

# Caractéristiques cliniques des patients atteints d'une myofasciite à macrophages persistante

Muriel Rigolet<sup>1</sup>, Jessie Aouizerate<sup>1,2</sup>, Maryline Couette<sup>3</sup>, Nilusha Ragunathan-Thangarajah<sup>1,2</sup>, Mehdi Aoun-Sebaiti<sup>3</sup>, Romain Kroum Gherardi<sup>1,2,4</sup>, Josette Cadusseau<sup>2,4</sup> et François Jérôme Authier<sup>1,2,4\*</sup>

1 Faculté de Médecine, INSERM U955-équipe 10, Créteil, France

2 Centre de référence des maladies neuromusculaires Garches-Necker-Mondor-Hendaye, Créteil, France

3 Département de neurologie du Centre hospitalier universitaire Henri Mondor, Créteil, France

4 Université Paris Est-Créteil, Créteil, France

## Édité par :

Christopher Ariel Shaw, Université de Colombie Britannique, Canada

## Relu par :

Harish Pant, Institut national de la Santé, États-Unis

Lucija Tomljenovic, Université de Colombie Britannique, Canada

Françoise Noële Chapon, Université de Caen, Basse Normandie, France

## \*Contact :

François Jérôme Authier, Département de pathologie, Centre hospitalier universitaire Henri Mondor

51, av. du Maréchal de Lattre de Tassigny, Créteil 94000, France ; Faculté de médecine, INSERM U955-Équipe 10, 8 rue du Général Sarrail, Créteil 94000, France  
e-mail : fj.authier@gmail.com

La myofasciite à macrophages (MFM) est une pathologie émergente qui se caractérise par des lésions musculaires spécifiques attestant d'une persistance anormale d'hydroxyde d'aluminium dans les macrophages suite à une vaccination. La plupart des sujets atteints sont des adultes d'âge moyen qui présentent principalement une arthromyalgie, une fatigue chronique et un déficit cognitif notable non lié à la douleur, la fatigue ou la dépression. Les caractéristiques cliniques sont souvent les mêmes que celles du syndrome de fatigue chronique, aussi connu sous le nom d'encéphalomyélite myalgique. Un syndrome dysexécutif, une déficience de la mémoire visuelle et une extinction de l'oreille gauche au test d'écoute dichotique comptent parmi les caractéristiques représentatives des troubles cognitifs associés à une MFM. La plupart des patients remplissent les critères décrivant le déficit cognitif léger dysexécutif non-amnésique, même si certains troubles paraissent anormalement graves. Les troubles cognitifs semblent stables dans le temps malgré quelques nettes fluctuations. Il est possible que les potentiels évoqués présentent quelques anomalies en raison de lésions du système nerveux central, avec un profil neurophysiologique qui laisse supposer une démyélinisation. Le SPECT par perfusion cérébrale indique la présence d'anomalies corticales et sous-corticales diffuses avec des hypoperfusions corrélées aux déficiences cognitives. L'association d'une douleur musculo-squelettique, d'une fatigue chronique et d'une perturbation cognitive entraîne un handicap chronique pouvant être à l'origine d'une exclusion sociale. Les approches thérapeutiques classiques laissent souvent à désirer, rendant la prise en charge des patients plus difficile.

**Mots clés :** aluminium, vaccins, myofasciite, myalgies, syndrome de fatigue chronique, trouble cognitif léger, maladies négligées, CCL2

La myofasciite à macrophages (MFM) est une pathologie émergente signalée pour la première fois en 1998 chez des patients atteints de fatigue chronique et d'arthromyalgies ; elle se diagnostique par la présence de lésions inflammatoires typiques révélées par une biopsie musculaire (1). Les lésions de MFM sont très spécifiques et se caractérisent par (i) un infiltrat inflammatoire focal de l'épimysium, du périmysium et de l'endomysium, principalement composé de grands macrophages basophiles et cohésifs dotés d'un contenu cytoplasmique positif à la coloration PAS ; (2) la présence de cellules T ; et (3) l'absence de lésions importantes des myofibres (1). Il fut démontré plus tard que les lésions associées à une MFM correspondent à des granulomes d'aluminium persistants qui se sont formés suite à une injection intramusculaire de vaccins contenant des adjuvants aluminiques (2–4). Des travaux plus récents décrivent les troubles cognitifs associés à une MFM (5, 6) et soulignent les aspects neurologiques du syndrome clinique associé à la MFM (MACS) (4, 7). La MFM appartient aux maladies rares (numéro Orphanet : ORPHA592, ICD-10 M60.8, <http://www.orpha.net/>) et sa prévalence est encore inconnue. De 1993 à 2013, plus de

600 cas ont été diagnostiqués à l'hôpital Henri Mondor et à ce jour, 293 patients sont enregistrés dans notre base de données. La place de la biopsie musculaire dans l'approche diagnostique des myalgies chroniques, considérée comme problématique et discutable (8), explique le retard entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic concernant les patients atteints de MFM (**Tableau 1**). L'évaluation rétrospective de 130 patients consécutifs atteints d'arthromyalgie et ayant précédemment reçu un vaccin contenant de l'aluminium, indique qu'une MFM a été diagnostiquée chez un tiers d'entre eux au moyen d'une biopsie musculaire (7). Sachant que la douleur musculo-squelettique chronique est très fréquente dans les centres de soins primaires, la MFM reste encore sous-diagnostiquée en France, et est probablement très peu reconnue dans d'autres pays où la biopsie n'est pas réalisée dans le muscle deltoïde (7).

