

Actualités des Myopathies Inflammatoires

M. Hamidou

Médecine Interne. CHU Nantes

Université de Nantes

SRO Plouider 28/09/2013

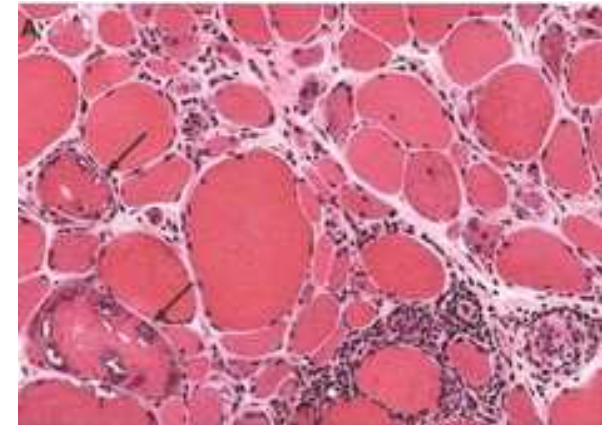
Myopathies inflammatoires

- **Dermatomyosite**
- **Polymyosite**
- Myosite à inclusions
 - Age > 60 ans
 - Déficit distal >> proximal
 - Réfractaire à tout
 - Métabolique (amylose?)

- **Classification des Myopathies inflammatoires**
- **Myopathies « auto-immunes »**
 - **Anti-synthétases**: Jo-1 (PL-7, ...)
 - **Associées aux DM**: MDA-5, TIF-1 (Mi-2)
 - **Myopathies nécrosantes**: HMGCR, SRP
 - **Overlap**: Ku (PM-Scl)
- **Actualités thérapeutiques**

119th ENMC international workshop:
Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies,
with the exception of inclusion body myositis,
10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands

- Critères cliniques
 - **déficit musculaire proximal +++**
- Critères biologiques
 - **CPK**
 - **présence d'auto-anticorps spécifiques**
 - **anti-synthétases, Mi2, PM-Scl, SRP**
- Critères EMG (optionnel)
- Critères anatomo-pathologiques: **biopsie musculaire +++**
 - **nécrose et régénération musculaire, et/ou infiltrats inflammatoires**
 - **immunohistochimie +++ (DM vs PM)**



Classification clinico-immunologique

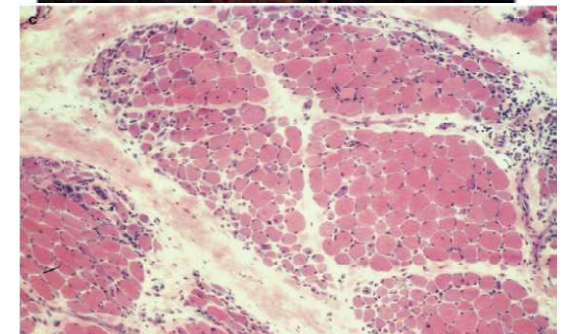
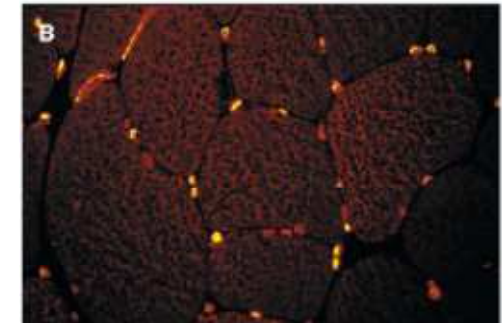
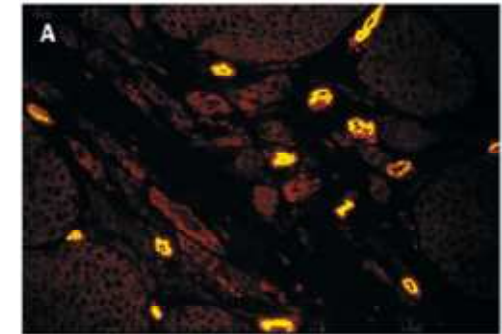
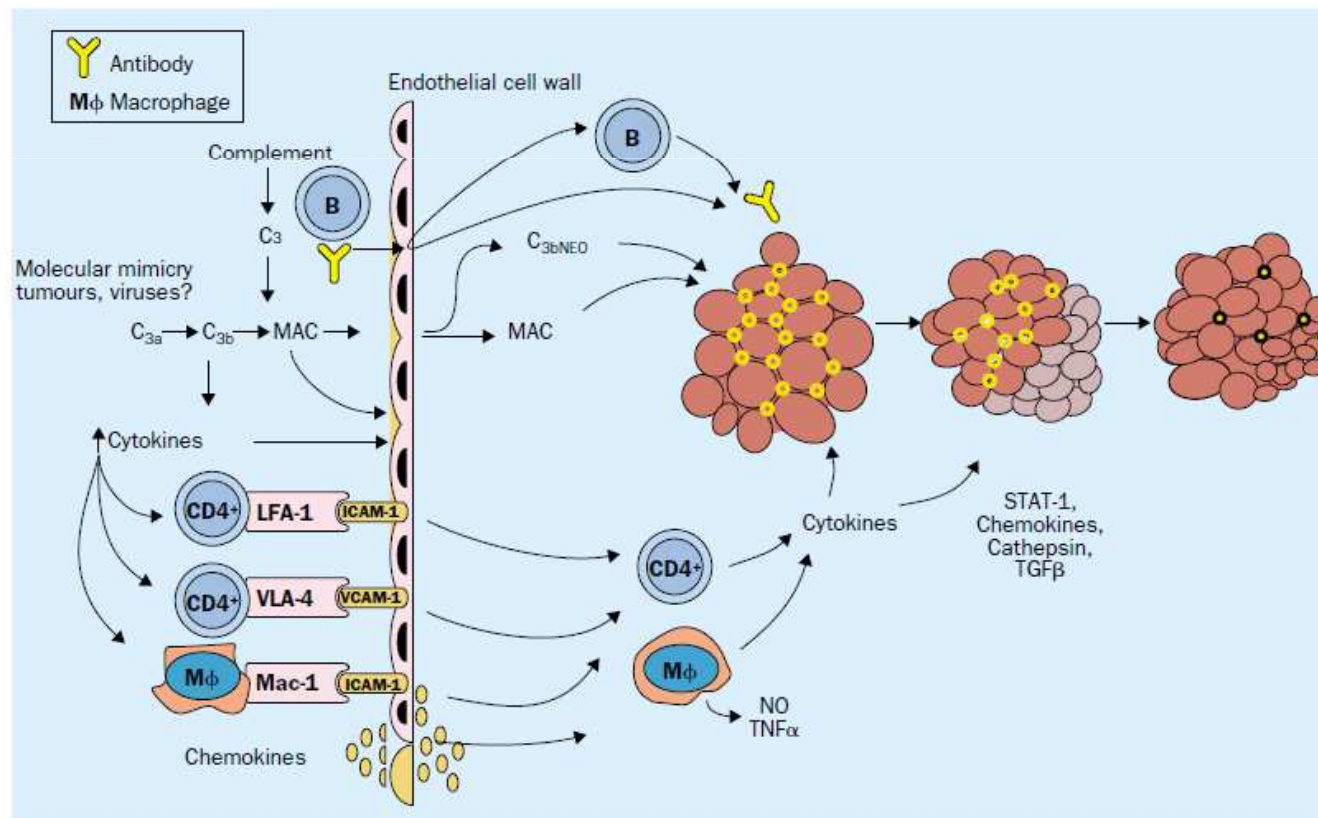
Troyanov Y. Medicine 2005

