ACTU KINÉ

- Réparer un cerveau lésé: le BDNF
- Rupture de la coiffe des rotateurs de l'épaule: recommandations
- Un guide d'utilisation des lève-personnes
- Suisse: les prescriptions de rééducation en berne
- Formation conventionnelle 2008: 4306 places
- HAS: guide ALD sur la scoliose
- CNSA: site internet sur les aides techniques

SAVOIRS

- Initiation au pas et scoliose
- Collaborateur libéral et clause de non-concurrence

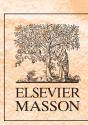
ECHANGES

- Forum: cacophonie sur les bandes
- Kiné spoken: the lumbar multifidus: does the evidence support clinical beliefs?



p. 15 DOSSIER

Gare à la Myofasciite à Macrophages!



335846 - Publication mensuell

Dossier

SOMMAIRE

Mise en évidence d'une nouvelle entité

Michelle Coquet

Caractérisation et nouvelles pistes physiopathologiques

Romain Gherardi, François-Jérôme Authier

Une nouvelle entité clinique ?

Patrick Chérin

Le médecin généraliste et la MFM, une gestion difficile

Emmanuel Fanget

Prise en charge de la douleur au cours

de la myofasciite à macrophages

Ludovic Douay, Éric Serra

Approche et remarques sur le traitement

masso-kinesthérapique des MFM

Raynald Duval

DOSSIER COORDONNÉ PAR MICHEL GEDDA

MOTS CLÉS

Accident du travail

16 Aluminium Deltoïde 22 Fascia Kinésithérapie 31 Muscle Myofasciite à macrophages 35 Syndrome de fatigue chronique Vaccin Pour en savoir plus: Association Entraide aux Malades de Myofasciite à 40 Macrophages (Asso. E3M), 25, rue de Verdun, 21350 Vitteaux.

> Tél.: 03 80 33 92 98 E-mail: myofass@free.fr Site: http://www.myofasciite.fr

Il semble étrange qu'aucune recherche sérieuse sur un éventuel effet toxique de l'hydroxyde d'aluminium n'ait été menée préalablement à son utilisation

comme adjuvant des vaccins, notamment celui de l'hépatite B, encore obligatoire pour les hospitaliers et les étudiants.

Elle semble étrange cette campagne vaccinale intensive (83 millions de doses en France, rien que pour l'hépatite B), massivement promue à l'époque par un gouvernement docile aux laboratoires, pour des bénéfices considérables et des risques actuellement considérés « faibles ».

Il semble étrange qu'après la récente mise en accusation de deux grands industriels pharmaceutiques pour « tromperie sur les contrôles, les risques et les qualités substantielles d'un produit

ayant eu pour conséquence de le rendre dangereux pour la santé de l'homme », les instances sanitaires ne diligentent pas d'études épidémiologiques et nosologiques visant à en identifier les réelles conséquences, ou au moins à promouvoir d'autres modalités d'injections qui continuent pourtant...

Directeur Général de l'A-3PM (IFE et IFMK de Berck-sur-Mer) E-mail: direction@a-3pm.org

Iconographie: Dessin de Carole Bielicki



Tout aussi étrange que cette nouvelle maladie rare, orpheline et cachée, au nom autant complexe que l'atypie de ses manifestations invalidantes: la Myofasciite à

Macrophages.

Le détraquage immunitaire induit par l'aluminium qui persiste et diffuse dans le corps, génère un épuisement chronique associé à des douleurs musculo-squelettiques rebelles et des troubles cognitifs.

Confrontés à des professionnels de santé méconnaissant la maladie, les patients errent pendant des années; et lorsqu'à l'issue d'une hasardeuse biopsie le diagnostic tombe, c'est une nouvelle vie qu'il leur faut bâtir au sein de l'incompréhension et l'indifférence, d'abord médicales et administratives.

Car, bien que les tribunaux recon-

naissent l'accident de travail (AT) et l'affection longue durée (ALD), et comme dans toutes les grandes incuries, on ne se gêne pas pour douter des victimes.

De cette maladie qui ne s'enseigne pas.

De cette maladie qui ne se voit pas.

De cette maladie qu'on ne comprend pas.

De cette maladie qui ne se soigne pas.

Une maladie qui a rapporté.

Cette maladie juste évitable...

Michel Gedda

Dossier

Myofasciite à Macrophages

Mise en évidence d'une nouvelle entité

MICHELLE COQUET

La découverte de la myofasciite à macrophages s'est faite en plusieurs étapes de 1993 à 2000. Elle a été considérée d'abord comme une maladie infectieuse, mais la mise en évidence d'aluminium dans les biopsies musculaires a orienté la recherche vers les vaccins à adjuvant aluminique, en particulier celui contre l'hépatite B. Les lésions histologiques sont spécifiques, le tableau clinique très évocateur.

MOTS CLÉS

Aluminium Fascia

Kinésithérapie

Macrophages

Muscle

Myofasciite à macrophages

Vaccin

Introduction

La myofasciite à macrophages (MFM) est une myopathie inflammatoire acquise dont le premier cas a été observé à Bordeaux en 1993 (Coquet). Elle est due à l'administration de vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

« La myofasciite à macrophages est une myopathie inflammatoire due à l'administration de vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium. »

D'autres myopathies toxiques ont été rapportées antérieurement: syndrome de l'huile toxique espagnole [1], syndrome éosinophilie-myalgies dû à des contaminants du L-Tryptophane [2], et mitochondriopathie en relation avec l'AZT [3].

Cliniquement elle est caractérisée par des myalgies diffuses, des arthralgies et une fatigue intense.

La biopsie musculaire montre une infiltration du fascia et du tissu conjonctif péri et endomysial par des macrophages PAS+ contenant des cristaux d'hydroxyde d'aluminium.

Jusqu'en 2001: Patricien Hospitalier Neuropathologiste CHU de Bordeaux.

Service Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux

Adresse pour la correspondance : 26, rue de La Boëtie, 33000 Bordeaux E-mail : michelle.coquet@yahoo.fr

Article commandé le: 18/09/2007 Article reçu le: 19/11/2007

Article relu le:

ler relecteur: 03/03/2008 2º relecteur: 27/03/2008 3º relecteur: 01/04/2008 Article accepté le: 02/04/2008 Cet article montre les différentes étapes ayant permis de découvrir cette entité et de l'individualiser au sein des autres myopathies inflammatoires en précisant ses caractéristiques histologiques et cliniques.

Histoire de la maladie

Lésions histologiques spécifiques sur la biopsie musculaire

En 1993, une biopsie musculaire (BM) a été pratiquée (Coquet) dans le service de Neuropathologie du CHU de Bordeaux chez une femme de 57 ans, aide soignante, qui présentait un syndrome inflammatoire et des douleurs musculaires évocateurs d'une polymyosite.

« Cliniquement elle est caractérisée par des myalgies diffuses, des arthralgies et une fatigue intense. »

La BM faite au niveau du deltoïde droit a montré des lésions jamais décrites en pathologie musculaire. Le fascia, l'endo et le périmysium étaient infiltrés par de vastes plages de macrophages basophiles à contenu granulaire PAS+ qui entouraient des fibres musculaires sans anomalies

Ces macrophages ressemblaient à ceux décrits dans les biopsies d'intestin grêle de la maladie de Wipple [4]; cependant les inclusions observées dans ces deux maladies étaient différentes à l'examen ultra-structural. En décembre 1993, ce cas a été présenté à la Société

En décembre 1993, ce cas a été présenté à la Société Française de Neuropathologie à Paris. Personne n'avait vu de lésions semblables.

L'année suivante Gherardi du CHU de Paris Créteil observa un deuxième cas.

En 1995, plusieurs nouveaux cas furent diagnostiqués à Bordeaux et Créteil mais aussi à Marseille (Pellissier),

Paris (Fardeau: Institut de Myologie) et Nantes (Mussini).

En octobre de la même année, ces neuropathologistes se sont réunis afin de confronter leurs observations. Les lésions histologiques étaient comparables à celles du premier cas.

Le terme descriptif de « myofasciite à macrophages » a été proposé par Gherardi. C'est Fardeau qui suggéra le rattachement de ce groupe de chercheurs au GERM-MAD (Groupe d'Étude et de Recherche des Maladies Musculaires Acquises Dysimmunitaires) dont le président était Chérin, celui-ci devant se charger de l'étude clinique de la MFM.

L'augmentation du nombre de cas surtout dans les milieux hospitaliers a fait envisager au début à la possibilité d'une maladie nosocomiale. L'origine microbienne paraissait la plus probable du fait d'une certaine similitude des images histologiques avec les histiocytoses infectieuses [5]; de plus une réponse positive du traitement par les antibiotiques renforçait cette idée. Les 18 premiers cas ont été publiés dans *The Lancet* en 1998 [6].

« L'augmentation du nombre de cas surtout dans les milieux hospitaliers a d'abord fait envisager la possibilité d'une maladie nosocomiale. »

Mise en évidence de l'aluminium

Tous les cas de Bordeaux et de Créteil ont été observés en microscopie électronique (Coquet) et tous montraient des macrophages remplis de cristaux osmiophiles (denses aux électrons) de forme spiculaire, libres dans le cytoplasme ou à l'intérieur de lysosomes.

L'identification de la nature de ces cristaux apparaissait alors indispensable pour envisager l'étiologie de cette maladie. Le travail a été fait à Bordeaux (Moretto, Coquet) en 1998. Les biopsies musculaires de 2 cas de MFM ont été confiées à Moretto, chercheur au CNRS en vue de déterminer la nature chimique des inclusions contenues dans les macrophages. Celui-ci avait mis au point une technique par micro-sonde nucléaire [7], permettant de cartographier les différents métaux contenus dans les cellules. Cette technique pratiquée sur les muscles de deux patients a montré que les inclusions spiculaires contenues dans les macrophages étaient de l'aluminium. Ces résultats ont été confirmés en microscopie électronique par micro analyse aux rayons X de 5 cas dont les deux précédents.

Les inclusions intra-macrophagiques étaient donc des cristaux d'aluminium et plus précisément d'hydroxyde d'aluminium compte tenu du fait que l'hydroxyde d'aluminium a une structure cristalline en ultra-structure, contrairement au phosphate d'aluminium qui a un aspect amorphe.

Origine vaccinale de l'aluminium

Quelle était l'origine de cet aluminium? Comment était-il parvenu dans le deltoïde?

Des dosages de l'aluminium circulant pratiqués chez 12 patients par Authier ont montré un taux sérique circulant normal ou peu élevé, ce qui suggérait une accumulation focale d'aluminium plutôt qu'une intoxication systémique.

Comment de l'aluminium pouvait-il se trouver dans le deltoïde de plusieurs patients venant de différentes régions?

La voie intramusculaire était la plus probable. Gherardi pensa aux vaccins dont plusieurs, en particulier celui contre l'hépatite B, contenaient un adjuvant aluminique. Authier reproduisit les lésions de la MFM par injection du vaccin contre l'hépatite B à des rats [8]. L'aluminium vaccinal était donc responsable de la MFM.

Implication de l'AFSSAPS et de l'OMS

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS) avait commencé, dès juin 1999, une enquête épidémiologique. Mais considérant qu'il s'agissait d'un problème de pharmacovigilance, il alerta l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et le comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Deux réunions ont eu lieu à Genève en 1999 et 2000. Les docteurs Coquet et Gherardi, en tant que chercheurs, et Chérin, comme médecin spécialisé dans l'étude clinique de la MFM, ont exposé leurs travaux. Ce comité a conclu à un lien de causalité entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de lésions histologiques caractéristiques de la MFM [9]. Cet avis a été partagé par les agences sanitaires nationales (InVS [10] et AFSSAPS) et américaines (CDC d'Atlanta); mais ces organismes ne reconnaissaient pas officiellement la MFM en tant qu'entité clinique.

Pour l'OMS ces images histologiques ne représenteraient qu'un simple « tatouage », témoin de la vaccination. Une rétention d'information fut demandée afin de ne pas divulguer ces travaux tant que la pathogénie de cette affection n'avait pas été prouvée, ce qui repoussa la publication de l'article qui résumait tous les travaux et en retarda ainsi d'un an l'information.

Cependant dès 1998, les premiers cas de MFM furent présentés dans divers congrès internationaux [11, 12].

Résultats en 2000

Ils ont été rapportés dans Brain en 2001 [13].

Histologie

La MFM est caractérisée par des lésions histologiques observées sur une biopsie musculaire pratiquée sur le site de la vaccination, le plus souvent le deltoïde gauche, bien que certains médecins alternent les sites d'injection d'un deltoïde à l'autre.

Les lésions histologiques caractéristiques n'ont jamais été observées à distance de ce site. De vastes plages de macrophages infiltrent le fascia (figure 1) et s'insinuent dans le périmysium et l'endomysium du muscle contigu (figure 2). Ils sont cohésifs, leur cytoplasme est basophile et contient des granulations PAS+ (figure 3). Ils ne forment pas de granulome épithéliode ni giganto-cellu-

laire ce qui permet d'éliminer une tuberculose et un granulome à corps étrangers.

Les lymphocytes, en majorité CD8+, sont toujours présents en quantité variables: ils sont épars au voisinage des macrophages. On observe parfois des follicules lymphoïdes. Ces lésions s'étendent de façon centripète. Les fibres musculaires ne sont pas altérées sauf dans les rares cas où la MFM est associée à une dermatomyosite [14] ou à une myosite à inclusions [15].

Les colorations mettant en évidence l'aluminium sont positives. En ultra-structure, les macrophages contiennent de nombreuses inclusions osmiophiles spiculaires (figures 4 et 5), éparses dans le cytoplasme ou intralysosomales correspondant à des cristaux d'hydroxyde

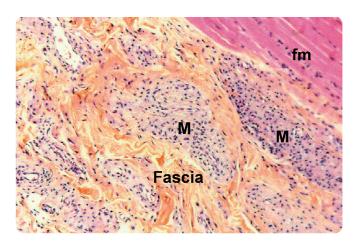


Figure 1. Coupe en paraffine, coloration HES. Le fascia est infiltré par des amas de macrophages basophiles (M). En haut à droite fragment de fibre musculaire (fm).

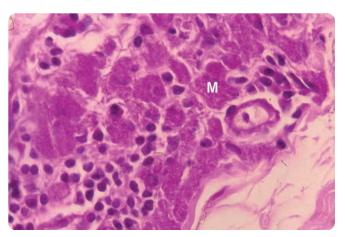


Figure 3. Coupe en paraffine. Coloration PAS. Les macrophages (M) sont remplis de granulations rouges PAS+.

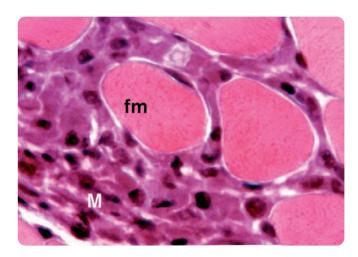


Figure 2. Coupe à congélation, coloration HE. Des macrophages basophiles (M) entourent des fibres musculaires sans anomalie (f m).