## CONSÉQUENCES DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE LA MFM

### L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM EST LA CAUSE DES LÉSIONS DE MFM

Au début, l'origine de la MFM était inconnue mais il semblait probable que la cause soit environnementale, infectieuse ou toxique (1). Des travaux réalisés à Créteil et à Bordeaux entre 1998 et 2001 ont identifié l'hydroxyde d'aluminium contenu dans les vaccins comme étant le facteur causal des lésions de MFM (2). L'analyse par microscopie électronique des échantillons de biopsie prélevés sur 40 patients consécutifs ont montré la présence constante d'inclusions de spicules à l'intérieur des macrophages, identifiés comme étant des cristaux d'hydroxyde d'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium est utilisé dans de nombreux vaccins comme adjuvant immunostimulant. Les lésions de MFM ont été observées uniquement dans les muscles deltoïdes chez l'adulte et dans les quadriceps chez l'enfant, deux sites de vaccination classiques, ce qui corrobore l'hypothèse d'une accumulation locale de l'aluminium suite à une vaccination. Un examen des cinquante premiers patients atteints de MFM prouve que chacun d'entre eux a reçu au moins une injection intramusculaire d'un vaccin aluminique (vaccin contre l'hépatite B : 84 % ; contre le tétanos : 58 % ; contre l'hépatite A : 19 %) avant la biopsie (entre trois et 96 mois, avec une médiane de 36 mois). Enfin, dans des conditions expérimentales, les injections intramusculaires de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant provoquent chez les rats des lésions typiques de MFM les 21<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jours après l'injection. L'ensemble de ces résultats a établi que les lésions histopathologiques de MFM étaient causées par une injection intramusculaire d'un vaccin aluminique (contre le tétanos et les hépatites A et B) et a démontré l'inattendue persistance sur plusieurs années de cet immunostimulant au site d'une vaccination antérieure. D'autres produits contenant de l'hydroxyde d'aluminium injectés dans le corps par voie intramusculaire peuvent également causer une MFM : c'est le cas des préparations allergéniques utilisées à des fins de désensibilisation (commentaire personnel).

### SIGNIFICATION PATHOLOGIQUE DES LÉSIONS ASSOCIÉS À LA MFM

#### *Durée de persistance de l'hydroxyde d'aluminium après une injection intramusculaire*

L'injection intramusculaire d'une seule dose de vaccin aluminique suffit à induire des lésions associées à une MFM chez le rat (3), le macaque (10) et la souris (11). La biopersistance de telles lésions est bien plus longue que l'on pensait. Chez les rats, celles-ci persistent un an (3) et la cinétique d'élimination dépend des antécédents génétiques. Chez les macaques, 50 % des animaux ayant reçu une injection présentaient des lésions détectables après un an. Chez l'Homme, la durée de persistance des dommages post-vaccinaux sur les tissus physiologiques est inconnue. En l'absence d'une technique d'imagerie fiable et non invasive pour identifier les lésions de la MFM avec certitude et qui pourrait se substituer à la biopsie, ces données sont impossibles à collecter et ne peuvent qu'être basées sur des modélisations tirées de données expérimentales obtenues par des tests sur des animaux. En 1999, l'OMS a souhaité connaître les mécanismes de la persistance des lésions de la MFM. Elle a proposé qu'« une possibilité plausible réside en l'existence d'un sous-ensemble d'individus prédisposés ayant une capacité déficiente à éliminer l'aluminium des muscles deltoïdes. Il n'a pas encore été défini si cela reflète un dysfonctionnement des macrophages d'origine héréditaire ou acquis, ou la queue d'une distribution normale caractérisant la cinétique d'élimination de l'aluminium et la réaction tissulaire locale associée dans l'ensemble de la population » (9). Dans l'état actuel des connaissances, nous pouvons supposer que la présence de lésions de MFM n'a aucune signification pathologique si la biopsie a été réalisée dans l'année suivant la vaccination (à condition que le muscle analysé soit effectivement

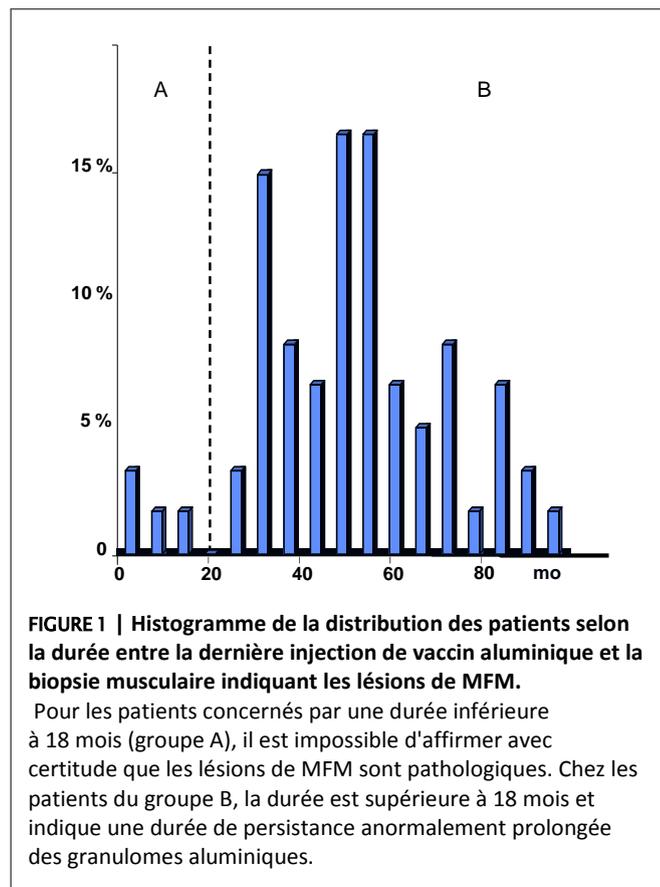
celui ayant reçu l'injection). Si la biopsie est effectuée plus de deux ans après la vaccination, la présence de lésions de MFM peut être considérée comme pathologique. En supposant que la détection de lésions d'une MFM soit un phénomène tout à fait fortuit, plus la date de la biopsie est proche de la date de vaccination, plus la probabilité de trouver cette lésion est élevée. Or l'analyse des histogrammes de la distribution de la durée entre la vaccination et la biopsie vient contredire cette hypothèse (**Figure 1**). La durée médiane entre la dernière vaccination et la biopsie est de 53 mois (12) et le profil de distribution présente un pic entre 4 et 5 ans après la vaccination, en totale opposition avec le modèle de « la queue d'une distribution normale » (9). Il convient de noter que dans ce sous-ensemble de patients, cette durée était inférieure à un an. Dans ces cas de figure, les lésions associées à une MFM ne peuvent pas être considérées comme étant pathologiques.