- DM pures
 - Clinically Amyopathic DM (CADM)
- PM pures
- Myosites associées aux cancers (DM ++)
- **Myosites de chevauchement**
 - Polyarthrite, sclérodactylie, PID, lupus, SAPL
 - Auto-anticorps (sauf Mi-2 et SSA-SSB)
 - Anti-synthétases, -SRP, -centromère, -Scl70, -Pm-Scl, -RNP, -Ku

Pathogénie (1) : Dermatomyosite

Cible = endothélium vasculaire / C5b9

- Atrophie périfasciculaire, infiltrat inflammatoire périvasculaire LB+, CD4+



Dermatomyosite



Erythème liliacé



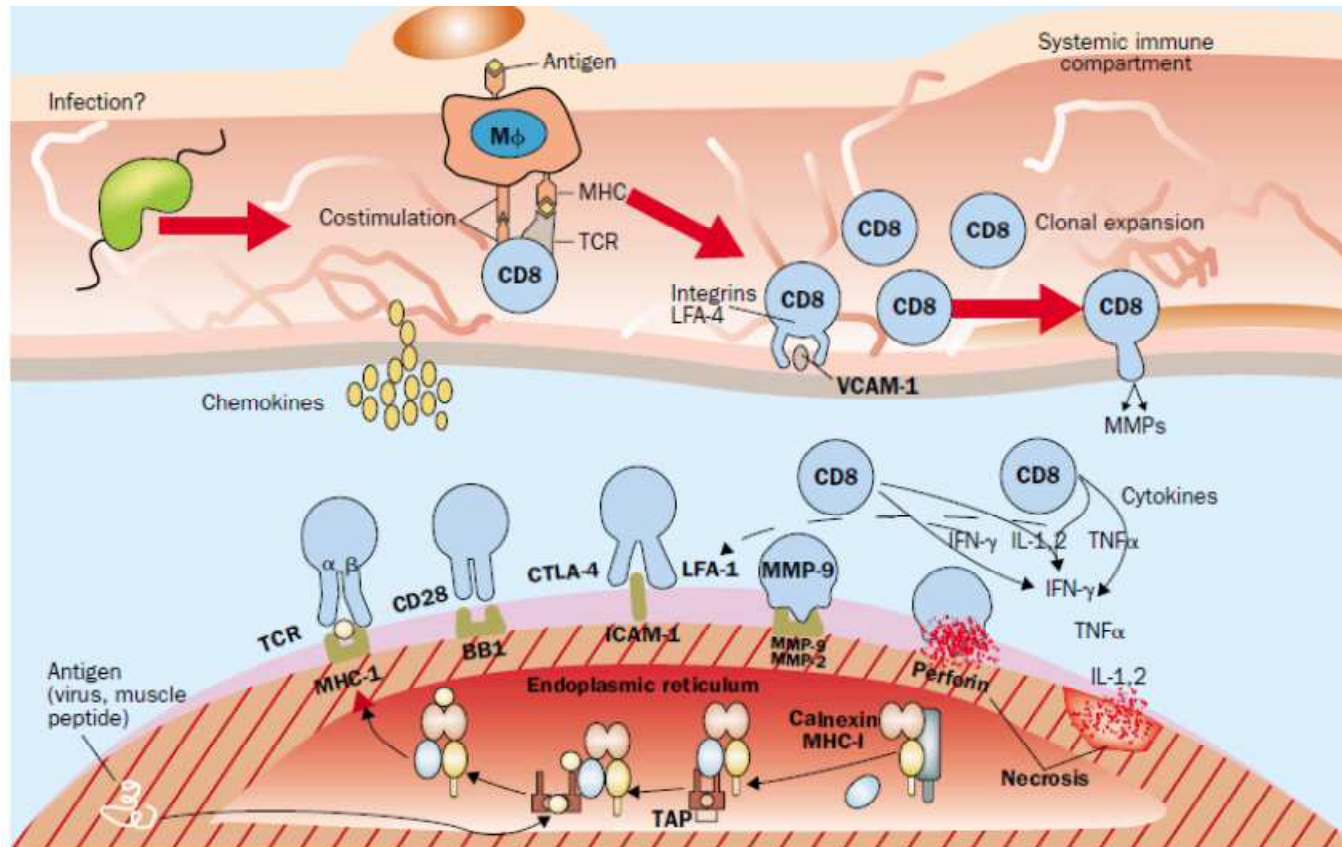
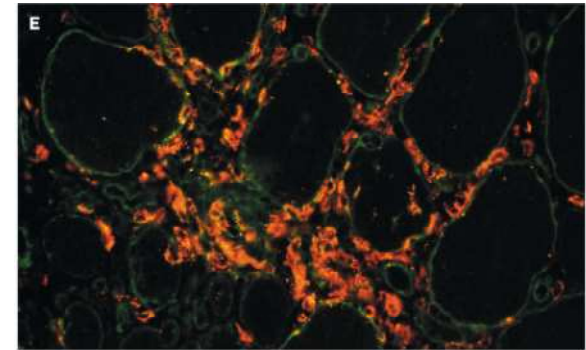
Signe de Gottron

