

## Myofasciite à macrophages et vaccination: Conséquence ou coïncidence?

Tânia Santiago · Olinda Rebelo · Luís Negrão · Anabela Matos

Reçu le 19 février 2014 / Accepté le 3 juin 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**Résumé :** La Myofasciite à Macrophages (MFM), caractérisée par des lésions musculaires spécifiques attestant de la persistance à long terme de l'hydroxyde d'aluminium à l'intérieur des macrophages au site d'une vaccination précédente, a été rapportée avec une fréquence croissante ces 10 dernières années. Nous décrivons des résultats cliniques et biologiques chez des patients atteints de MFM. Nous avons fait une analyse rétrospective de 16 cas observés dans notre Laboratoire de Neuropathologie entre janvier 2000 et juillet 2013. L'âge moyen des 16 patients était de  $48,8 \pm 18,0$  années et 80,0% étaient des femmes. Le syndrome de fatigue chronique a été trouvé dans 8 des 16 patients. La moitié des patients avait un taux élevé de créatine kinase et 25,0% avait un électromyogramme myopathique. Treize patients ont reçu une administration intramusculaire de vaccin contenant de l'aluminium avant le début des symptômes. La MFM peut refléter un modèle spécifique de myopathie inflammatoire. Les vaccins contenant cet adjuvant peuvent déclencher une MFM chez certains patients.

**Mots-clés** Myofasciite à Macrophage - Myopathie - Hydroxyde d'aluminium - Vaccination - Syndrome de fatigue chronique

### Auteurs

T. Santiago - Unité de Rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire de Coimbra, Praceta prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal.

e-mail : [tlousasantiago@hotmail.com](mailto:tlousasantiago@hotmail.com)

O. Rebelo - Unité de neurologie, laboratoire de neuropathologie, CHU de Coimbra.

L. Negrão et A. Matos - Unité de neurologie, clinique des consultations externes neuromusculaires, CHU de Coimbra.

### Introduction

La myofasciite à macrophages (MFM) est un syndrome myopathique peu commun provoqué par l'aluminium et signalé pour la première fois en France en 1998 [1]. Ce syndrome est caractérisé par des lésions musculaires spécifiques attestant de la persistance à long terme de l'hydroxyde d'aluminium dans les macrophages à l'endroit d'une vaccination précédente [2]. Récemment, la MFM a été classée au sein d'un syndrome intitulé « Syndrome auto-immun/inflammatoire induit par les adjuvants » (« Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants », ASIA) [3].

La microscopie électronique, les études de microanalyse, les procédures expérimentales et une étude épidémiologique ont démontré que la lésion est due à la persistance pendant des années au site d'injection, d'un adjuvant hydroxyde d'aluminium utilisé dans des vaccins contre les virus de l'hépatite A, de l'hépatite B et du tétanos [3]. Cet adjuvant est connu pour stimuler puissamment le système immunitaire et pour changer les réponses immunitaires vers un profil Th-2. Il est plausible que l'activation immunitaire systémique persistante représente la base pathophysiologique de la MFM.

Plus de 400 cas de MFM ont été décrits dans la littérature [4]. La plupart des cas de MFM reconnus à ce jour viennent de France et des cas isolés ont été enregistrés aux Etats-Unis et dans d'autres pays