### Cas d'autres vaccins aluminiques

L'hydroxyde d'aluminium n'est pas le seul sel d'aluminium utilisé comme adjuvant dans les vaccins. Par exemple, le vaccin quadrivalent contre le papillomavirus, disponible en France, contient de l'hydrophosphate d'aluminium. Plusieurs cas de jeunes femmes développant des syndromes fatigue/myalgies après une vaccination contre le papillomavirus soulèvent la question de la possibilité que ce vaccin soit à l'origine d'une MFM. Au microscope électronique, la structure de l'hydroxyphosphate d'aluminium est différente de celle de l'hydroxyde d'aluminium (13), laissant à supposer qu'ils ont des propriétés physico-chimiques différentes. Les macrophages dans les lésions sont fluorescentes à la technique de Morin, indiquant qu'ils contiennent de l'aluminium. La durée de persistance des granulomes après l'injection intramusculaire d'un vaccin contre le papillomavirus chez la souris n'a pas encore été déterminée à notre connaissance. De plus, des études plus approfondies sont nécessaires pour savoir si le vaccin contre le papillomavirus peut effectivement déclencher une véritable MFM chez l'homme.

**Tableau 1 | Données épidémiologiques provenant de 293 patients atteints de MFM enregistrés dans la base de données de l'hôpital Henri Mondor.**

Âge (en années) Moyenne ; médiane	52,7 ; 53,5
Ratio hommes/femmes	88/205
Nombre moyen de vaccins aluminiques selon les carnets de vaccination	5 ; de 1 à 12 (données disponibles chez 183/293)
Durée de persistance moyenne de l'aluminium (en mois)	70
Durée moyenne entre l'apparition des symptômes et la biopsie (en mois)	66,7
Symptômes	
Myalgies	254/278 (91 %)
Fatigue	248/280 (89 %)
Difficultés cognitives	107/133 (80 %)
Résultats du test neuropsychologique	N = 76
Profil cortical et sous-cortical	64/76 (84,2 %)
Déconnexion isolée des corps calleux	4/76 (5,3 %)
Syndrome dysexécutif isolé	3/76 (3,9 %)
Normal	5/76 (6,6 %)
Potentiels évoqués anormaux	7/22 (31,8 %)
EMG myopathique	15/43 (34,9 %)
Taux de CK sérique élevé	12/48 (25 %)



## Les lésions de MFM, un tatouage post-vaccinal ?

La preuve d'une persistance anormalement prolongée (plusieurs années) d'hydroxyde d'aluminium dans les tissus musculaires suite à une injection intramusculaire, a amené plusieurs auteurs à parler de « tatouage vaccinal » (14, 15) et considérant les lésions de MFM comme une cicatrice inerte de la vaccination. Toutefois, les données issues de la littérature sont en contradiction avec cette idée et il semble peu judicieux de supposer que la persistance prolongée d'hydroxyde d'aluminium dans l'organisme est sans intérêt. Premièrement, la plupart des biopsies musculaires réalisées sur des sujets ayant reçu une injection de vaccin aluminique ne révèlent *aucune* MFM persistante (7) ; ces résultats sont basés sur l'étude de patients avec ou sans MFM similaires en matière d'âge, de ratio hommes-femmes, de nombre d'injections de vaccins aluminiques et de durée entre l'injection et la biopsie. Deuxièmement, des analyses histopathologiques indiquent que les lésions de MFM sont immunologiquement actives (2), un résultat qui cadre avec les propriétés immunostimulantes de l'hydroxyde d'aluminium (16). Troisièmement, bien que les lésions histologiques de MFM n'aient été observées qu'aux sites de vaccination classiques, des expériences réalisées sur des rongeurs (lapins et souris) montrent que l'injection intramusculaire d'hydroxyde d'aluminium s'accompagne d'une diffusion dans l'ensemble de l'organisme, et qu'une partie de l'aluminium pénètre à l'intérieur du cerveau, et s'y fixe (11, 17).

### LE SYNDROME CLINIQUE ASSOCIÉ À UNE MFM (MACS)

Les principaux signes cliniques observés chez les patients adultes présentant des lésions persistantes associées à une MFM sont les suivants : (i) *douleur musculo-squelettique* chronique (arthromyalgies) ; (ii) *fatigue* chronique ; et (iii) *troubles cognitifs*.

Ces manifestations ont été décrites dans plusieurs études publiées entre 1998 et 2013 ainsi que dans deux rapports publiés par l'InVS et l'ANSM (anciennement AFSSAPS) (18, 19). Contrairement à ce qui a été écrit (15), l'analyse de ces données permet de décrire les signes cliniques associés à une MFM avec une certaine précision. La MFM est classée dans les maladies rares #ORPHA 592 dans la base de données Orphanet (<http://www.orpha.net>), le portail des maladies rares et des médicaments orphelins mis en place par l'INSERM, la DGS et la Commission Européenne. Elle porte la référence M608 dans la Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé associés (CIM).

### SIGNES CLINIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MFM

Une analyse rétrospective de 293 patients atteints de MFM enregistrés dans notre base de données (**Tableau 1**) a montré que les sujets sont adultes (âge moyen : 52,7 ans), et sont principalement des femmes (ratio H/F : 3/7). La durée moyenne entre l'apparition des symptômes et la biopsie (diagnostiquant une MFM) était de 66,7 mois.