Pathogénie (2) : Polymyosite

- Cytotoxicité directe des LTCD8

- Infiltrat inflammatoire endomysial périnécrotique LTCD8+

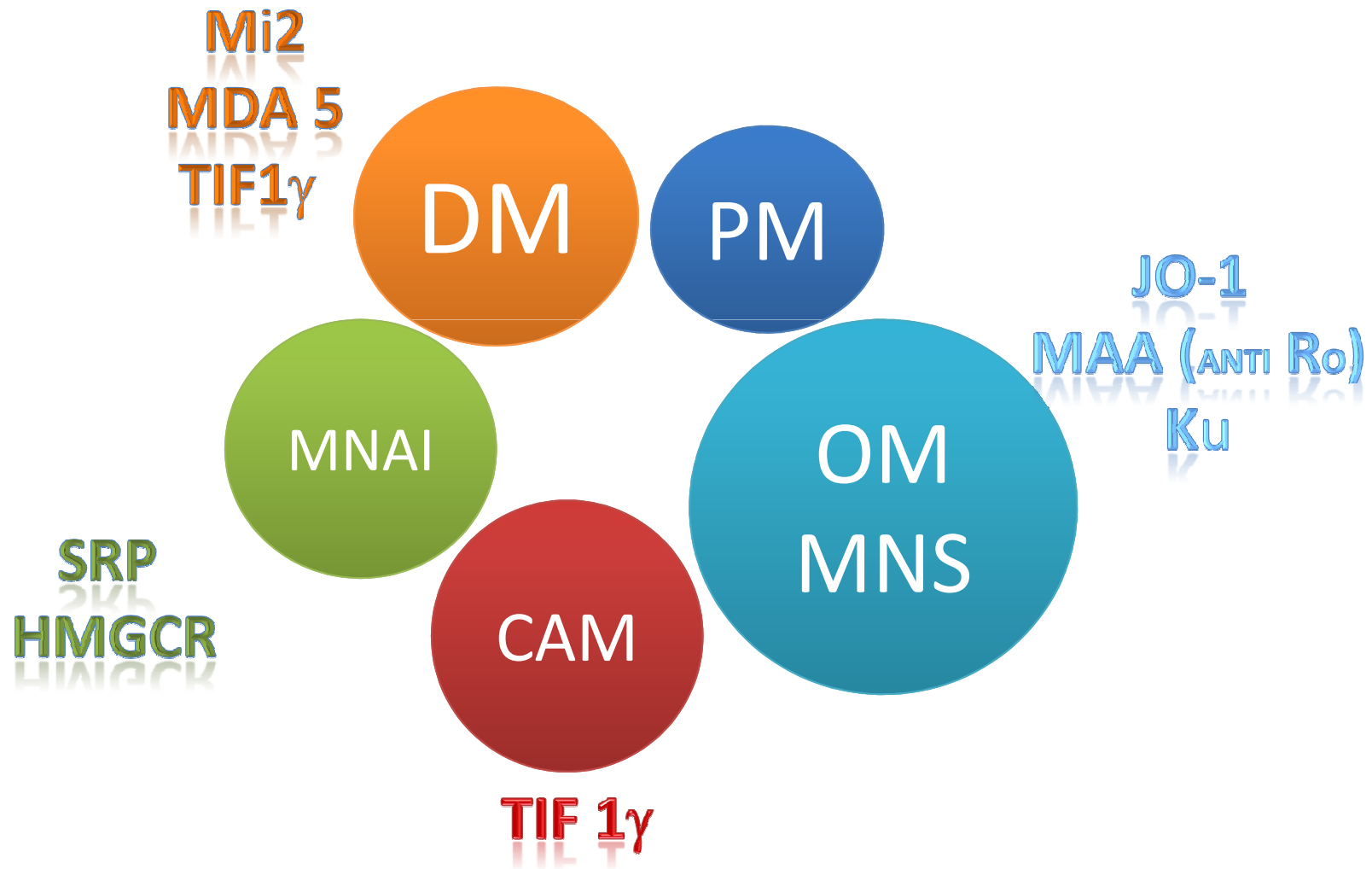
- Expression diffuse d'HLA classe I



Recherche Complications

- Cancers (DM de l'adulte > 15 à 30% / TEP ?)
- Atteinte digestive supérieure: fausses routes
- Fibrose pulmonaire
 - RX Poumons +/- TDM thorax (si clinique, auto-Ac)
- Atteinte cardiaque
 - ECG, troponine et échocardiogramme
- **Intérêt des auto-anticorps ?**
 - Manifestations articulaires plus fréquentes
 - Pronostic à l'atteinte pulmonaire

Classification selon les auto-Ac associés



- Dépistage des anticorps nucléaires (FAN)
par IFI sur cellules Hep-2

à compléter selon contexte clinique

- **Immuno Dot Myosite/ Sclérodermie**
 - anti-synthétases: Jo-1, PL-7, PL-12
 - Mi-2
 - Ku
 - Pm-Scl
 - SCL-70
 - SRP-54

Myositis-specific auto-antibodies

- **Syndrome des Anti-Synthetases**

- Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ,

- **Myopathies nécrosantes a-i**

- *HMGCR*

- *SRP (Signal Recognition Particle)*

- **Anticorps associés aux DM**

- *TIF-1*

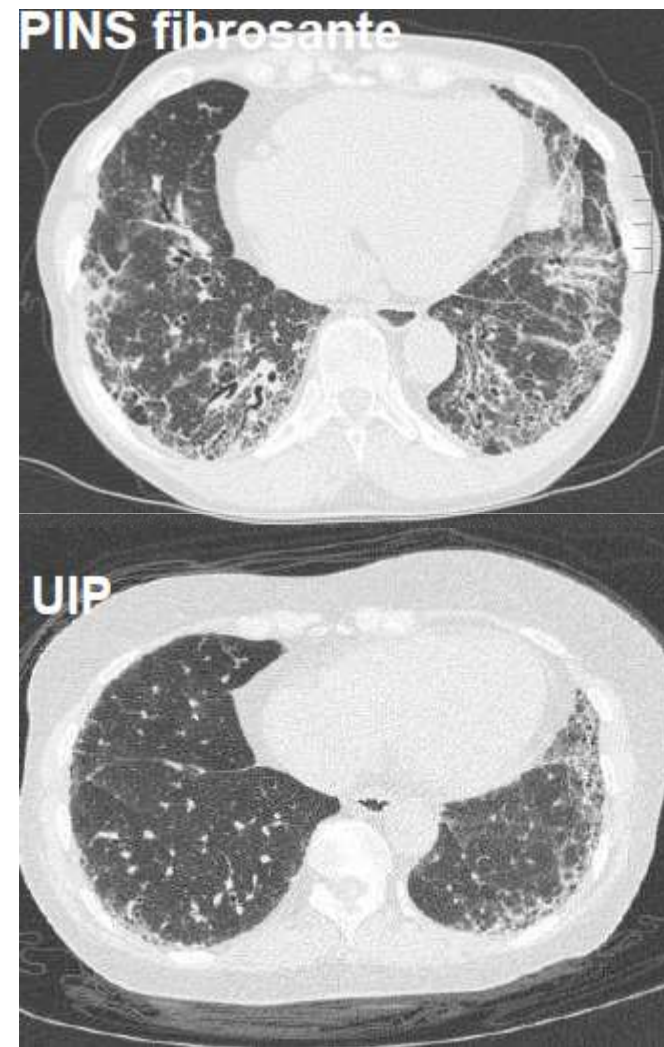
- *MDA-5 (CADM-140)*

- *Mi-2*

- *NXP2, (SAS ?)*

- Anticorps non spécifiques des Myosites

- Ku / PM-Scl



Syndrome des Anti-Synthétases

- Classiquement PM ou DM
