Critères diagnostiques](#)

[Etiologie](#)

[Conclusion](#)

[Références](#)

Résumé

Une nouvelle myopathie inflammatoire, dénommée myofasciite à macrophages, est observée avec une incidence croissante dans les principaux centres de myopathologie français. Depuis son apparition en 1993, plus de 100 cas ont été colligés, principalement en France, par le Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD). La maladie touche le plus souvent l'adulte, sans prédominance de sexe. La myofasciite à macrophages se révèle généralement par des douleurs musculaires (myalgies), d'intensité variable, notées dans 95% des cas, le plus souvent associées à une fatigue chronique invalidante (90% des cas). Les myalgies prédominent aux membres - notamment inférieurs - et sont souvent aggravées par l'effort. Des douleurs articulaires touchant principalement les grosses articulations périphériques sont notées dans 50 à 60% des cas. Un syndrome fébrile modéré est noté dans 30% des cas. Il n'y a pas de manifestations cutanées, ni de symptomatologie digestive. Le diagnostic repose sur la biopsie musculaire, indispensable, réalisée de façon chirurgicale dans le deltoïde et intéressant le fascia. Elle met en évidence un infiltrat macrophagique focal pathognomonique. Les examens complémentaires ne sont pas toujours contributifs. Une augmentation des enzymes musculaires avec élévation de la Créatine Kinase (CK) est observée dans 30% des cas. L'électromyogramme montre un aspect myopathique chez moins de 30% des patients. La scintigraphie au Gallium révèle des anomalies évocatrices mais non spécifiques. Une origine toxique (vaccins aluminiques) est suspectée, justifiant la réalisation d'une enquête épidémiologique par l'Agence Française du médicament. De nombreux protocoles d'études épidémiologiques, cliniques, fondamentaux et thérapeutiques sont en cours, sous l'égide du GERMMAD, en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire.

Mots-clés

Myopathie inflammatoire, myalgie, fatigue chronique, infiltrat macrophage

En 1998, le Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) rapportait l'apparition d'une nouvelle myopathie inflammatoire, enregistrée avec une incidence croissante dans les principaux centres de myopathologie français et dénommée myofasciite à macrophages. Depuis son

apparition, plus de 60 cas ont été colligés en France.

Manifestations cliniques de la myofasciite à macrophages

Chérin a analysé les observations des 22 premiers sujets atteints de myofasciite à macrophages; les patients avaient été adressés

soit avec un diagnostic présomptif de myopathie inflammatoire (polymyosite, pseudopolyarthrite rhizomélique) soit sans ce diagnostic (cytopathie mitochondriale, dystrophie musculaire ou myopathie congénitale fibromyalgie ou syndrome de fatigue chronique).

Description des 22 premiers sujets adultes atteints de myofasciite à macrophages

Age moyen	43 ans
Âges extrêmes	25 à 70 ans
Sexe ratio H/F	1,3
Nombre de patients travaillant 7 en milieu hospitalier	
Nombre de patients ayant séjourné de façon prolongée en zone tropicale	4 (3 en Afrique et 1 en Inde)
Début des manifestations musculaires	11,2 ± 8,7 mois avant le diagnostic
Principaux antécédents	<ul style="list-style-type: none"> • 5 patients avec une maladie dysimmunitaire ; • 1 patient avec une myélodysplasie • 1 patient avec un carcinome ORL en cours de traitement
Principales manifestations	<ul style="list-style-type: none"> • Myalgies chroniques, modérées, parfois aggravées à l'effort et prédominantes aux membres inférieurs: 91% des cas • Arthralgies inflammatoires ou mixtes touchant principalement les grosses articulations périphériques : 60% des cas • Déficit moteur proximal : 40% des cas • Asthénie marquée : 55% des cas • Fièvre : 32% des cas • Pas de manifestations cutanées, pas de signes de dermatomyosite ou d'induration palpable • Pas de symptomatologie digestive

Critères diagnostiques

Les biopsies musculaires, réalisées de façon chirurgicale afin de prélever les fascias, ont été pratiquées au niveau du deltoïde. Le prélèvement a été divisé en 3 portions: un fragment immédiatement congelé, un fragment fixé en paraffine et époxy, et un prélèvement destiné à l'histologie standard. Les biopsies ont été systématiquement relues par au moins 3 myopathologistes indépendants, à partir de critères histopathologiques définis lors d'une réunion clinicopathologique du GERMMAD de Septembre 1997.