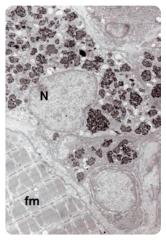


Figure 4. Microscopie électronique. Le macrophage est rempli d'inclusions osmiophiles entourant le noyau (N). En bas à gauche fragment de fibre musculaire (f m).



Figure 5. Microscopie électronique. Fort grossissement sur une inclusion avec des zones denses et des images spiculaires.

d'aluminium. Les mitochondries ne montrent pas d'anomalie.

Le diagnostic différentiel se fait avec une autre myopathie inflammatoire décrite récemment par Gherardi: la myopathie inflammatoire avec abondance de macrophages activés [16]. Elle est différente de la MFM au plan clinique, morphologique et étiologique. Il s'agit d'une myopathie nécrosante et inflammatoire sévère, caractérisée par une infiltration diffuse de macrophages souvent disposés en rubans présentant des images d'hémophagocytose liée à la production locale de cytokines inflammatoires (TNF, IL1) par les lymphocytes T.

« Comment de l'aluminium pouvait-il se trouver dans le deltoïde de plusieurs patients venant de différentes régions? »

Tableau clinique

Les 54 cas de MFM publiés dans Brain provenaient des centres de neuropathologie de Bordeaux, de Paris Créteil et de l'institut de Myologie.

La maladie atteint autant les hommes que les femmes. L'âge au moment du diagnostic va de 12 à 77 ans avec un pic entre 35 et 50 ans.

On retrouve toujours dans les antécédents l'injection d'un vaccin aluminique. Le délai entre la vaccination et l'apparition des premiers signes cliniques va de 1 mois à 6 ans.

Tous les patients avaient subi, 3 mois à 8 ans avant la BM, 1 à 9 injections d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium (vaccin contre VHB (virus hépatite B), tétanos (TT), une association VHA VHB TT).

Le tableau clinique est caractérisé par des myalgies, des arthralgies, et une fatigue chronique.

Le plus souvent les myalgies débutent au niveau des muscles des mollets puis s'étendent à tout le corps. Les douleurs peuvent apparaître après un effort important et inhabituel.

La fatigue est intense parfois invalidante, souvent responsable de l'arrêt de l'activité professionnelle et d'un état dépressif.

Beaucoup de patients se plaignent aussi de troubles cognitifs, de la mémoire, du sommeil, pouvant évoquer un syndrome de fatigue chronique. Pour Authier, la MFM pourrait être une cause possible de syndrome de fatigue chronique [17] et doit être recherchée lorsque ce diagnostic est envisagé (date des vaccinations et BM). L'EMG est de type myogène et le taux de créatine kinase élevé dans la moitié des cas.

Il n'y a pas d'anomalie de la fonction rénale; le taux d'aluminium plasmatique est dans les limites de la normale.

Chérin a montré la présence d'anomalies à la scintigraphie au Gallium chez tous les patients atteints de MFM [18]. Une atteinte démyélinisante du système nerveux central a été rapportée chez 7 patients [19].

Des maladies auto-immunes sont associées dans 20 % des cas environ: sclérose en plaques, thyroïdite d'Hashimoto, dermatomyosite, myosite à inclusions, arthrite rhumatoïde...

Le diagnostic positif ne se fait que par la mise en évidence des lésions caractéristiques sur le site de la vaccination. Une biopsie négative ne permet pas d'éliminer la MFM, lorsque le tableau clinique est évocateur: les lésions étant peu étendues autour du point d'injection, la biopsie peut ne pas avoir intéressé cette zone. Le diagnostic différentiel se fait avec un état dépressif, et la fibromyalgie.

Interrogations au sujet de la MFM

Plusieurs questions peuvent se poser:

- Pourquoi met-on de l'aluminium dans les vaccins?
- Pourquoi la MFM n'a-t-elle émergé qu'en 1993, alors que l'aluminium est présent dans les vaccins depuis 1920 et pourquoi en France?
- Les lésions histologiques ne sont-elles, comme le dit l'OMS, qu'un simple tatouage?

L'aluminium est un adjuvant qui potentialise la réponse immunitaire et procure une immunité plus précoce, plus durable et plus intense.

« On retrouve toujours dans les antécédents l'injection d'un vaccin aluminique. Le délai entre la vaccination et l'apparition des premiers signes cliniques va de 1 mois à 6 ans. »

Aucune étude sur un éventuel effet toxique de l'aluminium n'avait été faite car on avait toujours pensé à son élimination rapide de l'organisme. Il était assez bien toléré lorsque le vaccin était administré par voie sous cutanée, seules quelques personnes présentaient des petites tuméfactions douloureuses sur le site de la piqûre. Les laboratoires concernés ont alors recommandé, dans le début des années 1990, d'injecter les vaccins par voie intramusculaire, ce qui semble déclencher un processus auto-immun chez les sujets prédisposés.

La MFM a été découverte en France et le nombre de cas augmente de façon exponentielle, mais depuis les publications espagnoles en 1999 [20, 21] des cas de plus en plus nombreux, même chez des enfants, ont été rapportés aux USA, Grande Bretagne, Brésil, Allemagne, Portugal, Espagne, Italie, Tunisie.

Mais le nombre de cas français reste beaucoup plus élevé. Ceci est lié à deux causes: le deltoïde est en France le site préférentiel des biopsies musculaires et aussi celui préconisé pour les vaccinations, alors que dans les pays anglo-saxons les biopsies se font surtout au niveau du biceps brachial ou du quadriceps. D'autre part, les campagnes de vaccination intensive contre l'hépatite B ont entraîné de nombreuses primo-vaccinations chez les adultes.

Les lésions histologiques considérées comme tatouage n'expliquent pas la présence d'aluminium 8 ans et même 10 ans après la vaccination.

Une étude rétrospective des 2 500 biopsies interprétées à Bordeaux entre 1993 et 2000 a été pratiquée (Coquet): 1 002 intéressaient le deltoïde, 35 fois les lésions typiques de la MFM ont été observées, 33 présentaient un tableau clinique caractéristique; deux ne se plaignaient ni de myalgies ni de fatigue mais présentaient seulement les signes cliniques de la maladie qui avait justifiés la BM. Celle-ci montrait en plus du granulome de type MFM, des lésions histologiques correspondant à leur pathologie. Il s'agissait d'une dystrophie oculopharyngée et d'une myopathie avec multicores. Chez ces deux patients un « tatouage vaccinal » peut être envisagé mais il est possible que les signes cliniques de la MFM soient sortis ultérieurement, ces patients ont été perdus de vue.

Si les lésions spécifiques n'étaient que des « tatouages » elles auraient dues apparaître plus de 35 fois sur 1 002 biopsies de deltoïdes, d'autant que tous les patients avaient été vaccinés (TT, VHB ou VHA).

« Aucune étude sur un éventuel effet toxique de l'aluminium n'a été faite car on a toujours pensé à son élimination rapide de l'organisme. Les campagnes de vaccination intensive contre l'hépatite B en France ont entraîné de nombreuses primo-vaccinations chez les adultes. »

Hypothèses pathogéniques en 2000

Les hypothèses d'une maladie de Wipple, ou l'émergence d'un nouvel agent infectieux ont été abandonnées lorsque la nature aluminique des inclusions fut prouvée.

On a aussi évoqué une maladie des macrophages qui, par suite de leur cohésion, ne migreraient pas, l'aluminium resterait sur place et serait responsable d'une hyperstimulation de l'immunité entraînant un processus auto-immun. Rappelons que la MFM est associée à une maladie auto-immune dans 20 % des cas.

Tous les sujets vaccinés ne développent pas une myofasciite à macrophages; il existe sans doute une particularité immunologique chez ces personnes. Des travaux sur ce thème ont été publiés par l'équipe de Pellissier à Marseille [22].

Les recherches devraient permettre de détecter les sujets à risque, mais actuellement il est prudent de ne pas vacciner une personne présentant ou ayant dans sa fratrie une maladie auto-immune. Une parenté entre la MMF et le syndrome de la guerre du Golf a été évoquée par Gherardi en 2000. Les tableaux cliniques sont assez proches, les soldats avaient été soumis à de nombreuses vaccinations, dont celle contre le charbon riche en aluminium qui nécessite 6 injections sur 18 mois.

« Actuellement il est prudent de ne pas vacciner une personne présentant ou ayant dans sa fratrie une maladie auto-immune.»

Conclusion

Des travaux de recherche sont pratiqués par l'équipe Gherardi et Authier; si on leur donne les crédits nécessaires ils trouveront la cause et le mécanisme de cette maladie. L'argent est aussi le nerf de la recherche. Malgré des réflexions parfois fort désagréables de certains membres permanents de l'OMS, nous comprenons leur point de vue: chaque année dans le monde, un million de personnes meurent d'un cancer du foie secondaire à une hépatite B, une vaccination les aurait

L'OMS par définition est chargée de la santé « du monde », nous, médecins, de celle de nos patients. Nous ne pouvons envisager de les négliger sous prétexte qu'ils ne sont pas assez nombreux.

Pourquoi ne pas reconnaître les risques de cette vaccination? On sait que chez certains sujets la pénicilline, même de synthèse, ou un comprimé d'aspirine, peuvent être mortels, pourtant ces produits sont toujours prescrits. Nous ne sommes pas contre les vaccinations mais il faut savoir reconnaître qu'elles peuvent chez certaines personnes entraîner une pathologie grave. Parler des risques des vaccinations c'est toujours déclencher des réactions passionnelles et irrationnelles.

RÉFÉRENCES

protégés.

- [1] Alonzo-Ruiz A, Zas-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, Rocamoea-Ripoll A, Beltran-Guttierrez D. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. Semin Arthritis Rheum 1986;15:202-12.
- [2] Kaufman LD, Seidman RJ, Gruber BL. L-tryptophanassociated eosinophilic perimyositis, neuritis and fasciitis: a clinicopathological and laboratory study of 25 patients. Medicine 1990; 69:187-99.
- [3] Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C et al. Zidovudine myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med 1990;322: 1098-105.
- [4] Marche C, Metayer J, Laumonier R. La maladie de Wipple. Evolution des lésions ultra-structurales de la muqueuse intestinale au cours de l'antibiothérapie. Annales d'Anatomie pathologiques 1973;18:309-28.

20

- [5] Naschitz JE, Boss JH, Misselevitch I, Yeshurun D, Rosner I. The fasciitis-panniculitis syndromes: clinical and pathological features. Medicine 1996;75:6-16.
- [6] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforet P, Belec L et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet 1998;352:347-52.
- [7] Moretto P. Nuclear microprobe. Cell Mol Biol 1996;42:1-16.
- [8] Authier FJ, Sauvat S, Poron F, Gherardi RK. Experimental macrophagic myofasciitis a long-term evaluation in different rat strains. Neurology 2001;56:A61.
- [9] WHO. Vaccine Savety Advisory Committee. Macrophagic myofasciitis and aluminium-containing vaccines. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:338-40.
- [10] Institut de Veille Sanitaire. Myofasciite à macrophages: rapport d'investigation exploratoire. http://www.invs.sante.fr. 2001.
- [11] Coquet M, Authier FJ, Moretto P, Figarella-Branger D, Chariot P, Fardeau M et al. Adjuvant of vaccination aluminum in macrophagic myofasciitis. Neuromuscul Disord 1999;9:476-7.
- [12] Gherardi RK, Plonquet A, André C, Intrator L, Coquet M. Macrophagic myofasciitis: evidence for chronic local and systemic immune activation associated with persistence of aluminium hydroxide-loaded macrophages in muscle. Neurology 2001; 56:A-62.
- [13] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus FA et al. FJ.Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001;124:1821-31.
- [14] Lazaro E, Doutre MS, Coquet M, Bouillot S, Beylot-Barry M, Beylot C. Coexistence d'une dermatomyosite et d'une myofasciite à macrophages. Presse Med 2005;34:438-40.

- [15] Chérin P, Menard D, Mouton P, Viallard JF, Le Hello C, Authier FJ et al. Macrophagic myofasciitis associated with inclusion-body myositis: a report of three cases. Neuromuscul Disord 2001;11:452-7.
- [16] Bassez G, Authier JF, Lechapt-Zalcman E, Delfau-Larue MH, Plonquet A, Coquet M et al. Inflammatory myopathy with abondant macrophages (IMAM) a condition distinct from macrophagic myofasciitis, sharing similitarities with cytophagic histiocytis panniculitis. J Neuropathol Exp Neurol 2003;62:464-74.
- [17] Authier FJ, Sauvat S, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Macrophagic myofasciitis is a cause of chronic fatigue syndrome. Arthritis Rheum 2003;48:569-70.
- [18] Chérin 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.
- [19] Authier FJ, Chérin 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.
- [20] Cabello A, Ruiz-Falco ML, Garcia-Pena JJ, Madero S, Ferreiro A, Baez B et al. Macrophagic myofasciitis: a new case of non-french origin. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25:S44.
- [21] Navaro C, Rodriguez D, Willish A, Fachal C, Teijero A, Fernandez R et al. Macrophagic myofaciitis. A report of a new Spanish case. Neuropathol Appl Neurobiol 1999; 25:S81.
- [22] Guis S, Pellisier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK et al. HLA- DRBI*01 and macrophagic myofaciitis. Arthritis Rheum 2002;4:2535-7.

Kinésithérapie, la revue Prix 2008 du meilleur premier document écrit en kinésithérapie



Prix

Le montant offert est de 1 000 euros. Un abonnement gratuit d'un an à la revue est également offert au lauréat et aux articles retenus par le jury.

Objectifs

La Rédaction de Kinésithérapie, la revue avec le soutien des éditions Elsevier-Masson, a décidé de décerner un Prix d'une valeur de 1 000 euros à l'auteur du meilleur premier document écrit en kinésithérapie. Pour concourir, l'auteur ne devra jamais avoir publié de texte dans une revue professionnelle.

Envoi

Votre article original, accompagné d'un courrier explicitant clairement les motivations de la candidature de l'auteur, devront être envoyés en 3 exemplaires avant le 31 décembre 2008 (le cachet de la Poste faisant foi) à l'adresse suivante :

Kinésithérapie, la revue

Prix du meilleur premier document écrit Éditions Masson, 62 rue Camille Desmoulins, 92442 Issy les Moulineaux Cedex Pour connaître les conditions d'attribution du prix et pour plus de renseignements :

Tél.: 01 71 16 54 14 - Fax: 01 71 16 51 84 e-mail: kine@masson.fr Cliquez sur «Prix et bourse» sur le site web: www.masson.fr/revues/kin

Myofasciite à Macrophages

Caractérisation et nouvelles pistes physiopathologiques

ROMAIN GHERARDI (1, 2, 3), FRANÇOIS-JÉRÔME AUTHIER (1, 2, 3)

La persistance à long terme des nanoparticules d'aluminium contenues dans les vaccins injectés est maintenant avérée. Un tableau clinique spécifique et invalidant peut être décrit, mais on ignore encore l'évolution de la maladie à long terme. Les nanoparticules semblent capables de migrer en faible nombre du site d'injection musculaire jusque dans le cerveau.