- Atteinte pulmonaire ++++
- Mains de mécanicien
- Anticorps anti-Jo1
- Ac anti-PL7, PL12, OJ
- Polyarthrite séronégative
- Raynaud, RGO (SS ?)
- Pas de cancer ?



Pièges du SAS

- Formes articulaires isolées pseudo-PR (CRI)
- Formes générales systémiques
 - fièvre, amaigrissement
- Formes pulmonaires isolées
- Atteintes cardiaques (1.6%) / HTAP et PL-7 ?
- Syndrome de Chevauchement
 - Sclérodermie (Raynaud, œsophage)
 - anti-CCP+ : forme articulaire sévère
 - Sjögren primaire
- Atteinte musculaire spécifique

Mozaffar T, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000
infiltration périmysiale par des macrophages
- Association possible avec les cancers

Anticorps associés spécifiquement aux Dermatomyosites

- Anti-MDA-5
- Anti-TIF-1
- Anti-Mi-2
- (Anti-NXP2)
- Non spécifiques
 - anti-synthétases, Ku

Femme de 42 ans, secrétaire

Polyarthralgies inflammatoires

- non destructrices
- Ac anti-CCP, FAN, ANCA, FR: négatifs
- cortico-sensibles

Quelques mois plus tard

Dyspnée rapidement progressive

Pneumopathie interstitielle diffuse

- condensation des bases
- PO₂ 50 mm Hg, PCO₂ 20 mm Hg
- baisse de la CVF, CPT, DLCO

Echocardiographie normale

pas d'HTAP

Adressée par les pneumologues pour:

Myalgies avec CPK 2N

- Pas de déficit musculaire
- EMG normale
- Biopsie musculaire ?