Cette biopsie musculaire a permis de mettre en évidence un tableau histologique jusqu'à présent jamais décrit dans la littérature et strictement identique chez l'ensemble des 22 patients analysés. Ce tableau, parfaitement stéréotypé, permet de distinguer facilement des myopathies inflammatoires idiopathiques, des myosites granulomateuses et des syndromes fasciite-panniculite de type Shulman.2.

Tableau myopathologique de la biopsie musculaire

- Présence d'une infiltration non-épithélioïdes, à large cytoplasme finement granuleux, PAS+, exprimant le MHC de classe II
- Souffrance myocytaire minime.
- Absence de marqueurs des cellules de la lignée langherhansienne (CD1a-, S100-)
- Présence parfois d'un très discret infiltrat lymphocytaire essentiellement de type T CD8+, ou de quelques lymphocytes isolés.
- Rares cellules de type T CD4+.
- Absence de cellules B CD20, de cellules plasmocytaires ou de cellules sanguines
- Extension de l'infiltration de façon centripète à partir des fascias vers le muscle sous-jacent, de façon focale ou multifocale, avec parfois des infiltrats périvasculaires. Le pannicule adipeux sous-cutané étant lui aussi assez souvent infiltré.
- Pas de foyer de nécrose ou de régénération, d'atrophie périfasciculaire, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes, d'inclusions intracytoplasmiques de type Michaelis-Gutmann, de particules ou de corps étrangers
- Les colorations de Ziehl-Neelsen, auramine, et Gram sont négatives.
- Pas d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type I par les myocytes, à la différence des polymyosites
- Pas de dépôts de complexe d'attaque membranaire (C5bC9) dans les capillaires endomysiaux tels ceux observés dans les dermatomyosites

Résultats des examens complémentaires

- Une augmentation des enzymes musculaires avec élévation de la Créatine Kinase (CK) est observée dans 50% des cas.
- Une augmentation de la vitesse de sédimentation au delà de 40 mm /1ère heure est notée chez 35% des patients.
- Les différentes sérologies ne montrent pas d'affection évolutive, la recherche de différents auto-anticorps est négative.

- L'électromyogramme montre un aspect myopathique chez moins de 30% des patients.

D'autres explorations se sont révélées non contributives : radiographie thoracique, électrocardiogramme, échocardiographie, exploration fonctionnelle respiratoire, radiographie d'abdomen sans produits de contraste, ponction lombaire, bilan endocrinien, marqueurs tumoraux.

Une imagerie magnétique nucléaire musculaire a été réalisée chez 8 patients, elle a permis de mettre en évidence des anomalies des fascias réalisant un aspect festonné chez un seul patient. Les séquences en T1, T2, T1 avec suppression de graisse et/ou avec injection de gadolinium n'ont pas mis en évidence d'anomalies du signal musculaire. Le Gallium 67 est un ion métallique se fixant sur le récepteur de la transferrine des cellules activées, notamment les cellules lymphoïdes et macrophages. Une scintigraphie au Gallium a été réalisée chez certains patients présentant une myofasciite à macrophages, elle semble donner des résultats intéressants.

Etiologie

Les deux hypothèses étiopathogéniques actuellement privilégiées pour expliquer cette nouvelle maladie sont l'hypothèse toxique et l'hypothèse infectieuse. La piste toxique a été initialement évoquée compte tenu du fait que les trois dernières myopathies individualisées ont été rapportées à une origine toxique : myopathie à la zidovudine, syndrome de l'huile frelatée espagnole et syndrome éosinophilie-myalgies ; ces deux dernières affections étant liées à des dérivés de l'aniline.