#### *Douleur musculo-squelettique*

L'analyse de données issues de la littérature (**Tableau 2**) et de la base de données de l'hôpital Henri Mondor (**Tableau 1**) permet de décrire la plupart des caractéristiques du MACS. Le développement des symptômes est souvent lent et dure plusieurs mois. Des myalgies diffuses ont été observées avec une prévalence de 55 à 96 %. Depuis la première description du syndrome, la myalgie est reconnue comme étant l'un des symptômes cardinaux. Une étude de l'InVS (18) a montré que les myalgies apparaissent de façon distale dans les membres inférieurs puis se répandent progressivement dans l'ensemble du corps. Lors d'un examen médical, les patients présentent souvent quelques points sensibles seulement, et parfois même aucun. Cette sensibilité de parties du corps définies est l'une des caractéristiques typiques des fibromyalgies et compte parmi les critères cliniques de la fibromyalgie proposés en 1990 par l'American College of Rheumatology (ACR) (20). En toute logique, les patients atteints de MFM ne répondaient pas aux critères de la fibromyalgie définis en 1990 par l'ACR (7). Chez une minorité de patients, les myalgies représentent le seul trouble fonctionnel. Des arthralgies sont moins couramment signalées (14 à 84 % selon les séries), et peuvent parfois représenter le seul trouble fonctionnel. Des douleurs au niveau de la colonne vertébrale et au niveau du dos sont également très fréquentes. Enfin, les patients atteints de MFM présentent habituellement des arthromyalgies diffuses qui affectent à la fois les parties proximales et distales des membres inférieurs et supérieurs et de la colonne vertébrale ; la douleur se manifeste généralement au réveil et est intensifiée

par les efforts physiques et les activités quotidiennes, entraînant un handicap prononcé. Un examen médical révèle une force musculaire souvent normale, et la présence d'un réel déficit doit inciter à rechercher un processus inflammatoire ou dysimmunitaire diffus dans les muscles (par exemple une myosite à inclusions ou une myopathie nécrosante auto-immune) pouvant être associée à une MFM.

### **Fatigue chronique**

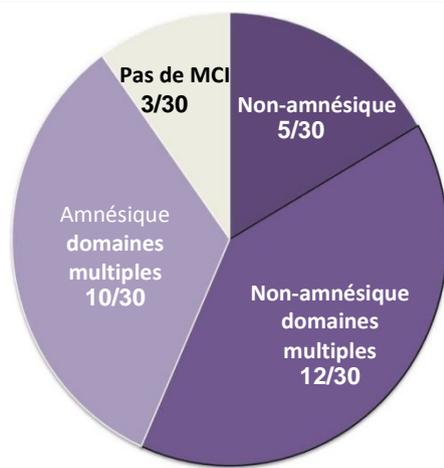
La fatigue chronique est le deuxième symptôme cardinal, avec une prévalence allant de 36 à 100 %, en fonction de l'étude (91 % dans l'étude InVS). Dans une étude menée auprès de 30 patients atteints de MFM (25), 28/30 d'entre eux (93 %) souffraient de fatigue chronique (durée > 6 mois). La fatigue était considérée comme intense et débilante chez 26/30 patients (87 %), causait une baisse d'activité importante pour 24/30 patients (80 %), était présente plus de la moitié du temps pour 19/30 patients (63 %), affectait à la fois les fonctions physiques et mentales chez 16/30 patients (53 %) et n'était pas atténuée par le repos chez 13/30 patients (43 %). La majorité d'entre eux (16/30, soit 53 %) répondaient aux critères internationaux d'Oxford de 1991 ou des CDC de 1994 pour le syndrome de fatigue chronique (25). Chez certains patients, la fatigue peut être le seul symptôme au début et peut apparaître plusieurs mois avant la douleur.

### **Troubles cognitifs associés à la MFM**

Le troisième signe clinique cardinal de la MFM est le déficit cognitif (5, 6). Cet élément a été longtemps négligé et considéré à tort comme élément non spécifique. En effet, la douleur chronique, l'état de fatigue chronique et les syndromes dépressifs sont connus pour nuire aux performances intellectuelles et cognitives, particulièrement à l'attention et à la concentration. Dans la plupart des études, les troubles cognitifs n'étaient pas mentionnés. La prévalence des difficultés cognitives s'étend de 20 à 68 % (5, 12, 23–25). Dans une première étude complète (5), nous avons démontré que tous les patients atteints de MFM souffrent d'atteintes neuropsychologiques quantifiables. Les troubles cognitifs associés à la MFM (MMF associated cognitive dysfunction - MACD) sont généralement sévères et ne sont pas corrélés à la douleur, la fatigue, la dépression, la durée de la maladie ou la prise de médicament (5, 6).

**Tableau 2 | Prévalence des principales manifestations cliniques chez les patients atteints de MFM dans les séries publiées.**

Référence	Nbre de patients	Myalgies (%)	Arthralgies (%)	Troubles cognitifs (%)	Manifestations psychiatriques	Autres
(1)	14	86	64	–	–	Faiblesse 43 % Fièvre 28 % Dyspnée 21 %
(21)	12	92	58	–	–	Faiblesse 42 % Fièvre 17 % Douleur à la colonne vertébrale 17 %
(22)	7	86	14	14	14	Sclérose en plaques (SEP) 100 %
(2)	50	94	–	–	–	Maladies auto-immunes 34% (SEP 12 %)
(23, 24)	10	60	30	20	–	
(25)	30	87	57	50	50	Syndrome de fatigue chronique 53 %
(12)	30	88	57	50	53	Maladies auto-immunes 19 %
(26)	9	55	–	–	–	Signes neurologiques 44 %
(5)	25	96	84	68 (Déclaration des patients)	52	Troubles cognitifs 100 %
(27)	16	56	12,5	–	–	Syndrome de fatigue chronique 50 %
(18)	53	81	57	–	–	Céphalée 28 % Dyspnée 27 %
(19)	28	81	50	–	–	



**FIGURE 2 | Trouble cognitif léger (MCI) dans la MFM.** Classification de 30 patients atteints de MFM selon le profil neuropsychologique du trouble cognitif. 27 patients sur 30 (90 %) répondaient aux critères pour le MCI, du type amnésique/domaines multiples pour 10/30 (33 %) et du type non amnésique pour 17/30 (56,7 %), domaines multiples pour 12/30 (40 %). Résultats tirés de Passeri et al. (6).