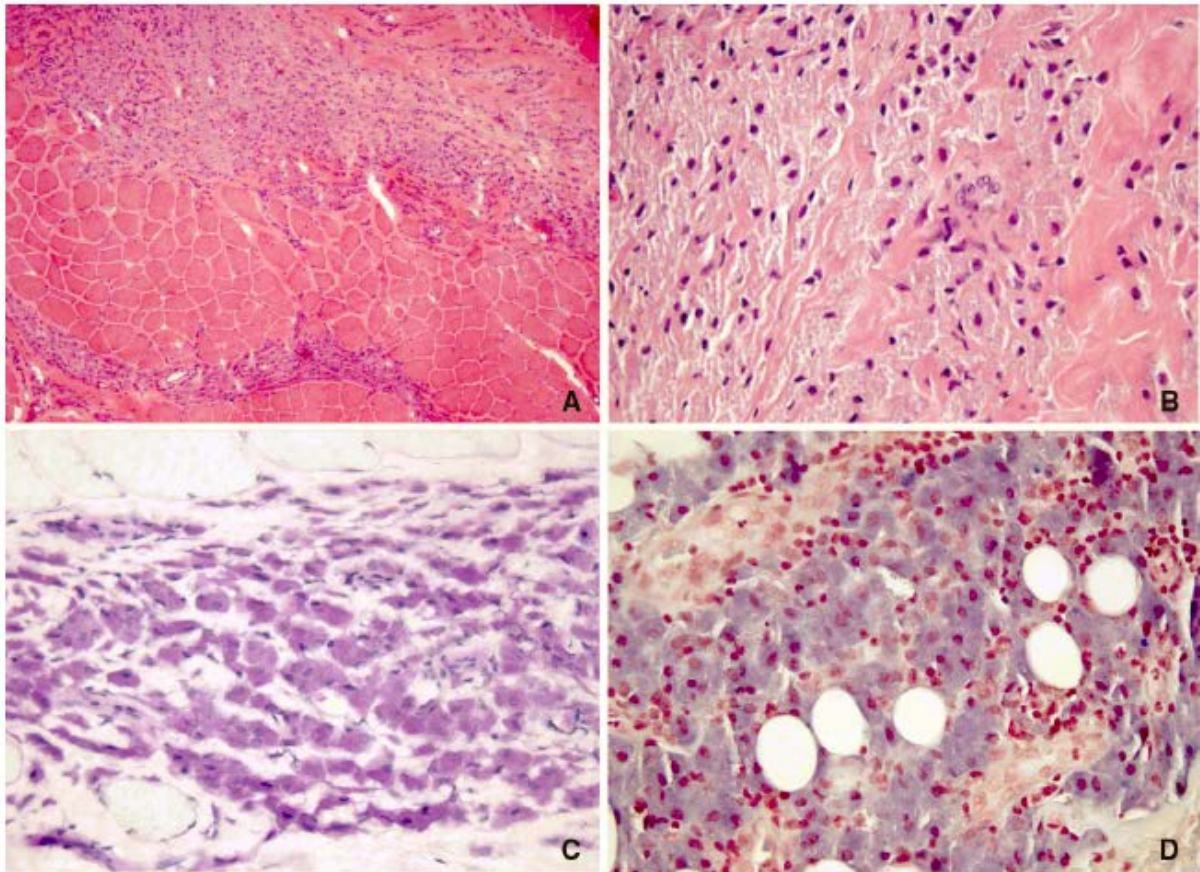
Européens [5-7]. Notre étude a été menée pour déterminer les résultats cliniques et biologiques chez les patients atteints de MFM.

### Matériels et méthodes

Tous les patients atteints de MFM, démontrée par biopsie entre janvier 2003 et juillet 2013 dans notre département de neuropathologie ont été inclus dans l'étude.

La MFM a été diagnostiquée sur la base de la preuve constituée par (1) des couches bien circonscrites de forte densité de grands macrophages non-épithélioïdes avec un contenu finement granuleux positif à la coloration de PAS (Periodic Acid Schiff) dans les structures conjonctives du muscle, le perimysium et l'épimysium (Image 1a-c), (2) des infiltrats lymphocytaires entremêlés à des macrophages, (3) l'absence de blessure musculaire importante et (4) des macrophages contenant de l'aluminium intracytoplasmique coloré par la technique de l'aluminium-béryllium (*Solocromo-Azurina*) (Image 1D).

Les dossiers médicaux ont été rétrospectivement examinés pour l'âge, le sexe, l'âge au moment du diagnostic, les symptômes initiaux, les résultats biologiques (y compris les taux de créatine kinase ; l'aldolase et l'auto-immunité) et les résultats électromyographiques. Tous les patients ont été évalués par un neurologue lors du diagnostic de leur maladie musculaire. En outre, pour chaque patient, nous avons déterminé par entretien téléphonique l'historique de la vaccination.