MOTS CLÉS

Aluminium
Kinésithérapie
Myofasciite à macrophage
Nanoparticules
Syndrome de fatigue chronique
Vaccin

RÉSUMÉ

La myofasciite à macrophages atteste de la persistance à long terme de nanoparticules d'aluminium dans les macrophages, détectable au site d'injection de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium.

Les principales manifestations rapportées chez les patients présentant une myofasciite à macrophages sont :

- des douleurs arthromusculaires diffuses;
- une fatigue invalidante répondant souvent aux critères internationaux du syndrome de fatigue chronique (SFC) mais pas à ceux de la fibromyalgie;
- des troubles cognitifs marqués d'allure organique, affectant typiquement la mémoire visuelle et la mémoire de travail, fréquemment associée à des anomalies de l'écoute dichotique.

D'autres manifestations neurologiques centrales, évocatrices

d'une sclérose en plaque (SEP), peuvent être associées à la MFM dans une minorité de cas. Les manifestations cliniques des patients porteurs de MFM semblent apparentées :

- au déclin cognitif décrit chez les travailleurs exposés à l'aluminium inhalé;
- au SFC et à la SEP, deux affections déjà associées dans la littérature à une surcharge de l'organisme en aluminium d'origine indéterminée;
- au syndrome de la guerre du Golfe à l'origine duquel une surcharge aluminique d'origine vaccinale est fortement suspectée.

Nous testons actuellement plusieurs hypothèses physiopathologiques complémentaires, susceptibles d'éclairer la relation entre les injections locales d'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃) et les symptômes cliniques des patients:

- diffusion systémique de l'aluminium à partir du site d'injection musculaire avec possible translocation physique des nanoparticules vers le cerveau;
- dysfonctionnement des mécanismes de cytotoxicité lymphocytaire destinés à éliminer les macrophages chargés d'Al(OH)₃, suggérée par l'étude de différentes souches de rats, et qui, chez les patients, pourrait refléter une prédisposition constitutionnelle ou une sénescence physiologique du système immunitaire;
- surcharge anormale de l'organisme en aluminium associée à la MFM humaine s'accompagnant d'anomalies du métabolisme du fer.

apparition répétée d'atteintes musculaires d'origine toxique a jalonné l'histoire de la pathologie musculaire des 20 dernières années, marquée par l'émergence successive du syndrome de l'huile toxique [1], du syndrome éosinophilie-myalgie associé au L-tryptophane [2], de la myopathie mitochondriale induite par l'AZT/zidovudine [3, 4], des complications musculaires des hypolipémiants, notamment de la classe des statines [5] et, plus récemment, de la myofasciite à macrophages (MFM) induite par l'hydroxyde d'aluminium [6-8].

PU-PH Chef de Service et Directeur d'unité de Recherche PU-PH Adjoint et Coordonateur du Centre Neuromusculaire

- $(1) \ \ Centre \ de \ R\'ef\'erence \ des \ Maladies \ Neuromusculaires \ Garches-Necker-Hendaye-Mondor.$
- (2) Service d'Histologie-Embryologie Cytogénétique, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil.
- (3) INSERM U841 « Interactions cellulaires dans le système neuromusculaire », Faculté de Médecine de Créteil, Université Paris 12, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil Cedex.

Adresse de correspondance:

Département de Pathologie, Hôpital Henri Mondor, AP-HP

51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

94000 CRETEIL

E-mail: romain.gherardi@hmn.aphp.fr; E-mail: francois-jerome.authier@hmn.aphp.fr

Article commandé le: 18/09/2007 Article reçu le: 09/01/2008

Article relu le:

1er relecteur: 03/03/2008 2e relecteur: 27/03/2008 3e relecteur: 01/04/2008 Article accepté le: 02/04/2008

La MFM signe la persistance d'hydroxyde d'aluminium au sein des macrophages

La MFM est une lésion spécifique, observée pour la première fois en France en 1993 [voir l'article précédent], puis détectée avec une fréquence croissante dans les centres de pathologie musculaire français, et publiée en 1998 [6].

Au sein de la lésion, les macrophages constituent le principal type cellulaire, expriment des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I et de classe II, et possèdent un contenu cytoplasmique finement granuleux PAS (periodic acid-Shiff)-positif correspondant en microscopie électronique à de fines structures spiculées osmiophiles de taille nanoparticulaire (1 à 2 nm de large, 60 à 120 nm de long).

Les infiltrats macrophagiques sont constamment associés à un contingent lymphocytaire, pouvant former des manchons périvasculaires de lymphocytes T ou des follicules lymphoïdes à centre clair [7].

Cet aspect histologique et ultra-stuctural très particulier permet de différencier la MFM des syndromes fasciite-panniculite [9], des myopathies inflammatoires classiques, et des dermatomyosites et syndromes frontières à composante macrophagique majeure [10]. Depuis la publication princeps [6], des cas isolés de MFM et de petites séries de patients ont été décrits aux États-Unis, en Australie et en Europe [11-22].

À l'époque des premières observations de MFM, la cause de cette nouvelle pathologie était inconnue mais un facteur étiologique environnemental apparaissait comme très plausible [6].

Au plan histologique, les lésions musculaires de MFM présentent des similitudes morphologiques avec les histiocytoses infectieuses [6], et ont d'ailleurs été régulièrement attribuées à des pathologies comme l'histiocytose systémique [14] ou la maladie de Whipple [23,24]. Des cas d'amélioration des symptômes sous antibiothérapie [25] plaidaient également en faveur d'une origine infectieuse.

« La MFM signe la persistance d'hydroxyde d'aluminium au sein des macrophages. »

Cependant, les tentatives de détection d'agents infectieux par PCR n'ont donné que des résultats équivoques [8]. En revanche, les inclusions nanoparticulaires paraissaient suffisamment caractéristiques pour en évaluer la valeur diagnostique. Elles ressemblaient à des cristaux d'hydroxyapatite, mais étaient non-calciques, comme l'indiquait la négativité des colorations spécifiques du calcium [6].

Une collaboration exemplaire entre les équipes de Bordeaux et de Créteil a permis de montrer la constance des nanocristaux au sein des macrophages en microscopie électronique, la mise en évidence inattendue d'aluminium dans les macrophages par microanalyse ionique, et le rapprochement entre la composition aluminique et la structure cristalline des inclusions indiquant qu'il s'agissait d'hydroxyde d'aluminium [7] et non pas de phosphate d'aluminium qui est de structure amorphe [26].

« Tous les patients avaient reçu au moins un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium trois mois à huit ans avant que ne soit pratiqué la biopsie musculaire. »

Les infiltrats macrophagiques n'ayant jamais été observés ailleurs que dans le muscle [6], et plus spécifiquement dans le muscle deltoïde chez l'adulte [7] et l'hydroxyde d'aluminium (Al(OH)₃) étant utilisé comme adjuvant de certains vaccins [27], l'hypothèse d'une collection locale d'Al(OH)₃ au site de vaccinations anciennes a été posée et démontrée.

En France, l'hydroxyde d'aluminium est l'adjuvant des vaccins anti-hépatite B et anti-hépatite A, ainsi que d'un grand nombre de vaccins anti-tétaniques, notamment les monovalents. En dehors de la France, il est utilisé dans d'autres vaccins, comme par exemple le vaccin contre le charbon [28]. Les profils sérologiques (type et avidité des anticorps) pour les hépatites A et B et pour le tétanos étaient de type post-vaccinal chez tous les patients MFM testés.



Qui vérifie l'inocuité de l'aluminium injecté avec les vaccins ?

Kinésithérapie

Cette donnée a conduit à réévaluer les 50 premiers patients MFM français.

L'anamnèse a confirmé que tous les patients avaient reçu au moins un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium trois mois à huit ans avant que ne soit pratiqué la biopsie musculaire (délai moyen 36 mois dans cette série initiale, 53 mois pour 75 patients évalués à Henri Mondor) (tableau I).

Le nombre d'injections de vaccin aluminique administrées dans les 10 ans précédant la biopsie (majoritairement des vaccins anti-hépatite B) allait de 1 à 9, avec une médiane à 4.

Enfin, il a été possible de reproduire expérimentalement les lésions de MFM chez le rat par injection intramusculaire d'un vaccin adjuvanté par hydroxyde d'aluminium.

L'ensemble de ces résultats a permis d'établir que les lésions de MFM sont secondaires à l'injection locale de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium et où elles reflètent une persistance prolongée de l'hydroxyde d'aluminium au sein des macrophages [7].

L'émergence de la MFM correspond à la généralisation de la voie intramusculaire pour les vaccinations au début des années 1990.

La prévalence de détection d'une MFM parmi les vaccinés n'est pas établie. Fin 2004, on estimait le nombre de cas diagnostiqués en France à environ 1 000 (Association E3M, 2004) (encadré 1).

Notre seul centre de Créteil a diagnostiqué 230 cas par biopsie de 1994 à 2007, ce qui permet de faire l'hypothèse d'une incidence réelle sensiblement plus importante de cette pathologie au niveau national.

Un point de comparaison possible est l'incidence de 0,8 % de nodules douloureux durables au site d'injection (75 % persistant au-delà de 4 ans) rapportée chez 77 000 patients immunisés par un vaccin antitétatinique adjuvanté par hydroxyde d'aluminium [29].

« Les myalgies apparaissent dans les parties distales des membres inférieurs et s'étendent progressivement aux quatre membres pour être le plus souvent diffuses au moment de la biopsie. »

Le nombre élevé de cas de MFM rapportés en France par rapport aux autres pays, ne peut être expliqué par des particularités de manufacture pharmaceutique et semble refléter la conjonction de deux facteurs propres à la France:

- la généralisation de la primo-vaccination antihépatite
 B à la population adulte française [30];
- le choix habituel du muscle deltoïde comme site de biopsie musculaire (c'est-à-dire le même site que pour les vaccinations), contrairement aux autres pays où les muscles biceps brachial et quadriceps sont prioritairement choisis pour les biopsies.

Des manifestations cliniques invalidantes d'origine centrale

Dans la série princeps [6], les symptômes des patients comportaient des myalgies chroniques (12/14), des arthralgies (9/14) et une fatigue marquée (5/14). Ces manifestations cliniques ont ensuite été retrouvées dans toutes les séries, notamment la nôtre (tableau I).

Les myalgies et la fatigue chronique représentent les symptômes prédominants. Typiquement, ces symptômes apparaissent après l'administration d'hydroxyde d'aluminium chez des patients sans antécédents particuliers. Le délai entre la dernière vaccination et les premières manifestations varie de 1 à 72 mois (médiane 11-12 mois) [7, 31]. Le début des myalgies et de la fatigue peut être dissocié.

Les myalgies peuvent apparaître au décours d'un effort d'intensité inhabituelle. Les myalgies apparaissent dans les parties distales des membres inférieurs et s'étendent progressivement aux quatre membres pour être le plus souvent diffuses au moment de la biopsie [32]. Un authentique déficit moteur est rarement observé.

« Les myalgies et les arthralgies ont été reconnues comme un effet indésirable des vaccinations antihépatite B. »

On observe un tracé myogène à l'électromyogramme et une élévation des CPK chez moins de la moitié des patients.

Dans notre série (tableau I), seulement une minorité de patients présentait des points douloureux de type fibromyalgique et en nombre insuffisant pour répondre aux critères ACR 1990 de fibromyalgie [33].

La scintigraphie au gallium 67 montre de discrètes anomalies chez tous les patients MFM testés à la différence des patients fibromyalgiques [34]. Ces anomalies scintigraphiques consistent en une hyperfixation globale qui prédomine dans les zones douloureuses, le long des fascias des muscles des membres inférieurs et des tissus para-articulaires [34].

Le substratum des douleurs musculo-squelettiques et des hyperfixations scintigraphiques reste cependant indéterminé, les biopsies des muscles douloureux distants des sites de vaccination ne montrant habituellement pas d'anomalies ou seulement des signes inflammatoires mineurs.

Cette incertitude physiopathologique n'est d'ailleurs pas propre à la MFM et s'applique à la très grande majorité des syndromes myalgiques non associés à un déficit moteur. On évoque souvent à leur sujet un dysfonctionnement au moins en partie localisé dans les centres d'intégration des stimuli sensitifs au niveau du système nerveux central.

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients présentant une MFM à la biopsie musculaire [8] (Gherardi et Authier).

| Âge (écart) | 48 ans (19-7) |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| Sex-ratio (M/F) | 0,7 |
| Antécédent de vaccination aluminique (p. 100) | 10 |
| - hépatite B | 8 |
| - hépatite A | 1 |
| - tétanos | 5 |
| - nombre de doses : médiane (écart) | 4 (1-9 |
| - délai entre vaccination et biopsie : médiane (écart) | 53 mois (3-98 |
| - délai entre vaccination et premiers symptômes : médiane (écart) | 7 mois (0,5-84 |
| Fatigue chronique (p. 100) | 9 |
| - apparue après la vaccination | 8 |
| - invalidante | 8 |
| - entraînant une limitation des activités antérieures | 8 |
| - présente > 50 p. 100 du temps | 6 |
| - affectant le fonctionnement physique et mental | 5 |
| - non améliorée par le repos | 4 |
| - associée à des troubles du sommeil | 5 |
| - sommeil non réparateur | 4 |
| - troubles de l'humeur | 5 |
| - troubles de mémoire subjectifs | 5 |
| - céphalées | 4 |
| Syndrome de fatigue chronique (CDC ou Oxford) (p. 10 | 00) 5 |
| - critères CDC 1994 | 4 |
| - critères Oxford 1991 | 4 |
| Myalgies (p. 100) | 8 |
| - apparues après la vaccination | 9 |
| - délai entre vaccination et myalgies : médiane (écart) | 11 mois (0-7 |
| 3 mois | 3 |
| 1 an | 6 |
| 2 ans | 8 |
| - localisation au début | |
| membres inférieurs | 6 |
| membres supérieurs | 2 |
| diffuses | 1 |
| - localisation au moment de la biopsie | |
| membres inférieurs | 3 |
| membres supérieurs | |
| diffuses | 6 |
| – aggravation par l'effort | 3 |
| - élévation des CPK | 2 |
| - présence de points-gachettes douloureux | |
| - fibromyalgie (critères ACR 1990) | |

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients présentant une MFM à la biopsie musculaire [8] (Gherardi et Authier).

| Autres manifestations (p. 100) | |
|------------------------------------------|----|
| - arthralgies | 57 |
| – dyspnée | 51 |
| - troubles digestifs | 30 |
| - troubles urinaires | 21 |
| – fièvre | 20 |
| – perte de poids | 17 |
| - VS > 40 mm/h | 14 |
| Maladies auto-immunes associées (p. 100) | 19 |
| - SEP | 9 |
| - thyroïdite d'Hashimoto | 3 |
| - DM, PM, MAI, PR, syndrome de Sjögren | 7 |

Abbreviations: ACR: American College of Rheumatology; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DM: dermatomyosite; MAI: myosite à inclusions, PR: polyarthrite rhumatoïde; SEP: sclérose en plaques.