En comparaison avec un groupe témoin de patients atteints d'arthrite et de douleurs chroniques, les patients atteints de MFM présentent des pertes cognitives spécifiques et prononcées. Le profil cognitif combine un syndrome dysexécutif, une perte de mémoire et des signes de déconnexion interhémisphérique (5). Les déficits cognitifs ne sont pas corrélés avec la douleur, la fatigue, la dépression ou la durée de la maladie. La plupart des patients répondaient aux critères du trouble cognitif léger (MCI) dyséxecutif/non amnésique (**Figure 2**), même si certains déficits cognitifs semblent inhabituellement graves (6). Les MACD sont probablement la caractéristique la plus handicapante de la MFM mais semblent être stables dans le temps, malgré des fluctuations marquées (6). Un suivi sur le long terme est nécessaire pour déterminer l'évolution des patients.

### Autres manifestations

Les manifestations psychiatriques sont inhabituelles chez les patients atteints de MFM, ce qui mène souvent les médecins à considérer les plaintes d'ordre physique comme étant d'origine psychosomatique. Lorsqu'on évalue cela, la prévalence des troubles de l'humeur s'étend de 50 à 60 % (6, 25). Les manifestations psychiatriques associées à la MFM n'ont pas été étudiées spécifiquement jusqu'à présent, mais elles peuvent être plausiblement consubstantielles à la maladie et peuvent contribuer à altérer les relations des patients avec les médecins. Diverses autres plaintes sont rapportées par les patients atteints de MFM, celles étant les plus souvent rencontrées étant la dyspnée et la céphalée (12).

### NATURE DE L'ASSOCIATION ENTRE LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES DE LA MFM ET LES SYMPTÔMES

L'authenticité du lien entre les signes cliniques généraux et la lésion histopathologique focale de la MFM a été contestée à plusieurs reprises. Cependant, depuis sa première description, des preuves ont été accumulées en faveur d'un lien non fortuit entre la lésion histologique et les symptômes présentés par les patients. Tout d'abord, chez les patients atteints de MFM, des myalgies apparaissent presque systématiquement après l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium (2). Deuxièmement, l'évaluation rétrospective de 1 292 patients consécutifs ayant subi une biopsie musculaire du muscle deltoïde à des fins de diagnostic a montré un lien hautement significatif ( $p < 0,0001$ ) entre les myalgies chroniques et l'identification d'une MFM à la biopsie (2). Il est intéressant de voir que ces résultats corroborent une précédente enquête à grande échelle identifiant les myalgies et arthralgies comme effets indésirables de la vaccination contre l'hépatite B (28). Troisièmement, une étude cas-témoin diligentée par l'Afsaps a montré que (i) les personnes ayant des lésions histologiques de MFM ont plus fréquemment signalé souffrir d'asthénie dès l'origine que les personnes non atteintes de MFM et (ii) les limitations fonctionnelles dues à la fatigue étaient plus importantes chez les personnes atteintes de MFM que chez celles non atteintes de MFM (19). Même s'ils n'ont été décrits que récemment, les MACD sont à ce jour reconnus comme étant une caractéristique fondamentale de la MFM, ces troubles étant beaucoup plus fréquents et graves que ce que l'évaluation neurologique habituelle laisse à supposer (5). Il est important de souligner qu'il a été montré que des facteurs non-spécifiques tels que la douleur, la fatigue, la dépression ou les médicaments ne peuvent expliquer entièrement la perte cognitive à eux-seuls et, en comparaison avec un groupe témoin de patients atteints de maladies douloureuses, les patients atteints de MFM présentaient des déficits cognitifs plus graves. Le profil des troubles neuropsychologiques est comparable à celui décrit dans des pathologies inflammatoires ou toxiques telles que la sclérose en plaque, les infections du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou du virus de l'hépatite C (VHC) ou d'exposition chronique à l'aluminium, renforçant l'idée que les MACD reflètent une atteinte sous-jacente

du cerveau d'ordre organique, inflammatoire ou toxique (5).

## ÉTUDES EN LABORATOIRE SUR DES PATIENTS ATTEINTS DE MFM

Un diagnostic positif nécessite que soient détectées des lésions persistantes de MFM lors de la biopsie chirurgicale du muscle deltoïde chez l'adulte et du muscle quadriceps chez l'enfant (voir ci-dessus). Une élévation des taux de créatine kinase (CK) dans le plasma peut être observée chez presque un tiers des patients. Exceptionnellement, les taux de CK peuvent s'élever au début puis revenir à la normale. Certains patients ont présenté des taux de CK élevés, généralement liés au processus de myonécrose en cours avec activation du complément, généralement attribuée au mécanisme auto-immun. Plus généralement, la présence d'un taux de CK élevé et persistant devrait inciter à rechercher une autre cause d'atteinte musculaire, en particulier la myopathie inflammatoire/dysimmunitaire qui peut être associée à la MFM (voir ci-dessous). Les taux sériques d'aluminium restent compris dans les valeurs de référence (2). Cependant, par la mesure d'excrétion urinaire de l'aluminium, il a été possible de démontrer la présence d'une surcharge d'aluminium chez un patient atteint du syndrome de fatigue chronique associé à une vaccination et d'une MFM (29). L'électrodiagnostic peut révéler une caractéristique myopathique chez quasiment un tiers des patients. L'IRM des muscles squelettiques apporte généralement peu d'informations, sauf en cas de myopathie diffuse associée.