**Figure 1 :** biopsie du muscle deltoïde des patients atteints de MFM (microscopie optique). **a**  $\times 50$ , Hématoxyline et éosine, infiltrat macrophagique périfasciculaire; **b**  $\times 400$ , Hématoxyline et éosine, infiltrat macrophagique périfasciculaire en détail; **c**  $\times 400$ , infiltration étendue de cristaux PAS-positif résistants à la diastase; **d**  $\times 400$ , macrophages contenant de l'aluminium (en violet) colorés à l'aluminium-béryllium.

### Résultats

Les résultats cliniques et biologiques chez les 16 patients atteints de MFM sont résumés dans le tableau 1. Parmi les 16 patients, 80% étaient de sexe féminin. L'âge moyen des patients était de 48,8 années (éventail de 27 à 85 ans). Le délai entre les premiers symptômes et la biopsie était de 51,9 mois (3-180 mois).

Ce groupe de 16 patients était suivi avec un diagnostic présumé de syndrome de fatigue chronique (SFC) [8], de dermatomyosite [2], de myasthénie grave, dystrophie du muscle, myopathie métabolique ou migraine (un chacun). Deux patients avaient leur diagnostic en cours. Leurs symptômes comportaient myalgies (10/16), asthénie intense (10/16), faiblesse musculaire (10/16) et arthralgie (2/16). Six des 13 patients avaient un dépistage positif d'anticorps antinucléaires avec un motif moucheté pour quatre d'entre eux et un motif homogène pour les deux autres. Les résultats biologiques anormaux incluaient des taux élevés de créatine kinase chez la moitié des patients, d'aldolase élevée dans 12,5% (2/16) et un électromyogramme myopathique dans 25,0% (16,4) des patients.

Un historique de la vaccination était disponible pour 13 des 16 patients. Les 13 patients avaient reçu une administration intramusculaire de vaccin contenant de l'aluminium avant le début des symptômes musculaires et le délai entre la dernière vaccination et les premières manifestations allait de 3 à 192 mois (en moyenne 51 mois).

**Tableau 1**

Les résultats cliniques et biologiques chez 16 patients avec myofasciite à macrophages

Age (en années) <sup>a</sup>	48,8 ± 18,0
Sexe (féminin) <sup>b</sup>	13/16 (80)
Âge au moment du diagnostic/biopsie (années) <sup>a</sup>	44,9 ± 18,1
Durée des symptômes avant le diagnostic (mois) <sup>a</sup>	64,8 ± 60,3
Myalgie/myopathie/faiblesse musculaire <sup>b</sup>	9/16 (56,3)
Arthralgie <sup>b</sup>	2/16 (12,5)
Réponse aux stéroïdes <sup>b</sup>	1/5 (20,0)
Diagnostiques associés :	
-Syndrome de la fatigue chronique <sup>b</sup>	8/16 (50,0)
-Dermatomyosite <sup>b</sup>	2/16 (12,5)
-Autres <sup>b</sup>	6/16 (37,5)
Historique de vaccination <sup>b</sup>	13/16 (81,3)
Délai entre la vaccination et les symptômes (mois) <sup>b</sup>	51 (3-192)
Résultats biologiques anormaux :	
-Taux de CK > 145 U / ml <sup>b</sup>	8/16 (50,0)
- Aldolase > 7,6 U / L <sup>b</sup>	2/4 (50,0)
EMG (myopathique) <sup>b</sup>	4/9 (44,4)

CK créatine kinase, EMG électromyogramme

<sup>a</sup> Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type

<sup>b</sup> Les valeurs sont exprimées en *n* (%)

## Discussion

Dans notre étude rétrospective, nous avons décrit 16 cas de MFM. Cette affection était plus fréquente chez les femmes adultes et associée avec le SFC, un état complexe et multidimensionnel où la fatigue peut se manifester sous plusieurs formes, y compris la fatigue invalidante [8].