Une fatigue chronique invalidante (87 %) est d'ailleurs aussi fréquente que les myalgies diffuses chez les patients ayant une MFM [8]. Les patients se plaignent également de troubles de la mémoire (50 %), d'un sommeil non réparateur (47 %) et de céphalées (47 %). Une question importante à propos de la MFM concerne la force de l'association entre la lésion focale et les manifestations cliniques générales observées chez les patients adultes.

Plusieurs arguments étayent la validité de cette association. Premièrement, les symptômes rapportés sont similaires dans les séries de patients avec MFM avant [6] et après [7], identifiant le rôle causal des vaccins. Deuxièmement, le début des symptômes systémiques était postérieur à l'administration d'un vaccin absorbé sur hydroxyde d'aluminium chez 94 % des patients [7, 35], chronologie confirmée par l'Institut de Veille Sanitaire [32]. Troisièmement, les myalgies étaient trouvées avec une prévalence beaucoup plus forte chez des patients avec que sans MFM à la biopsie deltoïdienne [7]. Enfin, les myalgies, les arthralgies et la fatigue sont parmi les symptômes post-vaccinaux les plus communément rapportés par les systèmes de surveillance passive [36].

Les myalgies et les arthralgies ont d'ailleurs été reconnues comme un effet indésirable des vaccinations antihépatite B [37] et l'association possible entre la fatigue chronique et la vaccination anti-hépatite B a été discutée [38].

Il apparaît donc que le lien entre une lésion focale persistante de MFM et des symptômes systémiques tel qu'il est suggéré par la pratique clinique semble plausible. La réalisation d'une biopsie musculaire deltoïdienne chez des sujets sains vaccinés se heurtant à d'évidentes impossibilités d'ordre éthique, l'OMS avait demandé la réalisation d'une étude épidémiologique cas-témoins au Gouvernement français. Cette étude (1:5) a été réalisée par le Département de Pharmacologie de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux, l'AFSSAPS étant promoteur. Cette étude, effectuée sur une période antérieure à l'identification du rôle des vaccins et fondée sur l'étude des dossiers au moment de la biopsie, a montré que les sujets avec MFM présentent plus fréquemment une asthénie que les témoins biopsiés pour différentes affections musculaires (p = 0.005). Les patients avaient en outre des scores fonctionnels de fatigue plus sévères que les témoins (Étude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages, 2003). Il faut bien-sûr garder à l'esprit que la mise en évidence d'une association même statistiquement significative, entre la lésion histologique et les symptômes des patients, n'implique pas nécessairement une relation directe de cause à effet.

Afin de mieux caractériser ces manifestations cliniques souvent considérées comme peu spécifiques, nous avons exploré de façon systématique le syndrome fatigue-myalgie, les troubles cognitifs et les pathologies nerveuses associées à la MFM.

« On peut considérer la MFM soit comme une cause possible du syndrome de fatigue chronique, soit comme un nouveau critère d'exclusion des SFC idiopathiques à l'instar de la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et d'autres pathologies chroniques. »

La fatigue et les troubles cognitifs associés aux douleurs musculo-squelettiques forment un syndrome très proche dans sa structure du syndrome de fatigue chronique (SFC). En utilisant les critères internationaux de SFC [39], nous avons montré que sur 30 patients consécutifs non sélectionnés ayant une MFM prouvée par biopsie, 53 % répondait aux critères de SFC [35].

On peut donc considérer la MFM soit comme une cause possible de SFC, soit comme un nouveau critère d'exclusion du cadre des SFC idiopathiques, à l'instar de la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et d'autres pathologies chroniques.

Il est intéressant de noter, qu'une étude Sud-Africaine montre l'existence d'une élévation significative de l'aluminium circulant et une diminution du fer sérique chez des patients souffrant d'un SFC « idiopathique » comparés à des témoins appariés pour l'âge et le sexe; l'origine de la surcharge en aluminium chez les patients n'ayant pas été déterminée [40].

Dans une seconde approche, nous avons évalué les fonctions cognitives des patients.

Les altérations cognitives, à l'exception des formes les plus bruyantes, échappent habituellement à un examen clinique conventionnel. Nous avons donc eu recours à une batterie extensive de tests neuropsychologiques réalisés grâce à la plateforme de neuro-cognition de Créteil (Pr AC Bachoud-Levi) chez des patients consécutifs non sélectionnés comparés à des témoins atteints de polyarthrite rhumatoïde, utilisés comme témoins douloureux chroniques, appariés pour l'âge, le sexe, la douleur, la dépression et le niveau socio-culturel.

Tous les patients ayant une MFM présentaient des altérations neuropsychologiques, un test au moins confinant au seuil de démence dans 96 % (24/25) des cas. Les domaines les plus affectés étaient:

- la mémoire visuelle immédiate/différée et la mémoire verbale de court terme;
- les fonctions exécutives, incluant l'attention, la mémoire de travail, et l'organisation prospective;
- l'écoute dichotique.

Comparés aux témoins douloureux, les patients présentaient une formule d'altérations neuropsychologiques plus sévère et distincte, touchant la mémoire visuelle, la mémoire de travail et l'écoute dichotique, suggérant une atteinte organique cortico-souscorticale fronto-pariéto-thalamo-striatale avec altérations de la substance blanche [41]. Des altérations cognitives très similaires ont été décrites chez les travailleurs exposés à l'aluminium [41-45].

En plus des symptômes « habituels », 15 à 20 % des patients avec MFM présentent une maladie auto-immune dont la plus fréquente est une atteinte démyélinisante centrale de type sclérose en plaques (SEP) [14, 31] (tableau I).

Bien qu'on ne puisse pas exclure formellement une association fortuite, la possibilité d'avoir chez un même patient une MFM et une SEP donne un éclairage nouveau au débat sur les possibilités d'atteinte démyélinisante centrale associée à la vaccination anti-hépatite B [46, 47].

Il est admis que la SEP résulte de l'interaction de facteurs environnementaux indéterminés et de gènes de susceptibilité individuelle. Une étude récente a montré pour la première fois l'existence d'une excrétion urinaire d'aluminium importante au cours de la SEP, atteignant des niveaux similaires à ceux observés en cas d'intoxication aluminique [48] (Exley *et al.*, 2006). Les expositions à l'aluminium n'ont pas été déterminées chez ces patients.

Enfin, nous avions constaté il y a plusieurs années que le type et la structure des symptômes des patients ayant une MFM sont très proches de ceux d'un syndrome décrit chez de nombreux vétérans américains, canadiens et britanniques de la première guerre du Golfe [49]. Cette similitude était d'autant plus troublante que les études épidémiologiques sur le syndrome de la guerre du

Golfe faisaient émerger les vaccinations multiples réalisées au moment des opérations comme le seul facteur de risque très significatif associé à ce syndrome [50, 51].

Parmi les vaccins impliqués figuraient des vaccins aluminiques classiques, mais également des vaccins de guerre comme le vaccin anti-charbon (« anthrax vaccine »), vaccin aluminique administré en 6 injections et susceptible d'induire une myofasciite à macrophages [22].

« 15 à 20 % des patients avec MFM présentent une maladie auto-immune dont la plus fréquente est une atteinte démyélinisante centrale de type sclérose en plaques. »

L'hypothèse d'un lien causal direct entre l'hydroxyde d'aluminium des vaccins et le syndrome de la guerre du Golfe a été testée récemment chez la souris: des effets neurotoxiques cliniques et neuropathologiques nets ont été observés après injection i.m. de doses-équivalentes humaines d'hydroxyde d'aluminium rapportées au poids des animaux [52].

Hypothèses immunopathologiques et neurotoxiques

Nos hypothèses physiopathologiques actuelles prennent en compte à la fois les fonctions immunostimulantes de l'adjuvant et la neurotoxicité de l'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium stimule fortement le système immunitaire vers la voie Th2 [53] et pourrait ainsi faciliter l'induction de réactions auto-immunes [54, 55]. Une stimulation immunitaire persistante par défaut de désactivation a été proposée à l'origine des SFC [56, 57]. Il semble donc tout à fait plausible qu'une activation chronique à bas bruit du système immunitaire, entretenue par la persistance de l'adjuvant dans les cellules présentatrices d'antigènes, soit responsable d'un syndrome de fatigue chronique.

Une autre anomalie associée au SFC est une altération fonctionnelle des lymphocytes cytotoxiques [58]. Ceci peut être rapproché du volume significativement plus petit des lésions de MFM induites chez les rats de souche Lewis connus pour avoir des réponses Th1, c'est à dire cytotoxiques, très prédominantes [59]. Des interactions régulatrices entre les lymphocytes cytotoxiques et les macrophages commencent à être décrites [60]. Il est donc possible d'envisager que la persistance chronique des macrophages chargés d'aluminium chez les patients présentant une MFM reflète une faiblesse des fonctions de clearance des macrophages associée à une faiblesse des fonctions cytotoxiques, T et/ou NK, liées à une prédisposition constitutionnelle ou une sénescence physiologique du système immunitaire.

La MFM constitue un paradigme de pathologie causée par des nanoparticules non-labiles.

Bien que la neurotoxicité de l'aluminium soit bien établie, qu'elle résulte de l'induction classique d'un stress oxydatif par l'aluminium ou de multiple autres mécanismes [61], le lien possible entre l'accumulation focale de macrophages chargés de nanocristaux d'Al (OH)₃ de 120 nm et les manifestations systémiques et cérébrales des patients constitue le chaînon manquant de la physiopathologie de cette affection.

Certains agents pathogènes ainsi que les nanoparticules inertes sont capables de pénétrer et de se concentrer dans le cerveau, où ils sont susceptibles d'induire des pathologies neuro-dégénératives et toxiques.

Dans le cas des nanoparticules en suspension dans l'air atmosphérique, un transport rétrograde, de la périphérie vers le cerveau le long des axones, a été avancée pour expliquer la pénétration à partir de la muqueuse nasale [62].

Une autre voie d'entrée des nanoparticules dans le système nerveux central pourrait être le système monocytes/macrophages. En effet, au cours de l'infection par le VHC ou par le VIH [63], le renouvellement de la microglie (macrophages du cerveau) à partir des précurseurs circulants permet le passage des virions dans le tissu cérébral (phénomène du cheval de Troie).

Par analogie, notre hypothèse est que le système des monocytes/macrophages pourraient servir de vecteur aux nanoparticules d'aluminium, et permettre leur transport, selon des modalités à définir, du muscle injecté vers le cerveau, via les voies physiologiques de pénétration cérébrales des précurseurs, c'est-à-dire les plexus choroïdes, les espaces sous-arachnoïdiens, les espaces de Virchow-Robin, et les régions péri-capillaires du parenchyme cérébral [64].

« L'émergence de la MFM correspond à la généralisation de la voie intramusculaire pour les vaccinations au début des années 1990. »

Dans une étude préliminaire, nous avons transplanté des cellules de moelle osseuse fluorescentes à des souris sauvages irradiées. Des cellules fluorescentes issues des animaux donneurs ont été retrouvées dans le cerveau des animaux receveurs au niveau des espaces périvasculaires ainsi que dans le parenchyme. La présence de ces cellules de morphologie macrophagique ou microgliale confirme l'existence d'une translocation déjà rapportée des cellules d'origine médullaire vers le cerveau [65]. Afin de déterminer le destin des nanoparticules inertes injectées dans le muscle, nous avons coinjecté par voie i.m. à des souris un vaccin aluminique mélangé à des billes de latex fluorescentes de 500 nm qui permettent le repérage ultérieur des nanoparticules dans l'organisme. Quatre jours après l'injection, les billes apparaissent hors du muscle injecté, dans le fascia et dans les ganglions lymphatiques de drainage. Au 21e jour, elles sont retrouvées dans des macrophages de la rate et du foie, ce qui



Quand l'imprévisibilité des troubles oblige la proximité du canapé.

témoigne d'un passage dans la circulation générale. On observe également à cette date l'apparition des billes dans le cerveau. Dans tous les organes, les nanoparticules sont majoritairement détectées au sein de cellules exprimant des marqueurs de cellules macrophagiques. Au 6º mois, des billes sont toujours présentes dans le cerveau, au sein du parenchyme (substance grise périaqueduquale, régions juxta hippocampiques, thalamus). La sortie du muscle des nanoparticules d'aluminium et de latex semble simultanée.

En atteste la microanalyse ionique montrant la présence d'aluminium formant des spots d'allure granulaire dans la rate et dans le cerveau à J21 et 6 mois après l'injection intramusculaire (collaboration avec P. Moretto, Centre d'Etude Nucléaire de Bordeaux Gradignan, ligne PIXE).

« Le type et la structure des symptômes des patients ayant une MFM sont très proches de ceux d'un syndrome décrit chez de nombreux vétérans de la guerre du Golfe. »

Ces résultats préliminaires sont compatibles avec l'hypothèse de travail initiale. Ils pourraient, en outre, éclairer le mécanisme du priming des lymphocytes B de la rate par des monocytes/macrophages, observé chez la souris après une injection périphérique d'Al (OH)₃, susceptible de favoriser des réactions auto-immunes indésirables [55].

La diffusion systémique des nanoparticules d'aluminium à partir du site d'injection musculaire et leur possible translocation physique vers le cerveau constituent un élément nouveau dans la longue histoire de la neurotoxicité de l'aluminium (revue extensive dans [61]). Elles ouvrent une nouvelle voie pour le décryptage de

la physiopathologie des perturbations neurologiques associés à la MFM et des syndromes apparentés.

Les hypothèses immunologiques et neurotoxiques semblent complémentaires.

Une prédisposition individuelle à éliminer lentement l'aluminium [66] peut favoriser d'une part une immuno-stimulation chronique, avec comme corollaire un risque accru de réactions auto-immunes et un épuisement immunitaire progressif, et d'autre part favoriser une accumulation progressive dans l'organisme d'aluminium, sous forme partiellement nanoparticulaire, pouvant dépasser le seuil de neurotoxicité.

Nous avons déjà observé une imprégnation anormale en aluminium associée à la MFM chez un patient chez lequel la charge en aluminium a pu être évaluée grâce à un protocole standardisé d'aluminurie provoquée par cure d'eau riche en silice [48].