Chez les patients atteints de MFM, la scintigraphie au gallium-67 ( $Ga^{67}$ ) a révélé une tendance caractéristique à l'hyperfixation, principalement observée dans les fascias et les zones péri-articulaires des membres inférieurs, avec une topographie parallèle à la douleur. Ces caractéristiques sont différentes de celles observées dans la sarcoïdose (lésions nodulaires) et la fibromyalgie (apparence normale). Le gallium-67 ( $Ga^{67}$ ) est un radio-isotope qui se lie au récepteur de la transferrine (CD 71), qui est surtout exprimé à la surface des macrophages et de différents types de lymphocytes activés. Cependant, le substrat histopathologique des anomalies scintigraphiques dans la MMF n'a pas été déterminé jusqu'à présent.

En raison de troubles cognitifs, la plupart des patients ont subi une IRM cérébrale de routine. Sauf pour le sous-ensemble de patients chez lesquels la MMF est associée à la sclérose en plaques (9,3 %) (12, 22) l'IRM cérébrale ne donne que peu d'informations. En effet, dans une étude récente, l'IRM était normale/anormale dans 48 % des cas ou mettait en évidence des hypersignaux T2 de la substance blanche sustentoriale du cerveau non spécifiques dans 38,5 % des cas (6). D'autres anomalies comprenaient l'atrophie corticale (20 %) ou du corps calleux (12 %). Au contraire, l'imagerie fonctionnelle (tomographie d'émission monophotonique, TEMP) était anormale dans 89 % des cas, des hypoperfusions affectant principalement l'hippocampe, l'amygdale et le noyau caudé (6). Lorsqu'ils sont réalisés, les potentiels évoqués (auditif, visuel et sensoriel) affichent des anomalies évocatrices de démyélinisation du système nerveux central (SNC) chez 38,5 % des patients atteints de MMF (6).

## ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES DANS LA MFM

L'aluminium est un puissant activateur du système immunitaire. En plus des symptômes généraux, 19 % des patients souffrent d'une maladie auto-immune définie au moment du diagnostic de la MFM : il peut s'agir d'une sclérose en plaque, mais aussi d'une thyroïdite auto-immune, d'une myosite à inclusions, d'une dermatomyosite, d'une arthrite rhumatoïde ou d'un syndrome de Sjögren (12, 22, 30–32). Une activation immunitaire prolongée peut être à l'origine des arthralgies et du syndrome de fatigue chronique (33) et ce dernier pourrait être le résultat de l'effet adjuvant accru des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium (34). Ces effets peuvent être associés à une production permanente de cytokines pro-inflammatoires [interleukine (IL)-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , et GM-CSF], même si les modifications rapportées sont trop variables pour être utilisées à des fins de diagnostic dans le syndrome de fatigue chronique (35–38). Les patients atteints de MFM présentent fréquemment des anomalies immunologiques, en particulier une augmentation du nombre de lymphocytes B dans la circulation sanguine et la présence d'auto-anticorps anti-nucléaires et anti-phospholipides (données non publiées). Le dépistage approfondi de cytokine a montré l'augmentation des taux sériques de monocyte chemoattractant protein 1 (CCL2/MCP-1) chez les patients atteints de MFM en comparaison avec des sujets en bonne santé. Les patients atteints de MFM n'ont pas montré d'élévation d'autres cytokines. Ceci contraste avec les patients inflammatoires chez lesquels les niveaux sériques de CCL2/MCP-1 sont stables, alors que d'autres cytokines inflammatoires sont élevées (39).

## FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE

L'existence de facteurs de prédisposition individuelle, encore non-identifiés, à développer une MFM post-vaccinale persistante avec des symptômes systémiques est suggérée par la faible proportion de cas détectés parmi les personnes vaccinées (9). Une prédisposition génétique a été longuement suspectée chez les patients, en particulier sur la base de cas familiaux (23, 24, 40, 41). Cette perspective est renforcée par les résultats expérimentaux montrant que le bagage génétique est un facteur clé pour la persistance du granulome post-vaccinal (3). La MFM est caractérisée par l'augmentation de CCL2/MCP-1 en circulation, une cytokine impliquée dans la pénétration de nanomatériaux dans le cerveau (11, 39). Le génotypage de 252 patients atteints de MFM et 516 témoins dans le gène CCL2 était en faveur de l'association entre l'haplotype rs1024611/rs3760396 et la maladie (Odds Ratio : 1,280,  $p = 0,088$ ) (11). Cependant, chez 94 patients avec l'haplotype correspondant, le séquençage de 3 exons, 2 introns et 3,5kb en amont dans le gène CCL2/MCP1 n'a pas révélé d'anomalies. Il semble plausible que la surexpression du gène CCL2 résulte d'un mécanisme de transmission et des approches pan-génomiques (G-WAS, exome) seront nécessaires pour identifier les variantes génétiques associées à la MFM.