Lésions cutanées : DM ? Jo-1 ?



Lésions cutanées atypiques: ulcérations

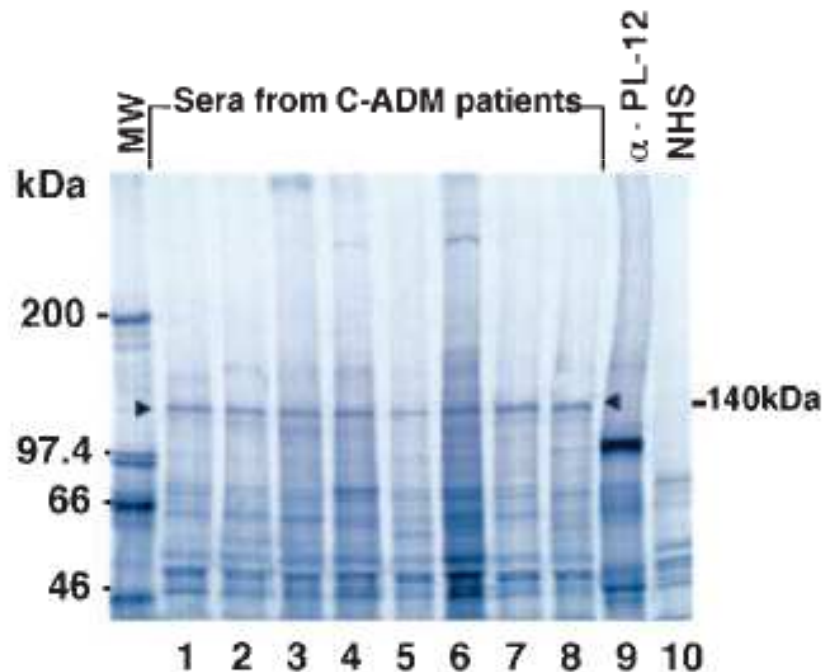


Ulcérations

- mains
- genoux, coudes
- muqueuses

Autoantibodies to a 140-kd Polypeptide, CADM-140, in Japanese Patients With Clinically Amyopathic Dermatomyositis

Shinji Sato,¹ Michito Hirakata,¹ Masataka Kuwana,¹ Akira Suwa,¹ Shinichi Inada,²
Tsuneyo Mimori,³ Takeji Nishikawa,¹ Chester V. Oddis,⁴ and Yasuo Ikeda¹



Ac anti-CADM-140

= **Ac anti-MDA5**

« *Clinically Amyopathic
Dermatomyositis* »

Phénotype clinique particulier associé aux Myopathies avec anti-MDA-5 +

☐ Atteinte cutanée « spécifique »

- papules de la face palmaire
- ulcérations cutanées +++
- ulcérations buccales

☐ Manifestations pulmonaires graves

☐ DM amyopathique

☐ Manifestations articulaires: 80%

☐ Signes généraux fréquents



Anticorps anti-TIF-1 γ

Les anticorps anti-TIF sont présents dans:

- les DM de l'Adulte (> 40 ans) associées aux cancers*
- les DM juvéniles
- Les DM amyopathiques femmes < 40 ans

Sensibilité: 78% (0.45-0.94)

Spécificité: 89% (0.83-0.93)

***OR: 27.26 (6.59-112.82)**

Fujimoto M. Arthritis Rheum 2012

Muro Y. Rheumatology 2012

Trallero-Araguas. Arthritis Rheum 2012

Chinoy H. Ann Rheum Dis 2007

Myopathies nécrosantes à médiation immune

Point commun: l'anapath

- Nécrose / régénération
- Pas d'inflammation
- Anticorps anti-SRP
- Anticorps anti-HMGCR
- Myopathies nécrosantes paranéo

Les anticorps anti-SRP s'associent à des myopathies nécrosantes, le plus souvent sévères sur le plan musculaire et extra-musculaire

3 à 6% des myopathies nécrosantes

- Adulte le + souvent vers 45 ans (femme +++)
- Caractère aigu à début brutal et évolution rapide
- Déficit musculaire proximal sévère et douloureux
- Perte d'autonomie rapide et fréquente
- Fréquence des atteintes extra-musculaires
 - Atteinte pharyngée (30 à 60%)
 - Atteinte cardiaque rare ?
 - Atteinte pulmonaire (~30%)
- CPK très élevées (taux moyen: 6 000 à 15 000 U/L)
- Pas d'association aux néoplasies

Myopathies associées aux Ac anti-SRP

- Forme progressive pseudo-dystrophie
- Retard au diagnostic
- Atteinte pulmonaire (PINS): 50%
- Réponse variable au traitement
- Cortico-dépendance
- Nécessité des immunosuppresseurs
- Bonne corrélation anti-SRP / CPK, reflet de la myolyse: marqueur de suivi

Ac anti-HMGCR / anti-200-100 kd

3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A Reductase

- En 2005, 30 millions de patients traités par Statines aux USA !
- Crampes, myalgies, rhabdomyolyse fréquentes mais régressives
- Description récente de 33 patients avec Myopathies nécrosantes sous statines, non régressives

Christopher-Stine L, et al. Arthritis Rheum 2010

Mammen AL, et al. Arthritis Rheum 2011

Mammen AL, et al. Arthritis Care Res 2012

Needham M, et al. Neuromuscul Disord 2007

Grable-Esposito P, et al. Muscle Nerve 2010

Dans une série de 750 myopathies acquises,
45 patients (6%) avec des Ac anti-HMGCR dont
12 (33%) n'avaient jamais été exposés à une statine !