Des troubles complexes du métabolisme du fer sont d'ailleurs fréquemment observés chez les patients porteurs de MFM. Ils pourraient à la fois constituer un élément favorisant possible de l'intoxication aluminique [40], résulter d'une intoxication cellulaire en aluminium interférant avec le métabolisme martial, et, plus banalement, refléter le syndrome inflammatoire chronique à bas bruit fréquemment associé à la MFM.

Conclusion

La persistance pendant de nombreuses années de l'hydroxyde d'aluminium dans des cellules immunitaires est une donnée inattendue et *a priori* non souhaitable. La translocation de nanoparticules du muscle injecté vers la rate et le système nerveux central en est une autre. Une recherche proactive sur la biodisponibilité et les effets indésirables à long terme induits par ce composant immunologiquement actif et potentiellement neurotoxique paraît indispensable.



Quand l'aternance de rémissions et d'épuisements rythme la vie.

28

La portée des résultats obtenus pourrait excéder le seul cadre de la sécurité des adjuvants vaccinaux, et déboucher sur un champ de connaissance plus large concernant la sécurité de l'administration de nanomatériaux bioactifs non-labiles chez l'homme.

RÉFÉRENCES

- [1] Alonzo-Ruiz A, Zas-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, Rocamora-Ripoll A, Beltran-Guttierrez D. Toxic-oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. Semin Arthritis Rheum 1986;15:200-12.
- [2] Kaufman LD, Seidman RJ, Gruber BL. L-tryptophanassociated eosinophilic perimyositis, neuritis and fasciitis: a clinicopathologic and laboratory study of 25 patients. Medicine 1990;69: 187-99.
- [3] Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med 1990;322:1098-105.
- [4] Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, et al. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. Ann Neurol 1991;29:606-14.
- [5] De Pinieux G, Chariot P, Ammi-Saïd M, et al. Lipid-lowering drugs and mitochondrial function: effects of HMG-CoA reductase inhibitors on serum ubiquinone and blood lactate/pyruvate ratio. Br J Clin Pharmacol 1996;42:333-7.
- [6] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet 1998;352:347-52.
- [7] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide in muscle. Brain 2001;124:1821-31.
- [8] Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23:699-712.
- [9] Naschitz JE, Boss JH, Misselevich I, Yeshurun D, Rosner I. The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathologic features. Medicine 1996;75:6-16.
- [10] Bassez G, Authier FJ, Lechapt-Zalcman E, et al. Inflammatory myopathy with abundant macrophages (IMAM): a condition distinct from macrophagic myofasciitis, sharing similarities with cytophagic histiocytic panniculitis. J Neuropathol Exp Neurol 2003;62:464-74.
- [11] Cabello A, Ruiz-Falco ML, Garcia-Pena JJ, et al. Macrophagic myofasciitis: a new case of non-French origin [abstract]. Neuropathol Appl Neurobiol 1999;25:S44.
- [12] Navarro C, Rodriguez D, Willisch A, et al. Macrophagic myofascitis: a report of a new Spanish case [abstract]. Neuropathol Appl Neurobiol 1999;25:S81.
- [13] Lacson AG, D'Cruz CA, Gilbert-Barness E, Sharer L, Jacinto S, Cuenca R. Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. Pediatr Dev Pathol 2002;5:151-8.
- [14] Simpson DA. Systemic histiocytosis presenting as macrophagic myofasciitis. J Clin Neuromusc Dis 2002;4:19-22.
- [15] Fischer D, Reimann J, Schroder R. Macrophagic

- myofasciitis: inflammatory, vaccination-associated muscular disease. Dtsch Med Wochenschr 31;128:2003;2305-8.
- [16] Di Munzio A, Capasso M, Verrotti A, Trotta D, Lupo S, Pappalepore N, et al. Macrophagic myofasciitis: an infantile Italian case. Neuromuscul Disord 2004,14:175-7.
- [17] Bornemann A, Bohl J, Schneider HM, Goebel HH, Schmidt PF, Gherardi RK. 62-year-old female with progressive muscular weakness. Brain Pathol 2004;14:109-10.
- [18] Nevo Y, Kutai M, Jossiphov A, et al. Childhood macrophagic myofasciitis-consanguinity and clinicopathological features. Neuromuscul Disord 2004;14:246-52.
- [19] Park JH, Na KS, Park JH, Park YW, Paik SS, Yoo DH. Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. Scand J Rheumatol 2005;34:65-7.
- [20] Shindge M, Hughes J, Boadle R, Wills EJ, Pamphlett R. Macrophagic myofasciitis associated with vaccine-derived aluminium. Med J Aust 2005;183:145-6.
- [21] Ryan AM, Bermingham N, Harrington HJ, Keohane C. Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. Neuromuscul Disord 2006;16:867-9.
- [22] Theeler BJ, Simper NB, Ney JP. Polyglandular autoimmunity with macrophagic myofasciitis. Clin Rheumatol jan 2008 [Epub ahead of print].
- [23] Misbah SA, Ozols B, Franks A, Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. Q J Med 1997;90:765-72.
- [24] Helliwell TR, Appleton RE, Mapstone NC, Davidson J, Walsh KP. Dermatomyositis and Whipple's disease. Neuromusc Disord 2000;10:46-51.
- [25] Chérin P, Gherardi RK, Pennaforte JL. Macrophagic myofasciitis: improvement with antibiotic therapy. J Rheumatol 1999;26:2286-7.
- [26] Shirodkar S, Hutchinson RL, Perry DL, White JL, Hem SL. Aluminum compounds used as adjuvants in vaccines. Pharm Res 1990;7:1282-8.
- [27] Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace UJ. The antigenic value of toxoid precipitated by potassium alum. J Pathol Bacteriol 1926;29:31-40.
- [28] Product insert for anthrax vaccine. http://www.dallasnw.quik.com/cyberella/Anthrax/ Product.html. Accès 2001.
- [29] Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. Vaccine 2003;22:64-9.
- [30] WHO Vaccine Safety Advisory Committee. Macrophagic myofasciitis and aluminum-containing vaccines. Wkly Epidemiol Rec 1999;74:338-40.
- [31] Authier FJ, Chérin P, Creange A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. Brain 2001;124:974-83.
- [32] Institut de Veille Sanitaire. Myofasciite à macrophages: rapport d'investigation exploratoire 2001: http://www.invs.sante.fr. Accès 2001.
- [33] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification

- of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990;33:160-72.
- [34] Chérin P, Authier FJ, Gherardi RK, et al. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. Arthritis Rheum 2000;43:1520-6.
- [35] Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Macrophagic myofasciitis as a cause of chronic fatigue syndrome. Arthritis Rheum 2003;48:569-70.
- [36] Vaccine adverse reaction searchable database: http://www.fedbuzz.com/vaccine/vac.html. Accès 2001.
- [37] McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. Am J Med 1992;92:254-6.
- [38] Report on the working group on the possible relationship between hepatitis B vaccination and the chronic fatigue syndrome. Can Med Assoc J 1993;149:314-6.
- [39] Reid S, Chalder T, Cleare A. Extracts from "Clinical Evidence": chronic fatigue syndrome. BMJ 2000;320:292-6.
- [40] Van Rensburg SJ, Potocnik FCV, Kiss T, et al. Serum concentrations of some metals and steroids in patients with chronic fatigue syndrome with reference to neurological and cognitive abnormalities Brain Res Bull 2001;55:319-25.
- [41] Couette M, Boisse M, Gherardi R, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Macrophagic myofasciitis-associated cognitive dysfunction (abstract). Neuromuscular Disorders 2007;17:846.
- [42] Akila R, Stollery BT, Riihimaki V. Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminum. Occup Environ Med 1999;56:632-9.
- [43] Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, et al. Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. NeuroToxicol 2002:23:761-74.
- [44] Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effect of exposure of miners to aluminium powder. Lancet 1990;336:1162-5.
- [45] White DM, Longstreth WT, Rosenstock L, Claypoole KH, Brodkin CA, Townes BD. Neurologic syndrome in 25 workers from an aluminum smelting plant. Arch Intern Med 1992;152:1443-8.
- [46] Tourbah A, Liblau R, Lyon-Caen O, Bougniot C, Iba-Zizen MT, Cabanis EA. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? Neurology 1999:53: 396-401.
- [47] Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. Neurology 2004;63:838-42.
- [48] Exley C, Mamutse G, Korchazhkina O et al. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2006; 12:533-40.
- [49] Gherardi RK. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. Rev Neurol (Paris) 2003;159:162-4.
- [50] Hotopf M, David A, Hull L, Khalida I, Unwin C, Wessely S. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of

- the Gulf war: cross sectional study. BMJ 2000;320:1363-7.
- [51] Cherry N, Creed F, Sliman A et al. Health and exposures of United Kingdom Gulf war veterans. Part II: The relation of health to exposure. Occup Environ Med 2001;58:299-306.
- [52] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf war illness induces motor neuron death in mice. NeuroMol Med 2007;9:83-100.
- [53] Del Giudice G, Podda A, Rappuoli R. What are the limits of adjuvanticity? Vaccine 2002; 20:S38-S41.
- [54] Fournie GJ, Mas M, Cautain B et al. Induction of autoimmunity through bystander effects: lessons from immunological disorders induced by heavy metals. J Autoimmun 2001;16:319-26.
- [55] Jordan MB, Mills DM, Kappler J, Marrack P, Cambier JC. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. Science 2004;304:1808-10.
- [56] Landay A, Jessop C, Lenette E, Levy J. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. Lancet 1991;338:707-12.
- [57] Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely SC, Peakman M. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. Clin Exp Immunol 2004;135:294-302.
- [58] Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA. Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. Clin Exp Immunol. 2005;142:505-11.
- [59] Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, et al. AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. Neuromuscul Disord 2006;16:347-52.
- [60] Nedvetzki S, Sowinski S, Eagle RA et al. Reciprocal regulation of human natural killer cells and macrophages associated with distinct immune synapses. Blood 2007:109:3776-85.
- [61] Goncalves PP, Silva VS. Does neurotransmission impairment accompany aluminium neurotoxicity? J Inorg Biochem 2007;101:1291-338.
- [62] Peters A, Veronesi B, Calderon-Garciduenas L et al. Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. Part Fibre Toxicol 2006;8:3-13.
- [63] Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion AIDS 2005;19:S140-4.
- [64] Aloisi F, Ria F, Adorni L. Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. Immunol Today 2000;21:143-7.
- [65] Unger ER, Sung JH, Manivel JC, Chenggis ML, Blazar BR, Krivit W. Male donor-derived cells in the brains of female sex-mismatched bone marrow transplant recipients: a Ychromosome specific in situ hybridization study. J Neuropathol Exp Neurol 1993;52:460-70.
- [66] Talbot RJ, Newton D, Priest ND, Austin JG, Day JP.
 Intersubject variability in the metabolism of aluminum
 following intravenous injection as citrate. Hum Exp Toxicol
 1995;14:595-9. ■

La Myofasciite à Macrophages

Une nouvelle entité clinique?

PATRICK CHÉRIN

Si la biopsie est le seul élément pathognomonique, les examens cliniques et biologiques permettent de distinguer objectivement la myofasciite à macrophages de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique idiopathique. Alors qu'attend-t-on pour enseigner cette nouvelle entité pathologique ?

MOTS CLÉS

Aluminium
Kinésithérapie
Muscle
Myofasciite à macrophages
Syndrome de fatigue chronique
Vaccin

En 1996, le Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) rapportait les observations de patients souffrant d'une nouvelle entité à tropisme fascio-musculaire, dont l'aspect histologique n'avait jamais été rencontré jusqu'à présent, et dénommée myofasciite à macrophages (MFM). Depuis son apparition en 1993 (premier cas observé à Bordeaux), cette nouvelle affection a été enregistrée avec une incidence croissante dans les principaux centres de myopathologie français [1, 2]. En décembre 2007, plus de 900 observations de myofasciite à macrophages ont été colligées.

Description clinique

L'âge des patients au moment du diagnostic est variable, mais la MFM touche dans la grande majorité des cas des sujets adultes (âge moyen: 40 ans) [1, 2]. De nombreuses observations ont été rapportées dans la littérature internationale, chez des jeunes enfants ou des adolescents [3-6]. Le sex ratio ne montre pas de prépondérance significative d'un sexe.

Le tableau clinique associe typiquement arthromyalgies à prédominance périphérique et asthénie chronique.

Les arthromyalgies chroniques, d'intensité variable (modérées à sévères) constituent la principale manifestation, révélant la maladie dans 85 à 95 % des cas. Les arthromalgies sont d'abord localisées à un membre ou aux membres inférieurs dans 80 % des cas. Les algies prédominent aux membres, notamment membres inférieurs, parfois aggravées à l'effort. Les douleurs axiales et les lombalgies sont rares, notées chez moins de 20 % des patients. L'examen clinique retrouve la notion de fatigabilité musculaire mais sans déficit moteur net. On observe chez seulement 20 % des MFM, les points douloureux caractéristiques de fibromyalgie permettant cliniquement de distinguer la MFM de la fibromyalgie primitive.

Une asthénie intense, chronique, avec fatigabilité musculaire au moindre effort, sans autre étiologie retrouvée, est notée dans 90 % des cas. Cette asthénie chronique évolue par phases, sans facteur aggravant ou déclenchant notable et se caractérise par un épuisement très rapide à l'effort modéré. L'intensité des douleurs associées et les anomalies histologiques musculaires permettent de le distinguer du syndrome de fatigue chronique idiopathique.

« Certaines anomalies aux examens complémentaires permettent de conforter l'origine organique de la MFM et de la différencier de la fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique idiopathique. »

La troisième manifestation clinique très fréquemment observée est l'existence de troubles du sommeil [7, 8] là aussi distinctifs des anomalies observées dans la fibromyalgie ou dans le syndrome de fatigue chronique idiopathique. Une plainte du sommeil est notée chez 77 % des patients avec une somnolence diurne dans 40 % des cas à l'échelle d'Epworth. A l'enregistrement polysomnographique nocturne, les principaux troubles

du sommeil observés sont des myoclonies nocturnes

Service de Médecine Interne I, CHU Pitié-Salpétrière 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

E-mail: patrick.cherin@psl.aphp.fr

Article commandé le : 18/09/2007

Article reçu le: 21/03/2008

Article relu le:

1er relecteur: 27/03/2008 2e relecteur: 29/03/2008 3e relecteur: 01/04/2008 Article accepté le: 02/04/2008

(mouvements stéréotypés rythmiques des membres inférieurs de 0,5 à 5 secondes, toutes les 20 à 40 secondes, notées dans 40 % des cas et un syndrome des jambes sans repos, notées chez 50 % des cas. Une carence martiale était fréquemment retrouvée. La recherche d'une autre étiologie à ces anomalies du sommeil (diabète, neuropathie, insuffisance rénale, etc.) était négative. La survenue de myoclonies nocturnes pendant les stades III et IV du sommeil est responsable d'une désorganisation de l'architecture et d'une fragmentation du sommeil et donc d'un sommeil de qualité insuffisante pouvant participer à l'asthénie sévère ressentie. Il s'y associe très fréquemment des troubles cognitifs portant notamment sur la mémoire de travail, la concentration [9], indépendamment de l'existence de troubles anxieux ou thymiques aux bilans cognitifs réalisés [9]. Enfin, l'association à une affection démyélinisante du système nerveux central a été rapportée [10].