**Tableau 3 | Critères pour ASIA [Shoenfeld et Agmon-Levin (42)].**

Critères majeurs	
Exposition à un stimulus externe (infection, vaccin, silicone, adjuvant) avant l'apparition des signes cliniques	
L'apparition de signes cliniques « typiques »	
Myalgie, myosites ou faiblesse musculaire,	
Arthralgie et/ou arthrite	
Fatigue chronique, sommeil non-réparateur ou troubles du sommeil	
Manifestations neurologiques (en particulier associées à la démyélinisation)	
Déficit cognitive, perte de mémoire	
Pyrexie, bouche sèche	
Le retrait de l'agent stimulant induit une amélioration	
Biopsie typique des organes concernés	
Critères mineurs	
L'apparition d'auto-anticorps ou anticorps dirigés contre l'adjuvant suspecté	
Autres signes cliniques (par ex. : le syndrome du côlon irritable)	
HLA spécifique (par ex. : HLA DRB1, HLA DQB1)	
Évolution d'une maladie auto-immune (par ex. : la SEP, la sclérodermie - sclérose systémique)	

## SYNDROME AUTO-IMMUN/INFLAMMATOIRE ASSOCIÉ AUX ADJUVANTS

En 2010, Shoenfeld et Agmon-Levin ont proposé le concept de *syndrome auto-immun/inflammatoire induit par les adjuvants (autoimmune/inflammatory syndrome induced adjuvants - ASIA)* qui inclut différents syndromes cliniques induits par l'exposition à des xénobiotiques ayant des propriétés d'adjuvant de l'immunité (42). ASIA inclut la siliconose (complication associées aux implant contenant du silicone), le syndrome de la Guerre du Golfe, la MFM ainsi que les phénomènes post-vaccinaux. ASIA est caractérisé par plusieurs symptômes communs dont (i) les symptômes musculaires (myalgies, faiblesse musculaire) ; (ii) les atteintes articulaires (arthralgie, arthrite) ; (iii) la fatigue chronique et les troubles du sommeil et (iv) une atteinte neurologique et/ou cognitive (**Tableau 3**).

## CONCLUSION

Pendant des décennies, les vaccins ont démontré leurs avantages inestimables dans la lutte contre les maladies transmissibles. L'apparition répétée de menaces infectieuses pointe de manière cruciale la nécessité d'avoir des vaccins pleinement adaptés à une population aussi large que possible. Les mécanismes biologiques exacts conduisant au déclenchement de signes cliniques chez les patients souffrant de lésions persistantes de MFM persistantes sont jusqu'à présents inconnus. À la lumière de l'histoire de la MFM, on peut penser qu'il est temps pour les agences sanitaires gouvernementales de repenser les méthodes d'évaluation concernant la sécurité d'utilisation à long terme des composants inorganiques et de soutenir des programmes de recherche appropriés.

## REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié de financements pour la recherche par (i) les associations de patients : E3M (Entraide aux Malades de Myofasciite à Macrophages), “Neurodélivrance des particules injectées par voie intra musculaire et sécurité des adjuvants aluminiques,” AFM (Association Française contre les Myopathies) “Experimental study of neuromuscular toxicity of aluminum adsorbed vaccines” (subvention #7239); (ii) Dwoskin Foundation (Nano in brain); (ii) la Région Ile-de-France par un programme PICRI (Partenariat Institutions- Citoyens pour la Recherche et l’Innovation) “Recherche de polymorphismes dans les gènes codant pour des facteurs inflammatoires (chimiokines) dans la myofasciite à macrophages” (numéro d'accord de subvention 241440). Nous tenons à remercier pour leurs contributions les plus utiles : Pr. Anne-Catherine Bachoud- Levi, Dr. Pierre Brugières, Pr. Créange, Pr. Sophie Hue, Pr. Emmanuel Itti, Pr. Jean-Pascal Lefaucheur, et Yasmine Baba-Amer.

**Titre Original :** *Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis*

**Traduction :** *Héloïse Marguier et Isabelle Meyer, traductrices diplômées en Traductions Scientifiques et Techniques - [heloise.marguier@gmail.com](mailto:heloise.marguier@gmail.com); [isabelle.adam.meyer@hotmail.fr](mailto:isabelle.adam.meyer@hotmail.fr)*

## RÉFÉRENCES

- Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM). *Lancet* (1998) **352**(9125):347–52. doi:10.1016/S0140-6736(98)02326-5
- Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain* (2001) **124**(Pt 9):1821–31. doi:10.1093/brain/124.9.1821
- 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**(5):347–52. doi:10.1016/j.nmd.2006.02.004
- Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus* (2012) **21**(2):184–9. doi:10.1177/0961203311429557
- Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugières P, Cesaro P, Chevalier X, et al. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem* (2009) **103**(11):1571–8. doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.08.005
- Passeri E, Villa C, Couette M, Itti E, Brugières P, Cesaro P, et al. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF). *J Inorg Biochem* (2011) **105**(11):1457–63. doi:10.1016/j.jinorgbio.2011.08.006
- Ragunathan-Thangarajah N, Le Beller C, Boutouyrie P, Bassez G, Gherardi RK, Laurent S, et al. Distinctive clinical features in arthro-myalgic patients with and without aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study. *J Inorg Biochem* (2013) **128**:262–6. doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.07.020
- Kissel JT. Muscle biopsy in patients with myalgia: Still a painful decision. *Neurology* (2007) **68**:170–1. doi:10.1212/01.wnl.0000254503.91471.f5
- WHO Vaccine Safety Advisory Committee. Macrophagic myofasciitis and aluminum-containing vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* (1999) **74**:337–40.
- Verdier F, Burnett R, Michelet-Habchi C, Moretto P, Fievet-Groyne F, Sauzeat E. Aluminium assay and evaluation of the local reaction at several time points after intramuscular administration of aluminium containing vaccines in the cynomolgus monkey. *Vaccine* (2005) **23**(11):1359–67. doi:10.1016/j.vaccine.2004.09.012
- Khan Z, Combadière C, Authier FJ, Itier V, Lux F, Exley C, et al. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. *BMC Med* (2013) **11**:99. doi:10.1186/1741-7015-11-99
- Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. *Immunol Allergy Clin North Am* (2003) **23**(4):699–712. doi:10.1016/S0889-8561(03)00095-X
- Caulfield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, et al. Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice. *Hum Vaccin* (2007) **3**(4):139–45. doi:10.4161/hv.3.4.4309
- Siegrist CA. Vaccine adjuvants and macrophagic myofasciitis. *Bull Acad Natl Med.* (2003) **187**(8):1511–8. French.
- Papo T. Macrophagic myofasciitis: focal or systemic? *Joint Bone Spine* (2003) **70**(4):242–5. doi:10.1016/S1297-319X(03)00093-9
- McKee AS, MacLeod MK, Kappler JW, Marrack P. Immune mechanisms of protection: can adjuvants rise to the challenge? *BMC Biol* (2010) **8**:37. doi:10.1186/1741-7007-8-37
- Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, et al. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26 Al. *Vaccine* (1997) **15**:1314–8. doi:10.1016/S0264-410X(97)00041-8
- InVS (Institut de Veille Sanitaire). [Exploratory Report on Macrophagic Myofasciitis] (2001). Available from: [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB\\_6076](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_6076)
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité sanitaire des Produits de Santé). [Exploratory Epidemiological Survey of Macrophagic Myofasciitis] (2003). Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/030593fa4e393af7cec8ff7092832215.pdf)
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* (1990) **33**(2):160–72. doi:10.1002/art.1780330203
- Chérin P, Authier FJ, Gherardi RK, Romero N, Laforêt P, Eymard B, et al. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* (2000) **43**(7):1520–6. doi:10.1002/1529-0131(200007)43:7<1520::AID-ANR16>3.0.CO;2-Q
- Authier FJ, Chérin P, Créange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, et al. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* (2001) **124**(Pt 5):974–83. doi:10.1093/brain/124.5.974
- Guis S, Mattei JP, Nicoli F, Pellissier JF, Kaplanski G, Figarella-Branger D, et al. Identical twins with macrophagic myofasciitis: genetic susceptibility and triggering by aluminic vaccine adjuvants? *Arthritis Rheum* (2002) **47**(5):543–5. doi:10.1002/art.10666
- Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1\*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* (2002)