Table 2. Clinical features of the 45 patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies*

Characteristic	All patients		Statin-naïve patients		Statin-exposed patients		P‡
	No. (%) of patients†	Total no. assessed	No. (%) of patients†	Total no. assessed	No. (%) of patients†	Total no. assessed	
White	33 (73.3)	45	7 (46.7)	15	26 (86.7)	30	0.012
Male	19 (42.2)	45	5 (33.3)	15	14 (46.7)	30	NS
Age, years	52 ± 16	45	37 ± 17	14	59 ± 9	30	<0.0001
CK, IU/liter	9,718 ± 7,383	45	13,392 ± 8,839	15	7,881 ± 5,875	30	0.0164
Myopathy on EMG	36 (97.3)	37	12 (92.3)	13	24 (100)	24	NS
Irritable myopathy	27 (72.9)	37	9 (69.2)	13	18 (75)	24	NS
Nonirritable myopathy	9 (24.3)	37	3 (23.1)	13	6 (25)	24	NS
Proximal weakness	43 (95.6)	45	14 (93.3)	15	29 (96.7)	30	NS
Necrosis on biopsy	40 (100)	40	13 (100)	13	27 (100)	27	NS
Inflammation on biopsy	8 (20)	40	5 (38.5)	13	3 (11.1)	27	0.11

Christopher-Stine L, et al. Arthritis Rheum 2010

Mammen AL, et al. Arthritis Rheum 2012

Diagnostic différentiel: 2^{ème} biopsie

- Dystrophies des ceintures
(dysferlinopathies)
- Myopathie nécrosante paranéoplasique
- Myopathies nécrosantes toxiques
alcool, héroïne, cocaïne
IRS, fibrates, AZT, statines

Quel pronostic à moyen et long terme ?

165 patients suivis à 5 ans

- 84% en vie à 5 ans
- 76% ont des effets secondaires : corticoïdes +++
- 41% ont toujours un traitement
- 25% une diminution de la force musculaire
- 84% score de QoL altéré