Certains auteurs mettent au premier plan un mécanisme possible par lequel la vaccination impliquant des adjuvants contenant de l'aluminium pourrait déclencher la cascade d'événements immunologiques qui sont associés à des maladies auto-immunes, dont le SFC et la MFM [8]. L'effet immunitaire de l'adjuvant avec aluminium est reconnu depuis plusieurs décennies [8, 9]. Les adjuvants augmentent les réponses immunitaires innées et adaptatives. En outre, ils peuvent fonctionner comme des systèmes de distribution par la création de dépôts qui captent des antigènes à l'endroit de l'infection, fournissant une libération lente dans le but de poursuivre la stimulation du système immunitaire, accroissant ainsi la persistance de l'antigène au site d'injection et augmentant le recrutement et l'activation des cellules présentatrices d'antigène (l'effet-dépôt) [9]. Les adjuvants contenant de l'aluminium stimulent l'activation des cellules dendritiques, des lymphocytes, des macrophages, de l'acide urique et du système intracellulaire inflammasome Nalp3 [9].

Ainsi, les adjuvants accroissent la réaction locale aux antigènes (c'est-à-dire à l'endroit de l'infection) puis la libération des chimiokines et des cytokines, telles que IL-1 et IL-18. De plus, 15-20% des cas de MFM sont associés à une maladie auto-immune ou une affection

neuromusculaire telle que les affections démyélinisantes semblables à la sclérose en plaques, la thyroïdite de Hashimoto, la dermatomyosite, la myasthénie grave et la myosite à inclusions [10, 11]. La coexistence avec la dermatomyosite est rare, la relation précise entre ces deux maladies est inconnue, et une susceptibilité individuelle à développer la maladie musculaire a été suggérée [12]. Le lien entre les symptômes et la pathologie dans les cas de MFM n'est pas entièrement compris, mais les études animales ont démontré une large distribution systémique de macrophages contenant de l'aluminium après une vaccination [4]. Les patients atteints peuvent avoir un profil myopathique à l'électrophysiologie et une créatine kinase élevée [4].

La durée de persistance de l'hydroxyde d'aluminium dans le muscle humain n'a pas été établie malgré sa longue utilisation dans les vaccins [9]. L'hydroxyde d'aluminium phagocyté augmente la survie des macrophages et combine les effets de facteur stimulant les colonies de monocytes et de facteur stimulant les colonies de granulocytes/monocytes. Certains macrophages contenant de l'aluminium s'accumulent localement, tandis que d'autres migrent vers le ganglion lymphatique régional [8]. La présentation de l'antigène au site d'injection est déterminée par la présence des lymphocytes et des infiltrats de cellules plasmatiques dans la zone de macrophages, créant le granulome immunogène. Le temps écoulé entre la dernière vaccination et la détection histologique de MFM pourrait être très long et dépendre des particularismes individuels dans le processus d'élimination de l'aluminium [13]. Dans une importante série des cas de MFM, tous avaient été vaccinés avec des vaccins contenant de l'aluminium entre 3 mois et 8 ans avant la biopsie musculaire [3]. Dans notre étude rétrospective il y avait une durée inhabituellement longue entre la vaccination et l'apparition des symptômes (3 mois - 16 ans). Bien qu'il ne soit pas possible de prouver un lien causal, la présence des macrophages persistants contenant de l'aluminium et des symptômes typiques va dans le sens d'un diagnostic de MFM.

Les troubles cognitifs et des affections semblables à des scléroses en plaques ont également été documentés dans un sous-groupe de patients avec MFM [12].

Nous rappelons que des cas de MFM peuvent être diagnostiqués sans aucun rapport avec la vaccination contenant de l'aluminium [14], ce qui suggère que d'autres causes non liées à la vaccination doivent être recherchées dans la pathogenèse de la MFM.

Pourquoi existe-t-il un écart entre l'application à grande échelle des vaccins contenant de l'aluminium et le nombre limité des cas de MFM rapporté dans la littérature?

Tout d'abord il semble qu'une prédisposition génétique influence l'occurrence de MFM. Deux études ont mis en cause le typage HLA-DRB1 comme un facteur prédictif d'un risque accru de développement de la MFM [15]. Une fréquence accrue significative de HLA-DRB1 a été observée dans les patients atteints de MFM par rapport à un groupe-contrôle [16]. Deuxièmement nous formulons l'hypothèse que d'autres facteurs, dont les médicaments, les facteurs environnementaux et toxiques, peuvent influencer sur les manifestations cliniques de MFM [3]. Troisièmement le degré d'infiltration locale des macrophages dans le muscle peut aussi influencer les manifestations cliniques.