Hypothèse d'une origine toxique

Dans le cadre de la myofasciite à macrophages, l'hypothèse d'une origine toxique est en cours d'investigation avec la recherche de substances toxiques sur le matériel musculaire. En effet, la maladie fait actuellement l'objet d'une étude épidémiologique nationale avec la collaboration de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Chaque malade fait l'objet d'une entrevue directe avec un médecin épidémiologiste afin de répondre à un questionnaire détaillé établi par l'InVS et le GERMMAD dans la perspective d'identifier un facteur, notamment environnemental, commun aux patients atteints de myofasciite à macrophages et de déterminer d'éventuels facteurs favorisants. Par ailleurs, la nature des inclusions cytoplasmiques de la myofasciite à macrophages est en cours d'étude par microsondes, analyse aux rayons X et spectrométrie atomique, afin de rechercher des

substances toxiques incomplètement digérées par le système macrophagique, à l'origine du déclenchement de la maladie. Il faut par ailleurs noter que six de nos patients prenaient de l'hydroxychloroquine, substance qui inhibe la sécrétion d'interleukine1a et d'interleukine 6 par les macrophages, interférant ainsi avec les capacités de phagocytose de la cellule.

Hypothèse d'une origine infectieuse

L'autre hypothèse actuellement évoquée pour la myofasciite à macrophage est celle d'une histiocytose infectieuse. Les histiocytoses infectieuses semblent résulter d'une incapacité du système macrophagique à achever la digestion de certains agents microbiens après phagocytose, induisant une véritable maladie de surcharge macrophagique.

Compte tenu de l'aspect histologique retrouvé dans le tissu musculaire, une maladie de Whipple à tropisme musculaire a initialement été évoquée chez nos premiers patients, localisation par ailleurs controversée dans la littérature. Cependant, aucun patient n'avait de symptomatologie digestive, la recherche de macrophages PAS+ dans la lamina propria du tractus digestif était négative, ainsi que la recherche de *Trophirema whippelii* en PCR dans les biopsies digestives et musculaires chez nos patients, éliminant ainsi la maladie de Whipple. La recherche d'un germe notamment intracellulaire, par PCR et séquençage éventuel d'amplicon est en cours dans les tissus musculaires des patients atteints de myofasciite à macrophages ainsi que des altérations de l'immunité cellulaire pouvant favoriser la persistance d'une infection chronique intramacrophagique par des organismes de faible virulence (expression réduite de la chaîne alpha du récepteur du complément de type 3 (ou CD11b) à la surface des cellules mononucléées sanguines, déficit en production d'IL-12 par les monocytes, déficit de production en IFN γ par les lymphocytes T).

Conclusion

La myofasciite à macrophages représente une nouvelle entité émergente au sein des myopathies et des fasciites inflammatoires. Elle ne correspond à aucune des histiocytoses antérieurement décrites ou aux maladies de surcharge macrophagique connues. Les manifestations cliniques de la myofasciite à macrophages sont peu spécifiques et le diagnostic ne peut actuellement être établi que par la biopsie musculaire chirurgicale avec fascia. Cette affection, signalée au Centers for Disease Control (CDC) d'Atlanta, fait l'objet d'une enquête épidémiologique nationale menée

par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en collaboration avec le GERMMAD et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). De nombreuses études fondamentales, cliniques et épidémiologiques sont en cours. Il est souhaitable que tout nouveau cas soit signalé et expertisé au plan histopathologique par le GERMMAD.

Références

- Gherardi** RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L, *et al.* Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* 1998; 352: 347-52.
- Authier** FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, *et al.* Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 2001; 124: 974-83.
- Vincent** D, Guillevin L, Levesque M, Authier F, Vadrot D, Pradalier A, Cherin P. Association of macrophagic myofasciitis and fibromuscular dysplasia with renal fibromuscular dysplasia: first case report. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 753-4.
- Cherin** P, Gherardi RK. Macrophagic myofasciitis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 196-200.
- Cherin** P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforet P, Eymard B, *et al.* Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1520-6.
- Chérin** P, Laforet P, Gherardi RK, Authier FJ, Maisonobe T, Coquet M, Mussini JM, Pellissier JF, Eymard B, Herson S. Macrophagic myofasciitis. Study and Research Group on Acquired and Dysimmunity-related muscular diseases (GERMMAD)]. *Presse Méd* 2000; 29: 203-8.
- Cherin** P, Gherardi RK, Pennaforte JL. Macrophagic myofasciitis: improvement with antibiotic therapy. *J Rheumatol* 1999; 26: 2286-7.