Bronner et al. Ann Rheum Dis 2006

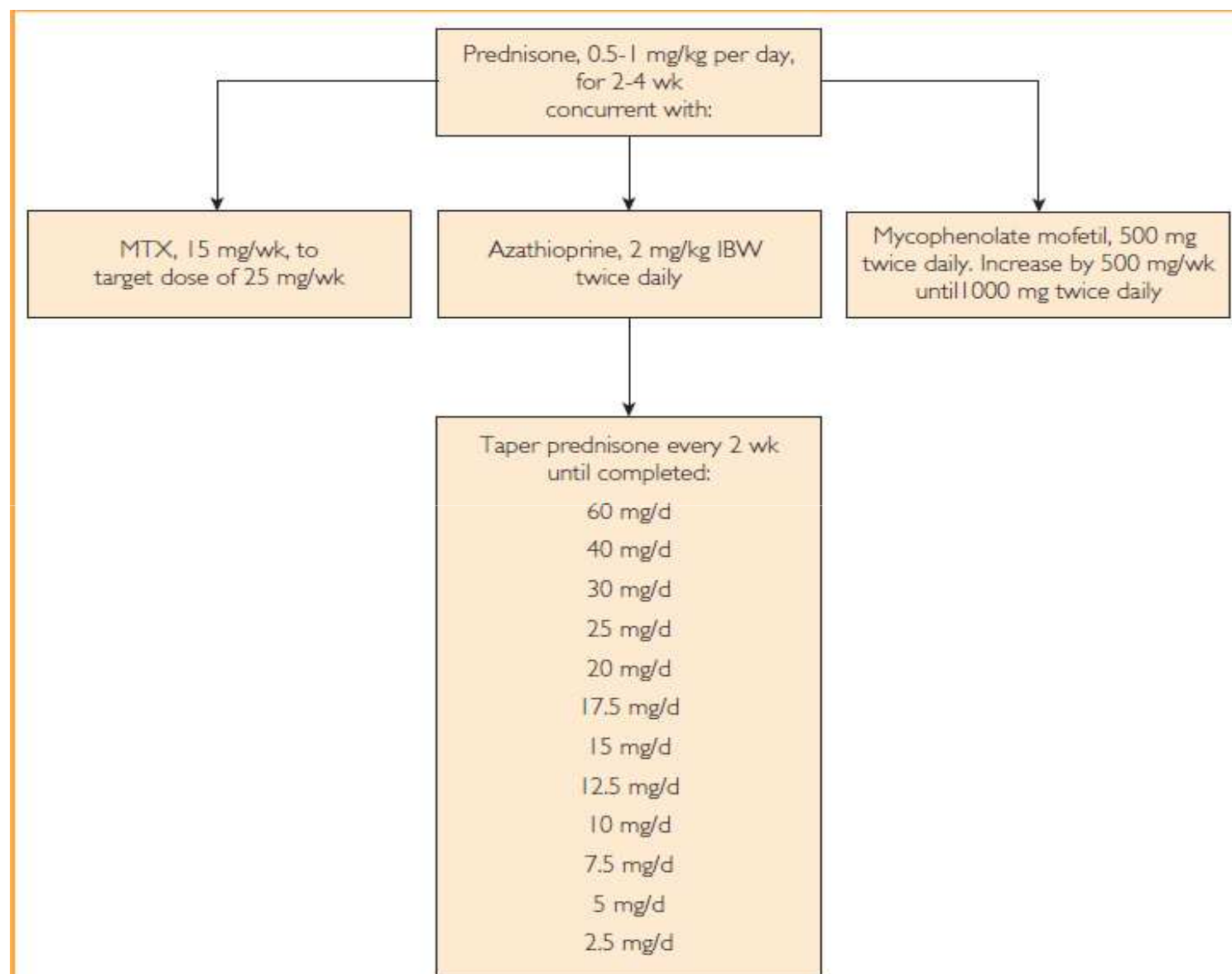
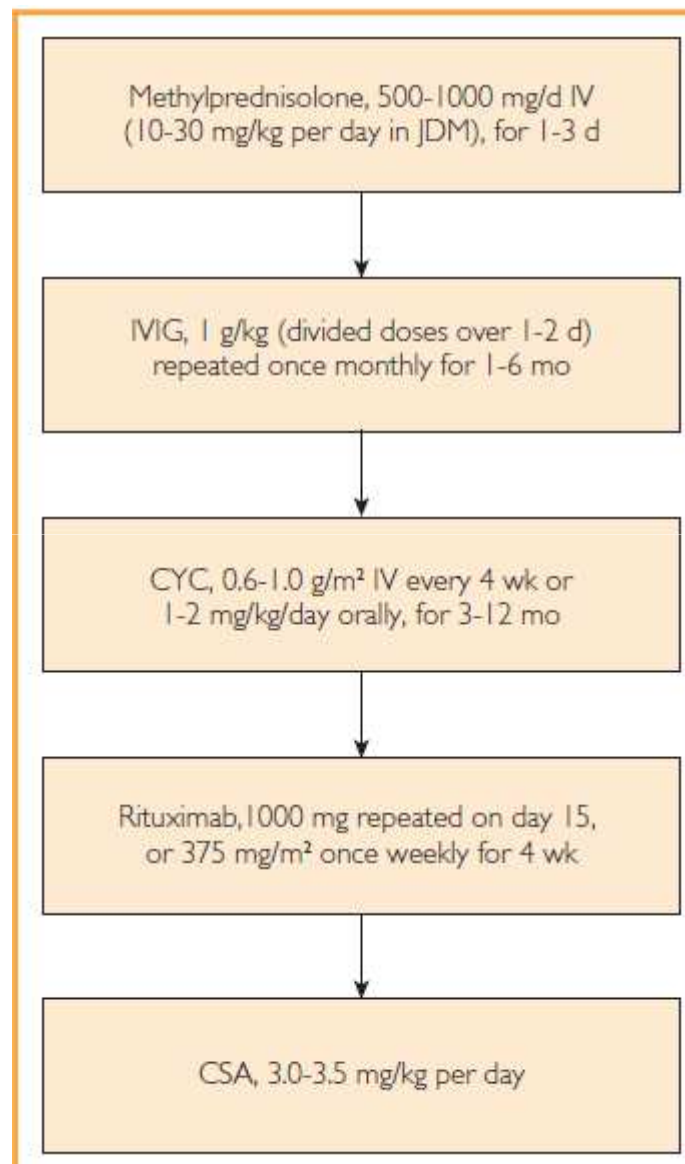
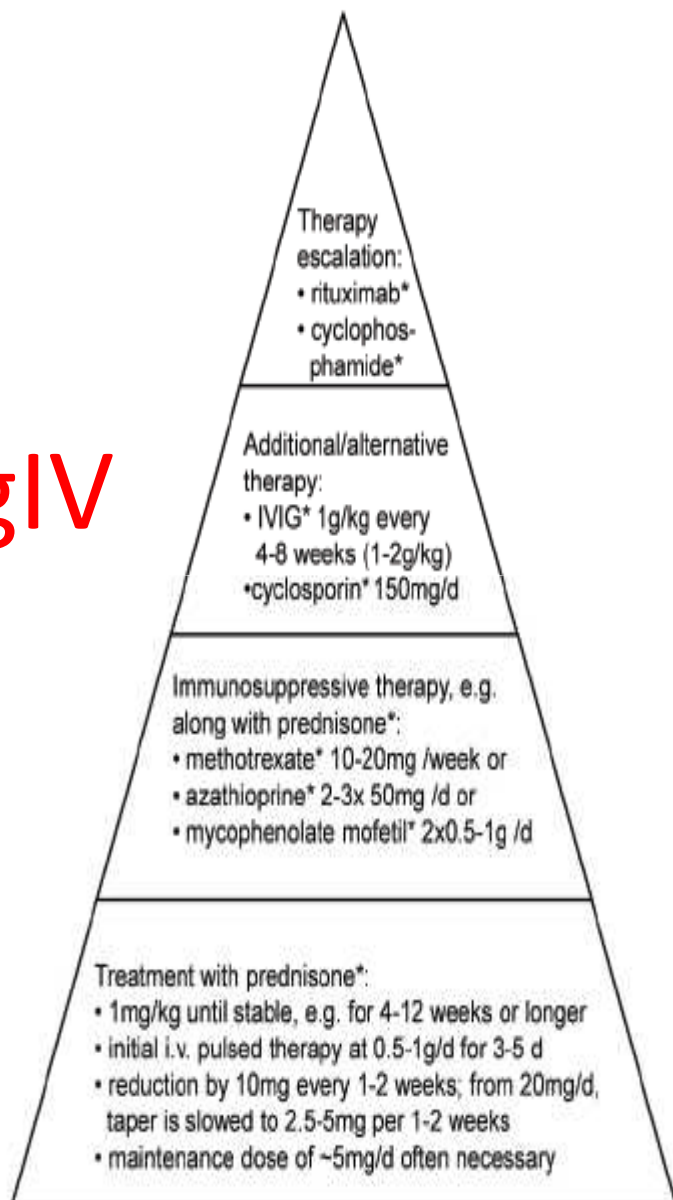