Par conséquent nous suggérons que les patients avec des myalgies, de l'asthénie marquée, une faiblesse musculaire, une fatigue chronique aient une analyse précise de leur historique de vaccination avec adjuvants aluminiques, et s'il y a une chronologie cohérente, une biopsie musculaire pour rechercher la MFM au site d'injection devrait être considérée, même bien des années après l'apparition des symptômes.

## **Conclusion**

La myofasciite à macrophages est une affection relativement nouvelle caractérisée principalement par des manifestations systémiques liées à une pathologie musculaire inflammatoire post-vaccinale et par un contenu pathologique caractéristique à la biopsie musculaire. Sur la base des données accumulées, cette affection à médiation immunitaire peut être déclenchée par l'exposition aux vaccins contenant de l'aluminium chez des patients avec antécédents génétiques spécifiques, et son délai d'apparition peut prendre de quelques mois jusqu'à 15 ans.

**Conflit d'intérêt :** Aucun.

*Traduction effectuée par l'Association E3M – [www.asso-e3m.fr](http://www.asso-e3m.fr)*

## Références

1. Gherardi RK, Chérin P (1998) Macrophagic fasciitis: a new entity. Groupe d'études et recherche sur les maladies musculaires acquises et disimmunitaires (GERMMAD) de l'association française contre les myopathies (AFM). *Rev Med Interne* 19:617–618
2. Gherardi RK (2003) Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 159:162–164
3. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y (2013) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 2013(47):1–16. doi:10.1016/j.jaut.2013.10.004
4. Gherardi RK, Authier FJ (2012) Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* 21:184–189. doi:10.1177/0961203311429557
5. Polido Pereira J, Barroso C, Evangelista T, Fonseca JE, Pereira da Silva JA (2011) Macrophagic myofasciitis: a case report of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Acta Reumatol Port* 36:75–76
6. Barros SM, Carvalho JF (2011) Shoenfeld's syndrome after pandemic influenza A/H1N1 vaccination. *Acta Reumatol Port* 36:65–68
7. Shivane A, Hilton DA, Moate RM, Bond PR, Endean A (2012) Macrophagic myofasciitis: a report of second case from UK. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38:734–736. doi:10.1111/j.1365-2990.2012.01293.x
8. Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ (2008) A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 2009(72):135–139. doi:10.1016/j.mehy.2008.09.040
9. Perricone C, Colafrancesco S, Mazor RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y (2013) Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun* 47:1–16. doi:10.1016/j.jaut.2013.10.004
10. Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A et al (2001) Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 124(974e):83
11. Migita K, Ueda-Nakata R, Masuda T, Miyashita T, Koga T, Izumi Y, Ichinose K, Ezaki H, Ito M, Motomura M, Eguchi K (2010) Macrophagic myofasciitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 30(7):987–989. doi:10.1007/s00296-009-1015-3
12. Lazaro E, Doutre MS, Coquet M, Bouillot S, Beylot-Barry M, Beylot C (2005) Coexistence of dermatomyositis and macrophagic myofasciitis. *Presse Med* 26(34):438–440
13. Peter G, des Vignes-Kendrick TC, Eickhoff TC, Fine A, Galvin V, Levine MM, Maldonado YA, Marcuse EK, Monath TP, Osborn JE, Plotkin S, Poland GA, Quinlisk MP, Smith DR, Sokol M, Soland DB, Whitley-Williams PN, Williamson DE, Breiman RF (1999) Lessons learned from a review of the development of selected vaccines. National Vaccine Advisory Committee. *Pediatrics* 104(4 Pt 1):942–950
14. Park JH, Na KS, Park YW, Paik SS, Yoo DH (2005) Macrophagic myofasciitis unrelated to vaccination. *Scand J Rheumatol* 34:65–67
15. Guis S, Mattei JP, Nicoli F, Pellissier JF, Kaplanski G, Figarella-Branger D, Manez GC, Antipoff GM, Roudier J (2002) Identical twins with macrophagic myofasciitis: genetic susceptibility and triggering by aluminic vaccine adjuvants? *Arthritis Rheum* 15(47):543–545
16. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, Pelletier J, Kaplanski G, Figarella-Branger D, Roudier J (2002) HLA-DRB1\*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 46:2535–2537