« L'aluminium constitue le seul métal non physiologiquement présent dans l'organisme à la naissance. »

Les examens complémentaires

Les examens complémentaires simples sont fréquemment contributifs. Une augmentation des enzymes musculaires (CPK) est observée dans 30 % des cas dans les différentes publications parues. Un syndrome inflammatoire est inconstant (moins de 30 % des patients). Les différentes sérologies ne montrent pas d'affection évolutive. La recherche de différents auto-anticorps montre la présence de stigmates d'auto-immunité chez 15 à 35 % des patients, notamment à type de facteurs anti-nucléaires, anticorps anti-phospholipides, anticorps anti-thyroïdiens généralement à

des taux modérés. L'électromyogramme est de type myopathique chez 20 % des patients.

Ces anomalies biologiques ont été confirmées par l'enquête cas-contrôle de l'Afssaps (rapport complet d'octobre 2003) [11], comparant 26 patients avec MFM à 96 sujets contrôles, dont 30 % (29 patients) avait une myopathie génétique ou auto-immune confirmée. Selon les résultats de l'enquête de l'Afssaps: 10 des 26 patients MFM (38,5 %) avaient un syndrome inflammatoire persistant versus 7 (7,3 %) des patients contrôles (p < 0.02). 23,1 % des MFM (6/26) avaient une rhabdomyolyse chronique avec des CPK significativement élevées versus 31 % des patients contrôles comportant un tiers de myopathie (NS) [11]. 23 % des MFM avaient des facteurs anti-nucléaires positifs > 1/160e versus 9,4 % des patients contrôles comportant des myopathies auto-immunes (à comparer aux moins de 5 % de la population générale) (p < 0,05). Enfin, l'électromyogramme était de type myogène chez 25 % des MFM, comparable (28,1 %) à la population contrôle (dont 30 % de myopathies) [11]. L'importance de ces anomalies aux examens complémentaires, qui ont été négligées lors de la conclusion de ce rapport, permettent de conforter l'origine organique de la MFM et de la différencier de la fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique idiopathique, qui, par définition, ont des examens complémentaires normaux.

La résonance magnétique nucléaire musculaire de la ceinture scapulaire, réalisée très à distance de tout geste traumatique local (EMG, biopsie, injection, etc.), montre chez certains patients, un hypersignal en séquences fat-sat, STIR ou Gadolinium, témoignant de phénomènes inflammatoires locaux persistants (figures 1 et 2). La scintigraphie au Gallium 67 peut montrer une fixation homogène des muscles proximaux et distaux des membres, notamment inférieurs, dans la MFM [12]. Ces fixations ne sont en règle pas observées dans la fibromyalgie [12]. Cependant la difficulté d'interprétation de cette scintigraphie limite son indication.

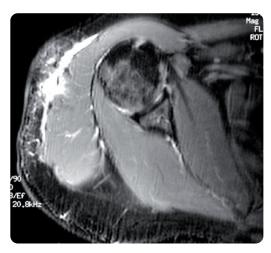


Figure 1. Hypersignal localisé du muscle deltoïde en séquence STIR chez un patient atteint de MFM.



Figure 2. Femme de 52 ans, MFM, IRM deltoïde, 5 ans après vaccination.

La biopsie musculaire, réalisée de façon chirurgicale afin de prélever et d'examiner les fasciæ, doit être pratiquée au niveau du deltoïde non dominant. Le prélèvement est divisé en 3 portions: un fragment immédiatement congelé, un fragment fixé en paraffine et époxy, et un prélèvement destiné à l'histologie standard, doit être lu et interprété par un anatomo-pathologiste connaissant bien la pathologie musculaire.

Cette biopsie musculaire permet de mettre en évidence un tableau histologique parfaitement stéréotypé [1]: infiltration épi, péri et endomysiale par des macrophages cohésifs CD68+, non-épithélioïdes, à large cytoplasme finement granuleux, PAS+, exprimant le MHC de classe II, associés à une souffrance myocytaire minime. Les marqueurs des cellules de la lignée Langherhansienne (CD1a-, S100-) sont négatifs. Un très discret infiltrat lymphocytaire ou la présence de quelques lymphocytes isolés est rarement observé, essentiellement de type T CD8+. Il n'y a pas de cellules T CD4+, de cellules B CD20 ou plasmocytaires. L'infiltration s'étend de façon centripète à partir des fascia vers le muscle sousjacent, de façon focale ou multifocale. Il n'y a pas de nécrose, de régénération, d'atrophie périfasciculaire, de cellules épithélioïdes, 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. Les myocytes n'expriment pas le complexe majeur d'histocompatibilité de type I, et il n'y a pas de dépôts de complexe d'attaque membranaire.

La microscopie électronique montre dans les macrophages infiltrant le tissu musculaire, des amas intracytoplasmiques, constitués de fines structures osmiophiles spiculées diversement orientées, souvent entourées d'une membrane, ressemblant à des cristaux d'apatite, mais les colorations pour le calcium (Von Kossa) et l'apatite (rouge d'alizarine S) sont négatives. Il n'y a pas de structure bactérienne ou virale identifiable. L'analyse de ces microcristaux, réalisée désormais de façon non systématique (par micro-analyse X, micro-analyse ionique ou spectrométrie d'absorption atomique) montre qu'ils sont constitués uniquement d'aluminium.

Enfin, il faut noter que les dosages sériques et urinaires d'aluminium sont normaux, ayant permis d'écarter une intoxication générale chez ces patients.

La MFM: une nouvelle entité ou un paradigme à la française?

Chez les patients ayant une myofasciite à macrophages, les lésions immuno-inflammatoires et l'aluminium sont encore présents, jusqu'à 10 ans après la vaccination et retrouvés par la biopsie musculaire [13] (données personnelles).

Ces résultats, et la persistance d'infiltrats inflammatoires et macrophagiques des années après une injection aluminique n'est pas observée chez des sujets vaccinés indemnes de toute symptomatologie musculaire myalgique et bénéficiant d'une biopsie musculaire pour diverses autres raisons. Les anomalies histologiques objectivées chez les patients MFM pourraient témoigner d'anomalie de clearance de l'aluminium injecté dans leur muscle, à l'origine d'une réaction immuno-allergique du fait de sa persistance.

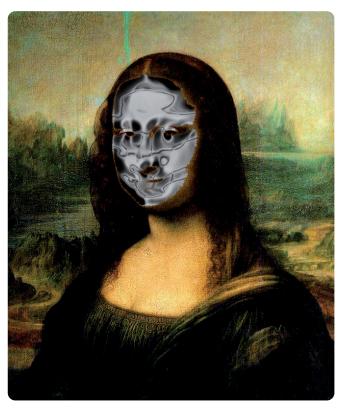
Les réactions immuno-allergiques de l'aluminium en injection sous-cutanée ont été régulièrement rapportées. L'aluminium constitue le seul métal non physiologiquement présent dans l'organisme à la naissance. L'aluminium (Al) est extrêmement répandu dans l'environnement, principalement sous forme oxydée. La répartition entre les différentes formes d'aluminium et leur solubilité dépendent de nombreux paramètres comme le pH, la température, la teneur en carbone organique et de nombreux ligands. L'aluminium est ubiquitaire dans l'organisme et provient principalement des aliments. Son rôle est inconnu : il ne s'agit pas d'un oligo-élément indispensable à l'organisme.

« Des travaux conséquents provenant d'organismes fiables et indépendants sont nécessaires afin de mieux comprendre la « vie » précise de l'aluminium injecté chez un être vivant, son rôle, ses actions bénéfiques et éventuellement délétères.. »

Depuis les premières publications sur la MFM, plus de 50 publications internationales ont traité de cette pathologie, dont la majorité provient désormais d'autres pays que la France, témoignant de l'intérêt scientifique de cette pathologie malgré sa rareté. La plupart de ces publications internationales souligne également le lien entre la myofasciite à macrophages et les vaccins aluminiques reçus par ces patients publiés.

À l'opposé, 2 publications nationales, ont discuté le lien de causalité entre myofasciite à macrophages et vaccin aluminique [14, 15]. Ces 2 publications ne sont pas des études ou des enquêtes épidémiologiques, mais reflètent de simples opinions de la part de non spécialistes des pathologies musculaires. Aucune étude scientifique à ce jour n'a été réalisée infirmant la notion de souffrance musculaire chez ces patients, ni même la notion de causalité avec l'adjuvant vaccinal aluminique.

Cependant le vif débat né des premières publications rapportant le lien de causalité possible entre vaccin aluminique et MFM [16] justifie, plus que de simples combats d'idées, la réalisation d'études scientifiques et épidémiologiques sérieuses sur cette entité et ses facteurs étiologiques. Pour les mêmes raisons, des travaux conséquents provenant d'organismes fiables et indépendants sont nécessaires afin de mieux comprendre la



Quand l'aluminium défigure la vie.

« vie » précise de l'aluminium injecté chez un être vivant, son rôle, ses actions bénéfiques et éventuellement délétères, finalement très peu étudiés jusqu'à présent. Ceci permettra de lever certains doutes et craintes concernant les vaccins aluminiques; d'accepter éventuellement que ceux ci, comme tout médicament, puissent posséder quelques effets secondaires ne remettant pas en cause leurs bénéfices indéniables; et de relancer si besoin des campagnes de vaccinations actuellement mal acceptées par la population générale, afin de protéger les sujets à risque de maladies parfois gravissimes.

Conclusion

Au total, la MFM constitue une affection de traduction clinique non spécifique. Cependant, certaines caractéristiques cliniques permettent aisément de la distinguer d'une fibromyalgie ou d'un syndrome de fatigue chronique idiopathique. Les examens complémentaires simples, fréquemment perturbés, permettent également d'éliminer ces diagnostics différentiels et de demander une biopsie musculaire, seul examen permettant de confirmer avec certitude la MFM.

RÉFÉRENCES

[1] Gherardi R, Coquet M, Chérin P, Authier JF, Laforet P, Belec L et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Lancet 1998;352:347-52.

- [2] Chérin P. Macrophagic myofasciitis in a differential diagnosis of inflammatory myopathies. European Congress of Rheumatology (EULAR) 2005, Vienna, Austria.
- [3] Gruis KL, Teener JW, Blaivas M. Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. Clin Neuropathol 2006;25:172-9.
- [4] Lacson AG, D'Cruz CA, Gilbert-Barness E, Sharer L, Jacinto S, Cuenca R. Aluminum phagocytosis in quadriceps muscle following vaccination in children: relationship to macrophagic myofasciitis. Pediatr Dev Pathol 2002;5:151-8.
- [5] Di Muzio A, Capasso M, Verrotti A, Trotta D, Lupo S, Pappalepore N et al. Macrophagic myofasciitis: an infantile Italian case. Neuromuscul Disord 2004;14:175-7.
- [6] Kalil RK, Monteiro A Jr, Lima MI, Silveira EB, Foltran FS, Martins CE et al. Macrophagic myofasciitis in childhood: the role of scanning electron microscopy/energy-dispersive spectroscopy for diagnosis. Ultrastruct Pathol 2007;31:45-50.
- [7] Chérin P, Konofal E, Teixeira A, Chantalat-Auger C, Arnulf I, Merino-Andreu M et al. Sleep disorders in macrophagic myofasciitis. IVrd EFIM Congress, September 2003, Berlin, Germany.
- [8] Chérin P, Konofal E, Teixeira A, Chantalat-Auger C, Arnulf I, Merino-Andreu M et al. Troubles du Sommeil au cours de la myofasciite à macrophages. Journées de Neurologie de Langue Française. Strasbourg, avril 2004.
- [9] Chérin P, de Jaeger C, Teixeira A, Chantalat-Auger C, et le GERMMAD. Neurocognitive involvement in macrophagic myofasciitis: a prospective study. 67th meeting of the American College of Rheumatology, October 2003, Orlando, USA (Arthritis Rheum. 2003, Suppl).
- [10] Authier JF, Chérin 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.
- [11] Étude épidémiologique exploratoire de la Myofasciite a Macrophages : Rapport d'étude, AFSSAPS, Annie Fournier, Département de Pharmacologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Octobre 2003, http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/myofasci/etude.pdf.
- [12] Chérin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforet P, Eymard B et al. Gallium-67 scintigraphy in Macrophagic myofasciitis. Arthritis & Rheumatism 2000;43:1520-6.
- [13] Ryan AM, Bermingham N, Harrington HJ, Keohane C. Atypical presentation of macrophagic myofasciitis 10 years post vaccination. Neuromuscul Disord 2006;16:867-9.
- [14] Papo T. Macrophagic myofasciitis: a new disease's paradigm? Rev Med Interne 2005;26:175-8.
- [15] Siegrist CA. Vaccine adjuvants and macrophagic myofasciitis. Arch Pediatr 2005;12:96-101.
- [16] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Belec L, Moretto Ph, Dreyfus PA et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain 2001;124:1821-31.

34

Le médecin généraliste et la MFM

Une gestion difficile

EMMANUEL FANGET

Méconnue, la myofasciite à macrophages confronte le médecin généraliste à un tableau clinique énigmatique et insaisissable. Au désarroi du patient s'ajoute l'embarras du professionnel qui ne sait ni identifier ni soigner cette nouvelle symptomatologie. Aux errances et perplexités médicales, s'ajoutent les tracasseries administratives.

MOTS CLÉS

Aluminium

Détresse psychologique Difficultés administratives

Difficultés diagnostique et thérapeutique

Handicap fonctionnel important

Kinésithérapie

Médecin généraliste

Considérant, d'une part l'amoindrissement physique de

Myofasciite à Macrophages

Vaccin

M a première approche de cette maladie date du début de 2001.

Une patiente de 39 ans, vaccinée en 1995, présentait depuis un état de fatigue physique associé à des douleurs musculaires diffuses, rendant son activité professionnelle (bibliothécaire) de plus en plus difficile. Depuis six ans, elle suivait un parcours « erratique », oscillant entre médecine traditionnelle et médecines parallèles, sans aucun résultats, ni diagnostique, ni thérapeutique.

« Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques évoquées plus haut se sont toujours répétées pour les patients atteints de myofasciite à macrophages. »

Lors du premier contact, on notait déjà un état d'épuisement, plus lié sans doute au manque de considération du corps médical vis-à-vis de ses doléances qu'à la pathologie en elle-même; on lui avait souvent parlé de problèmes psychosomatiques... cette femme jeune, son incapacité à poursuivre une activité professionnelle qui lui plaisait (et, par extension, une vie familiale normale), et d'autre part sa souffrance psychologique nous amena à reprendre des investigations qui aboutirent en quelques mois au diagnostic de myofasciite à macrophages (MFM). Cet exemple emblématique d'une catégorie de malades « authentiques et mésestimés » (heureusement très marginale) illustre, tant pour celui qui souffre que pour le médecin qui décide de les prendre en charge, les grandes difficultés qui, de bout en bout, vont ponctuer la relation médecin-malade.

Tout d'abord l'état psychologique du malade constitue déjà un élément péjoratif en soi. Usé psychologiquement par un parcours médical déjà long et souvent stérile, le patient finit lui-même par douter de la réalité somatique de ses troubles, hésitant à accepter les examens complémentaires.

« L'annonce du diagnostic entraîne souvent chez le malade un certain soulagement moral. »

De plus, ces derniers, souvent invasifs, imposent de longs déplacements aux malades, situés loin des centres médicaux référents. A quoi s'ajoute parfois la répétition de ces investigations en raison de difficultés techniques liées aux gestes biopsiques en unités spécialisées. Paradoxalement, l'annonce du diagnostic entraîne souvent chez le malade un certain soulagement moral: il n'est pas « un malade imaginaire ».

Puis vient l'approche thérapeutique, antalgique notamment. Elle est avant tout très empirique. Aucune spécialité ne semble apporter d'avantage décisif sur la dou-

Médecin Généraliste 19, route de Montmorin 63160 Billom

E-mail: efanget@netcourrier.com

Article commandé le: 17/12/2007 Article reçu le: 21/03/2008

Article relu le:

ler relecteur: 27/03/2008 2e relecteur: 29/03/2008 3e relecteur: 01/04/2008 Article accepté le: 02/04/2008



Peine à perpétuité.

leur. Par contre, ces traitements s'accompagnent assez souvent d'effets indésirables - notamment sédatifs - chez des patients déjà très asthéniques.

A l'inverse, le bénéfice des antidépresseurs (de même que l'utilisation fréquente des hypnotiques) est appré-

ciable, d'usage quasi-systématique chez des patients usés moralement. La kinésithérapie fait partie intégrante de la prise en charge du malade, notamment les techniques fasciathérapiques. Notons enfin le bénéfice des cures thermales, mais dont l'effet demeure relatif et transitoire.

« Ces patients évoluent au sein d'une certaine vacuité médicale et juridique, « incarcérés » par une maladie complexe, incurable en l'état actuel, et très handicapante au quotidien. »

Depuis 2001, j'ai été amené à prendre en charge plusieurs patients (hommes et femmes) atteints de MFM; les difficultés diagnostiques et thérapeutiques évoquées plus haut se sont toujours répétées. De surcroît des problèmes d'ordre administratif sont venus alourdir un tableau général déjà peu engageant. Nombre de patients, reconnus accidentés du travail, ont finalement été consolidés avec une ITT... nulle! Pour d'autres, il s'agissait de séquelles de maladie non indemnisable, ou enfin de patients reconnus initialement en Affection de Longue Durée, non reconduits à l'échéance des droits, le tableau clinique n'ayant pourtant pas varié dans l'intervalle.

A des malades souvent privés de travail depuis plusieurs années venait s'ajouter une précarité matérielle.

Pivot du système de soins français, le médecin généraliste peine au quotidien dans la gestion des malades atteints de MFM, souvent en détresse morale et physique, voire matérielle. Ces patients évoluent au sein d'une certaine vacuité médicale et juridique, « incarcérés » par une maladie complexe, encore obscure dans son déterminisme, incurable en l'état actuel, et très handicapante au quotidien.

Pour combien de temps encore?

36 Kinésithérapie

Prise en charge de la douleur au cours de la Myofasciite à Macrophages

LUDOVIC DOUAY(1), ÉRIC SERRA (2)

Les myalgies et arthralgies, chroniques et fluctuantes, empoisonnent la vie du patient. Elles sont souvent rebelles aux thérapeutiques usuelles. L'association de la kinésithérapie aux traitements pharmacologiques favorise une meilleure antalgie.

MOTS CLÉS

Aluminium
Douleur
Kinésithérapie
Myofasciite à macrophages
Syndrome de fatigue chronique
Traitements médicamenteux et non
médicamenteux
Vaccin

hez le patient atteint de myofasciite à macrophages, la douleur chronique et rebelle représente le symptôme majeur. Il est maintenant bien admis que ces douleurs au long cours, à l'opposé des douleurs aiguës, ne possèdent aucune utilité d'alerte ou de protection des sujets, mais représentent chez eux, une véritable entité pathologique, envahissant leur quotidien : une douleur-maladie, un syndrome douloureux chronique. La douleur, phénomène pluridimensionnel, s'exprime dans l'ensemble des composantes de la vie professionnelle, sociale, familiale, récréative et psychologique.

Clinique

Les douleurs communément décrites au cours de la MFM sont tout d'abord des myalgies, d'intensités variables, fréquentes (81 à 91 % des cas) [1-4], touchant préférentiellement les membres et plus particulière-

ment les membres inférieurs, souvent de façon bilatérale (quadriceps fémoraux, triceps suraux et péroniers). Les membres supérieurs peuvent aussi être douloureux (biceps, triceps), ainsi que les muscles du dos et du cou. Ces myalgies, souvent aggravées par l'effort, s'accompagnent d'une fatigabilité et d'une diminution de la force musculaire (45 % des cas) [1, 2]. Ces myalgies sont décrites à type de crampes, de sensations de contractures, de courbatures, d'enraidissement. Les douleurs sont reproductibles à la palpation des masses musculaires.

Des douleurs articulaires sont retrouvées dans 57 à 68 % des cas [1-4], touchant les grosses articulations périphériques, mais aussi les articulations des mains et des pieds. Il s'agit d'arthralgies inflammatoires ou mixtes. La migration des localisations, d'un jour à l'autre, voire au cours d'une même journée, est une caractéristique importante de ces douleurs articulaires et musculaires.



Quand l'épuisement accable chaque instant (photographie : Catherine Leconte).

Adresse de correspondance:

Douay Ludovic, CHU d'Amiens, Place Victor Pauchet

80054 Amiens Cedex.

E-mail: Douay.Ludovic@chu-amiens.fr

Iconographie: Douayfigure: Séance de TENS.

Article commandé le : 19/12/2007

Article reçu le: 30/01/2008

Article relu le:

1er relecteur: 03/03/2008 2e relecteur: 27/03/2008 3e relecteur: 01/04/2008 Article accepté le: 02/04/2008

⁽¹⁾ Praticien hospitalier, Consultation Douleur, CHU Amiens, Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cédex.

⁽²⁾ Praticien hospitalier, Consultation Douleur, CHU Amiens, Place Victor Pauchet 80054 Amiens Cédex.

Certains patients décrivent des douleurs généralisées, diffuses, soit d'emblée, soit au cours de l'évolution de la pathologie.

Fréquemment, une asthénie est associée à ces douleurs (55 à 91 % des cas) [1-4]. Les troubles du sommeil sont retrouvés régulièrement sous la forme de réveils nocturnes multiples, soit secondairement aux épisodes douloureux, soit en raison de myoclonies, voire de véritables syndromes des jambes sans repos (SJSR).

Thérapeutique médicamenteuse

La prise en charge de ces patients, atteints d'un syndrome douloureux chronique rebelle, doit être envisagée de façon personnalisée, pluridisciplinaire et plurimodale. Plurimodale signifie une association de thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.

En fonction de l'intensité de la douleur, on utilise des traitements de palier I (paracétamol) ou de palier II selon l'échelle d'antalgie définie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Le chlorhydrate de tramadol semble avoir une action favorable sur ces douleurs musculo-articulaires. On peut préconiser l'association d'une forme à libération prolongée (LP) mono-dose ou biquotidienne et d'une forme à libération immédiate (LI) (association tramadol et paracétamol) prise en fonction des accès douloureux paroxystiques. Elle permet un contrôle de la douleur de façon continue au cours d'une journée.

Néanmoins, ces formes à libération immédiate seront prises, au mieux, en respectant un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises. La dose totale de tramadol, contenue dans les formes LP et LI, ne peut dépasser 400 mg par jour. En cas de poussées aiguës non contrôlées par les traitements antalgiques usuels, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les corticoïdes peuvent être utilisés sur de courtes périodes (5 à 7 jours). Les myorelaxants ne semblent pas avoir d'effets bénéfiques.

L'utilisation d'antidépresseurs, de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par exemple, a montré récemment leur efficacité sur une pathologie proche cliniquement : la fibromyalgie (FM) [5]. De même, la pregabaline, utilisée dans les douleurs neuropathiques, possède un intérêt dans la fibromyalgie [6]. Leur utilisation dans la myofasciite à macrophages restent à valider.

Thérapeutique non médicamenteuse

L'association de traitements pharmacologiques et de thérapeutiques non médicamenteuses permet un meilleur soulagement des douleurs et une diminution de la consommation d'antalgiques. Parmi les traitements non médicamenteux, les méthodes physiques : la rééducation et la kinésithérapie, sont essentielles pour la prise en charge de la douleur au cours de la myofasciite à macrophages.

« Chez le patient atteint de myofasciite à macrophages, la douleur chronique et rebelle représente le symptôme majeur. »

Il faut préconiser des exercices doux, en deçà du seuil de la douleur, des massages décontracturants, des mouvements d'étirements, de mobilité passive puis active ainsi que de la physiothérapie.

La balnéothérapie, par l'action apaisante de l'eau, l'action antalgique de la chaleur et un travail musculaire et articulaire moins pénible est de ce fait appréciée par les patients.

Des exercices de décontraction ou d'étirement sont à enseigner aux patients. Exercices qu'ils pourront pratiquer, de façon préventive, avant des activités susceptibles d'entraîner un accès douloureux (trajet en voiture, marche, etc.) ou lors de douleurs insuffisamment soulagées par les autres traitements. La lutte contre l'amyotrophie et l'enraidissement articulaire doit constamment guider le travail de rééducation.

Pour favoriser la reprise des activités physiques, on propose au patient un programme dit de réentraînement à l'effort, adapté à son seuil douloureux et ses capacités. Ce programme personnalisé, qui cherche à combattre notamment les déconditionnements à l'effort, s'inscrit dans un souci d'apprentissage des comportements de bonne santé [7].

« Parmi les traitements non médicamenteux, les méthodes physiques : la rééducation et la kinésithérapie, sont essentielles pour la prise en charge de la douleur. »

Des activités physiques comme la marche, le footing, la natation, l'aquagym, le vélo d'appartement ou en extérieur sont à encourager. Elles doivent être quotidiennes, agréables, non soutenues afin de ne pas engendrer de douleur (75 % des capacités du patient). Par exemple, un patient capable de marcher 2 km se verra proposer une marche quotidienne de 1,5 km ou une activité similaire en terme d'effort.

La neuro-stimulation électrique transcutanée (TENS) peut être proposée en localisation « loco dolenti ». Le patient modifie à la demande les zones de stimulations en fonction de la localisation de sa plainte. Le TENS permet un contrôle des douleurs soit en mode « gatecontrol » (en activant les contrôles segmentaires), soit en mode endorphinique (en activant les contrôles inhibiteurs descendants) ou en couplant ces deux méthodes [8].

38

En fonction des patients et en complément de ces traitements, des séances de relaxation, de sophrologie ou d'hypnose peuvent être conseillées.

Une prise en charge psychothérapeutique (thérapies cognitivo-comportementales ou psychanalytiques) peut s'avérer utile chez les sujets dont la composante psychologique de ce syndrome douloureux chronique est prépondérante et notamment en cas de co-morbidités anxieuse ou dépressive.

Chez les patients atteints de myofasciite à macrophages, l'évolution de la pathologie, l'intensité des douleurs et la limitation de la mobilité sont source d'inquiétude, d'angoisse et de perte de l'estime de soi. La chronicisation de ces douleurs peut engendrer chez certains sujets des épisodes d'anxiété, de dépression qui justifient un traitement spécifique.

« La migration des localisations, d'un jour à l'autre voire au cours d'une même journée, est une caractéristique importante de ces douleurs articulaires et musculaires.»

Conclusion

La prise en charge de la douleur au cours de la myofasciite à macrophages n'est pas, en 2008, clairement codifiée. Elle pourra, néanmoins, se référer à une pathologie plus fréquente et plus connue : la fibromyalgie, proche dans sa clinique. Il sera alors proposé aux patients, un schéma thérapeutique personnalisé, pluridisciplinaire et plurimodal.

La prescription de traitements antalgiques usuels sera associée à des traitements non médicamenteux dont les méthodes physiques, sont essentielles dans le contrôle des douleurs musculaires et articulaires mais aussi pour le maintien d'une activité fonctionnelle.

RÉFÉRENCES

- [1] Gherardi RK, Coquet M, Chérin P et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'études et de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). Lancet 1998;352:347-52.
- [2] Chérin P, Laforet P, Gherardi RK et al. La myofasciite à macrophages : description, hypothèses étiopathogéniques. Rev Med Interne 1999;20:483-9.
- [3] Myopathie à macrophages : Rapport d'investigation exploratoire Mars 2001. Institut de Veille Sanitaire en collaboration avec le GERMMAD.
- [4] Étude épidémiologique exploratoire de la myofasciite à macrophages. Rapport d'étude octobre 2003.
- [5] Geandreau RM, Thorn MD, Geandreau JF. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2005;32:1975-85.
- [6] Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:1264-73.
- [7] Serra E, Soriot-Thomas S, Acquaviva C. Approche comportementale de la douleur. In J. Pelissier, E. Viel. Douleur et soins en médecine physique et de réadaptation. Ed. Sauramps médical 2006.
- [8] Offenbächer M, Stucki G Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. Scand J Rheumatol Suppl 2000;113:78-85.



Quand la fatigue et les troubles cognitifs perturbent le quotidien.

Approche et remarques sur le traitement masso-kinesthérapique des MFM

RAYNALD DUVAL

Si nombre de patients sont des personnels hospitaliers vaccinés, le kinésithérapeute est aussi confronté à la myofasciite à macrophages comme professionnel de santé. Ni averti ni formé, il peut cependant contribuer à la prise en charge de ces patients atypiques. Un confrère témoigne humblement de son expérience.

MOTS CLÉS

Aluminium Balnéothérapie Douleur Kinésithérapie Muscle Myofasciite à macrophages

Syndrome de fatigue chronique

Vaccin

asseur-kinésithérapeute âgé de 43 ans, j'ai créé mon cabinet en 1987 dans la proche périphérie d'Amiens. Je suis maintenant associé avec mon ancienne assistante depuis 4 ans.

Le plateau technique est relativement complet et bénéficie d'une structure de kiné-balnéothérapie depuis 1991.