FIGURE 1. Initial management of uncomplicated, newly diagnosed idiopathic inflammatory myopathy in adult patients. IBW = ideal body weight; MTX = methotrexate.

IgIV



Conclusions

- **Intérêt majeur de la biopsie muscle**
- **Pronostic**
 - Muscle, déglutition, poumons, cœur
 - Cancers
- **Intérêt multiple des anticorps**
 - Diagnostic devant des atypies
 - MDA5 / HMGCR
 - Pronostic
 - Cancers : TIF-1 vs Jo-1
 - Atteinte viscérale : SAS, SRP, MDA5, Ku

Réseau national Myosites

- **Olivier Benveniste**
 - Médecine interne
 - Centre de références des maladies neuro-musculaires, La Pitié-Salpêtrière
- **Laboratoire**
 - Lucille Musset: La Pitié / MDA-5 Ac
 - Olivier Boyer, L. Drouot (Rouen) HMGCR Ac

Etudes contrôlées versus Placebo

	Traitements	randomisation	effectif	Résultats
Bunch Ann Intern Med 1980	CTC + AZA (2mg/kg/jr) Vs CTC + P	Double aveugle	16 (PM/DM)	Idem à 3 mois (CTC +AZA > 3 ans)
Miller NEJM 1992	EP, leucopherese		39	Pas de différence
Dalakas NEJM 1993	CTC + IGIV Vs CTC + P	Cross over* Double aveugle	15 (DM)	IGIV supérieur à 3 mois
Takada Abstract 2002	Eculizumab 8mg/kg/sem...		10	? négatif
Muscle study group Annals of Neurology 2011	Etanercept 50mg/sem	Double aveugle,	16 (PM/DM)	Idem à 6 mois
Coyle Arthritis Rheum 2008 abstarct	Infliximab 5mg/kg (S0,2,6 et 14)	Cross over (levée aveugle a 16 sem)	16	Pas de bénéfice a 16sem (3/12 améliorés vs 0/12)

Etudes contrôlées IS versus IS

	traitements	randomisation	effectif	resultats
Van de Vlekkert Neuromuscular Disorders 2010	Prednisolone Vs Dexametahsone	Double aveugle contrôlé	62	Idem à 18 mois
Miller Journal of the Neurological Sciences 2002	CTC + AZA (2.5mg/kg/jr) Vs CTC +MTX (15mg/sem)	Double aveugle contrôlé	28 (PM/DM)	Idem a 6 mois Tolerance MTX> AZA
Villalba et al Arthritis Rheum 1998	MTX (25mg/sem) + AZA (150 mg/jr) Vs MTX IV(500mg/m2/2sem)	Cross over, ouvert	30 (PM/DM) resistantes	Meilleure reponse à priori MTX+AZA
Venkovsky Scandinavian Journal of Rheumatology 2000	MTX (7.5 a 15mg/sem) Vs Ciclo IV (3à3.5mg/kg/jour)	contrôlé	36 (PM/DM)	Amélioration Idem à 6 mois
Oddis et al Arthritis Rheum 2013	RTX tôt Vs RTX tard	Double aveugle contrôlé	76 PM, 76 DM, 48 JDM resistantes	11 mois (NS) 83% des patients améliorés

Anticorps anti-Ku

Ac associés à des MI (PM, IBM, overlap Scl-PM,
ou des MA-I définies (SSc, LES, SS, PR, ..)

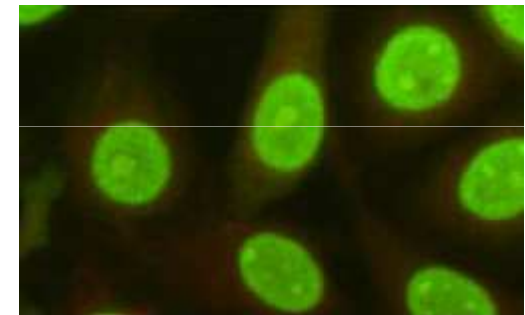
Rare : 0.2 à 2% des MA-I

Femme (86%) >> Homme

Raynaud, arthralgies

Myosite dans 37% des cas

Atteinte pulmonaire sévère (PINS > UIP),
associées à la myosite (82% vs 10.5%)



*Fluorescence nucléaire
mouchetée et nucléolaire*