Le cabinet reçoit toutes les pathologies classiques mais la neurologie et la rhumatologie deviennent prépondérantes, peut être aussi grâce à l'hydrothérapie et à notre expérience plus marquée dans ces secteurs.

Nous avons actuellement 4 cas de myofasciite à macrophages et 2 cas de fibromyalgie en soins.

J'associe volontairement ces 2 pathologies car les techniques de rééducation se recoupent assez souvent, ainsi que dans leur gestion administrative, sociale et professionnelle (expertises, procédures et contraintes psychologiques).

J'insiste sur le fait que ce petit nombre de cas ne me permet pas de tirer de larges conclusions.

Cet article n'a pour humble prétention que d'orienter vers une approche plus pragmatique de cette pathologie, tout comme j'aurais aimé le savoir lors de mes premiers contacts avec ces patients particulièrement désemparés face à l'émergence de ce « syndrome » rare, dont ils subissent les effets aussi bien physiques que psychologiques.

Bilans qui conditionnent et orientent les techniques de rééducation

Bilan de la douleur

La douleur constitue un facteur prépondérant de cette pathologie.

Le patient nous décrit généralement une raideur globale matinale avec une notion de dérouillage plus ou moins long (1/2 heure) pour retrouver une activité subnormale.

« Cette asthénie majeure présente dès le début de professionnelles du sujet encore actif. »

journée perturbe les activités, aussi bien sociales que

Cette notion de pesanteur est souvent associée à une fatigue importante, présente dès le réveil comme si la nuit n'avait pas été réparatrice mais souvent agitée. Une phrase revient souvent pour caractériser cet état, le patient nous dit: « Je me lève aussi fatigué que je me suis couché la veille ».

Cette forme d'asthénie majeure présente dès le début de journée perturbe les activités, aussi bien sociales que professionnelles si le sujet est encore actif. A titre personnel, les patients rencontrés sont en phase inactive

Masseur-kinésithérapeute 133, rue Jean Catelas 80480 Saleux

E-mail: raynald. duvall@wanadoo.fr

Article commandé le : 4/12/2007 Article reçu le: 28/02/2008

Article relu le:

1er relecteur: 03/03/2008 2e relecteur: 27/03/2008 3e relecteur: 01/04/2008 Article accepté le : 02/04/2008 pour la majorité. Lors de la première verticalisation de la journée, les appuis plantaires sont douloureux, ainsi que les zones achilléennes.

Bilan cutané et sensitif

- Chez 2 patients: signes d'éruptions cutanées sous forme de plaques érythémateuses parfois localisées au niveau des coudes, de la main sous forme de prurits au niveau des métacarpo-phalangiennes (MCP).
- Sudation nocturne localisée au niveau du cou et des membres inférieurs, et majorée par un état de stress.
- Engourdissement des zones de pressions prolongées lors du sommeil.
- Paresthésies distales (mains et pieds).
- Contractures à types de crampes difficiles à faire céder, suivies de douleurs post-contractures (extenseur propre du pouce).

« Chez tous les sujets, les corps musculaires sont globalement sensibles à la pression. »

Bilan orthopédique

- Pas de raideurs articulaires vraies; les diminutions de la mobilité résultent apparemment d'une hypo-élasticité des groupes musculaires, si ceux-ci ne sont pas étirés régulièrement. En début de rééducation chez ces sujets, elles siègent essentiellement au niveau scapulaire et coxo-fémoral à type de limitation d'abduction, élévation, rotation latérale pour la première, et de flexion de hanche associée à l'extension de genou pour la seconde.
- Hypo-élasticité des chaînes musculaires postérieures (ischio-jambiers, jumeaux +++); le droit fémoral peut aussi être concerné. On remarque que presque tous les muscles concernés sont poly-articulaires et siègent au près des ceintures.

Bilan musculaire

Malgré quelques variations individuelles de topographie et de tonalité, les myalgies constituent un point important chez les sujets affectés.

Chez tous les sujets, les corps musculaires sont globalement sensibles à la pression, quelle que soit leur localisation. Ces douleurs sont persistantes, avec des sensations de brûlures, de strictions, de compressions, faisant penser à un syndrome des loges, mais très diffus dans leur localisation.

L'étirement maximal, même doux et progressif, est lui aussi sensible lors des premières séances.

On remarque spécifiquement des points communs, comme les points d'insertions musculaires:

- V deltoïdien, épicondyliens médiaux et tubercules des grands adducteurs;
- le long du trajet du TFL, les gastrocnémiens ainsi que le tibial antérieur sur sa terminaison en regard du dos du tarse;

 au niveau du tronc: les para-vertébraux ainsi que les trapèzes sont particulièrement sensibles à la pression et aux premiers massages.

Bilan circulatoire

La présence d'œdèmes des membres inférieurs est constante chez tous les patients, mais de forme plus ou moins marquée selon l'âge, le sexe, la baisse d'activités aussi bien sociales que professionnelles, et la sédentarité.

La stase circulatoire est donc souvent fonctionnelle, essentiellement gravitaire, avec des douleurs en bracelet au niveau des chevilles et une augmentation de volumes ganglionnaires: inguinaux, poplités et rétro-malléolaires, axillaire et épicondylienne médiale au niveau des membres supérieurs ainsi que la main et les doigts. En règle générale, les patients ne supportent plus leurs chaussures en fin de journée, une des patientes ne supporte plus ses bagues.

Bilan neurologique

Bien que cette pathologie ne soit pas assimilée à une pathologie d'origine neurologique, on remarque des syndromes du canal carpien parfois associés, ou en tout cas des symptômes pouvant y faire penser. De même que des syndromes de défilés des scalènes sans vraie compression des troncs artério-veineux.

Les sujets étant généralement en surcharge pondérale par diminution d'activité, on peut aussi penser que la masse des membres supérieurs peut majorer les douleurs d'étirement des ceintures.

« L'activité de ces patients dépend directement des variations et fluctuations de la douleur et de la fatique. »

Bilan respiratoire

La capacité vitale de ces patients est généralement diminuée de 20 à 30 %, selon les cas.

L'adaptation à l'effort se fait plus difficilement, avec une endurance toute relative et une fatigabilité à l'effort importante. Les déficits sont essentiellement restrictifs; ils peuvent être compliqués par un syndrome obstructif, comme pour l'un des patients atteint d'asthme chronique. À titre indicatif, un patient décrit des pauses apnéiques nocturnes (examens en cours).

Bilan fonctionnel

L'activité de ces patients dépend directement des variations et fluctuations de la douleur et de la fatigue. La fatigue marque en effet le tableau, elle est fluctuante, sans signes prédictifs, ce qui limite les activités les plus élémentaires, telles que l'équilibre ou la marche, parfois même l'expression verbale. La vie professionnelle est la plus souvent réduite au temps partiel ou d'horaires adaptés quand les postes le permettent, voire un arrêt total de l'activité professionnelle quand les symptômes deviennent importants et la gêne invalidante. Ce bilan, comme les autres, influe nettement l'orienta-

Ce bilan, comme les autres, influe nettement l'orientation des techniques et modalités de notre protocole de rééducation.

« S'il est trop long, Le temps total de rééducation en bassin peut entraîner un effet inverse comme une baisse notable de la tonicité et une fatigue importante. »

Techniques et moyens de rééducation

Elles sont essentiellement basées sur l'indolence et la réceptivité du patient. Le pseudo-questionnaire permet la prise de contact avant chaque séance, revêt toute son importance.

Bien que les techniques décrites soient assez conventionnelles, elles sont modulées au jour le jour, en fonction de l'état présent de chaque patient.

Balnéothérapie

La constante du traitement, bien-sur en fonction de l'état général du sujet, est l'utilisation des techniques de balnéothérapie.

Axée sur l'ensemble des parties du corps en immersion totale:

- pour les membres inférieurs: pédalage et rétropédalage (figure 1), triples flexion/extension, ciseaux, battements:
- enroulements, extensions douces et inclinaisons actives du rachis lombale;



Figure 1. Pédalage et rétropédalage des membres inférieurs en situation de moindre contrainte.

 pour les membres supérieurs: mobilisation avec palettes manuelles afin d'augmenter le maître couple et coussin flottant pour une mobilisation horizontale de la gléno-humérale.

L'ensemble de ces mouvements est toujours modulé selon l'état initial du patient à son arrivée en début de séance et de sa fatigabilité pendant la progression de la séance.

La proximité patient/thérapeute revêt tout son intérêt à ce stade. Le programme des « exercices » proposés doit être ajusté à tout moment, il est entrecoupé par des larges pauses (*figure 2*) qui peuvent permettre:

- l'hydro-massage cervico-dorso-lombale par microjets (la lance étant mal perçue car trop puissante même immergée), voire par des buses scapulaires quand le bassin en est équipé;
- le traitement kiné-balnéothérapique s'achève par quelques minutes de bains bouillonnants le long de



Figure 2. Repos compensateur entre chaque exercice.



Figure 3. Étirement analytique de la gléno-humérale en élévation abduction, rotation latérale, extension-supination du coude, main et poignet en hyperextension. On peut demander une inspiration profonde associée.





Figure 4. Étirement de la chaîne postérieure des membres inférieurs : sacrum fixe sur la table, protection du rachis lombale, le MK bloque le bassin du sujet par immobilisation du membre inférieur controlatéral (en absence d'atteinte radiculaire) ; on module en fonction de la perception du patient en ayant au préalable préparé les zones musculaires intéressées.





Figure 5. Étirement global du rachis dans son ensemble: double menton avec contact menton-manubrium, enroulement progressif et descendant des segments cervicaux dorsaux et lombaux, expiration lente et maximale associée à la flexion des hanches, genoux en extension, surveiller les compensations en rotation latérale de hanches, demander le maintien de la dorsiflexion des chevilles par le patients pour optimiser l'exercice. Chaque gain d'amplitude est maintenu entre chaque expiration. On tolère un simple relâchement de la partie haute du tronc pour aller rechercher de la longueur lors de l'expiration suivante.

l'axe des membres inférieurs, il tient lieu de détente globale mais ne doit pas s'éterniser.

Le temps total de rééducation en bassin n'excède pas 20 à 25 minutes: s'il est trop long, il peut entraîner un effet inverse comme une baisse notable de la tonicité et une fatigue importante.

Avec l'expérience, le patient apprend à sortir de l'eau au meilleur de son état, cette notion est assez subjective mais bien réelle avec le temps.

Le massage

De manière classique, il intéresse les zones larges, comme les régions cervicales et dorso-lombaires. Les pressions glissées superficielles sont les mieux perçues, les pétrissages bannis. Les MTP, bien qu'ayant leur intérêt sur les tendinites, sont très mal perçus! Ils peuvent être utilisés sur les crêtes occipitales (trapèzes) et les insertions bicipitales.

Les étirements

Les étirements peuvent être analytiques, segment par segment, ou globaux par chaînes musculaires. Dans tous les cas, ils sont doux, prolongés et sur des groupes musculaires préparés.

En décubitus dorsal sur table:

- abduction, rotation latérale des gléno-humérales (étirement grand pectoral+++) (figure 3);
- flexion/extension de genou avec variation de rotation de hanche (ischio+++) (figures 4a et 4b).

Kinésithérapie 43





Figures 6a et 6b. Exemple de cardio-training, en charge avec surveillance des constantes cardiaques et ventilatoires (notion de périmètre de marche, nombre d'étages grimpés).

Assis sur table: exercice de glissement des mains sur les crêtes tibiales (étirement des zones lombales dorsales et cervicales par enroulement du cou et double menton) (figures 5a et 5b).

Travail actif

Les étirements peuvent être précédés d'une petite phase de travail en technique de cardio-training si le temps de balnéothérapie est raccourci et si le patient n'est pas déjà fatigué (figures 6a et 6b).

Ce temps se caractérisera par:

- des exercices de marche sur tapis électrique afin de conserver un certain périmètre de marche, avec variations de vitesse et d'inclinaison de plans; il est intéressant de vérifier le rythme cardiaque (le plus souvent indiqué par l'appareil);
- le stepper comme adjuvant aux exercices de montée d'escalier de la vie quotidienne;
- le cyclo-ergomètre comme appoint: on remarque que le cyclorameur n'est pratiquement jamais employé car sollicite trop de groupes musculaires à la fois, ainsi qu'une mise en jeu excessif du système respiratoire.

L'électrothérapie

Elle pourra être un adjuvant intéressant par l'utilisation d'appareils type TENS, avec courants antalgiques de basse fréquence.

Je dois cependant signaler qu'une des patientes ne supporte pas ce type de technique.

Les ondes courtes (OC), comme thermothérapie sèche et chaude, sont un excellent complément pour les formes de tendinites associées à cette pathologie, comme les syndromes inflammatoires de la coiffe des rotateurs



Figure 7. Enroulement détente du rachis lombaire associé à une flexion de hanche bilatérale, aidée par le MK expiration associée lors de l'enroulement.

44

ou les tendinites de moyen fessier, plus rarement du tendon d'Achille.

Un des patients refuse les OC car il est interpellé par ses lectures sur l'action des ondes radars sur les supports aluminiques des vaccins qui lui ont été injectés!

Conclusion

La prise en charge de ces patients, qui sera le plus souvent au long cours, nécessite une bonne communication. Elle doit être structurée mais pas systématique du point de vue des techniques de rééducation employées, c'est-à-dire que l'interrogatoire et l'état objectif du patient orienteront directement les techniques dans la séance et les séances suivantes.

« Les tableaux cliniques caractérisant ces différents patients peuvent être très variés. »

La balnéothérapie semble prépondérante et toujours bien perçue (pas de cas d'hydrophobie, de problèmes cutanés interdisant le bain, ni d'incontinence). Le cardio-training, moins apprécié, mais bien mené et expliqué, permet au patient de ralentir l'évolution des conséquences de la pathologie, voire de maintenir son état général nécessaire à une vie professionnelle adaptée ou aménagée et, si ce n'est plus le cas, une vie sociale la plus épanouie possible.

On peut citer le cas, à titre symbolique, d'un des patients qui, passionné de football et joueur dans le passé, peut encore à ce jour jouir de son loisir en tant qu'arbitre de ligne, ayant laissé récemment sa place d'arbitre de champ.

Je terminerai en soulignant le fait qu'il faut rester humble face aux résultats obtenus. Que les tableaux cliniques caractérisant ces différents patients peuvent être très variés et perturbés par des pathologies additionnelles qu'il est parfois difficile de discerner des syndromes spécifiques de la myofasciite à macrophages. Que le milieu familial joue un rôle important dans l'équilibre de ces patients ainsi que pour leur soutien moral; cet entourage est d'autant plus important qu'il a dû accompagner pendant un certain laps de temps un patient dont la pathologie peut ne pas avoir été diagnostiquée rapidement, pire, qualifiée d'affection psychosomatique à forts relents de paresse et de désocialisation par déni.

Kinésithérapie 45