- 46(9):2535–7. doi:10.1002/art.10465
25. Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* (2003) **48**(2):569–70. doi:10.1002/art.10740
  26. Guis S, Mattei JP, Pellissier JF, Nicoli F, Figarella-Branger D, Le Fur Y, et al. MRI and 31PMR spectroscopy investigations of muscle function disclose no abnormality in macrophagic myofasciitis. *J Rheumatol*. (2004) **31**(11):2313–4.
  27. Santiago T, Rebelo O, Negrao L, Matos A. Macrophagic myofasciitis and vaccination: Consequence or coincidence? *Rheumatol Int* (2014). doi:10.1007/s00296-914-3065-4
  28. 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**(3):254–6. doi:10.1016/0002-9343(92)90073-K
  29. Exley C, Swarbrick L, Gherardi RK, Authier FJ. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* (2009) **72**(2):135–9. doi:10.1016/j.mehy.2008.09.040
  30. Chérin P, Menard D, Mouton P, Viillard JF, Le Hello C, Authier FJ, et al. Macrophagic myofasciitis associated with inclusion body myositis: a report of three cases. *Neuromuscul Disord* (2001) **11**(5):452–7. doi:10.1016/S0960-8966(01)00194-8
  31. Lazaro E, Doutre MS, Coquet M, Bouillot S, Beylot-Barry M, Beylot C. [Coexistence of dermatomyositis and macrophagic myofasciitis]. *Presse Med* (2005) **34**(6):438–40. doi:10.1016/S0755-4982(05)83938-7
  32. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol* (2011) **41**(2):163–8. doi:10.1007/s12016-010-8212-4
  33. Landay A, Jessop C, Lenette E, Levy J. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* (1991) **338**:707–12. doi:10.1016/0140-6736(91)91440-6
  34. Agmon-Levi N, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies – the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev* (2008) **8**(1):52–5. doi:10.1016/j.autrev.2008.07.026
  35. Aggarwal BB, Puri RK. Common and uncommon features of cytokines and cytokine receptors: an overview. In: Aggarwal BB, Puri RK, editors. *Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy*. Cambridge: Blackwell Science Inc (1995). p. 3–24.
  36. Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood* (1996) **87**:2095–147.
  37. Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* (1998) **49**:1–13. doi:10.1146/annurev.med.49.1.1
  38. Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. *Chronic Fatigue and Its Syndromes*. Oxford: Oxford University Press (1998).
  39. Cadusseau J, Ragunathan-Thangarajah N, Surenaud M, Hue S, Authier FJ, Gherardi RK. Selective elevation of circulating CCL2/MCP1 levels in patients with longstanding post-vaccinal macrophagic myofasciitis and ASIA. *Curr Med Chem* (2014) **21**(4):511–7. doi:10.2174/09298673113206660287
  40. Amoura Z, Costedoat N, Maisonobe T, Godeau P, Piette JC. Familial macrophagic myofasciitis. *Ann Rheum Dis* (2000) **59**(11):927–8. doi:10.1136/ard.59.11.926b
  41. Nevo Y, Kutai M, Jossiphov J, Livne A, Neeman Z, Arad T, et al. Childhood macrophagic myofasciitis-consanguinity and clinicopathological features. *Neuromuscul Disord* (2004) **14**(4):246–52. doi:10.1016/j.nmd.2003.12.005
  42. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* (2011) **36**(1):4–8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003

**Déclaration de conflits d'intérêts :** Les auteurs déclarent que la recherche a été menée en l'absence de toutes relations commerciales ou financières qui pourraient être interprétées comme un conflit d'intérêts potentiel.

Reçu : 30 juillet 2014, article en attente de publication : 19 septembre 2014; accepté : 24 octobre 2014; publié en ligne : 28 novembre 2014.

Citation : Rigolet M, Aouizerate J, Couette M, Ragunathan-Thangarajah N, Aoun-Sebaiti M, Gherardi RK, Cadusseau J and Authier FJ (2014) Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis. *Front. Neurol.* **5**:230. doi: 10.3389/fneur.2014.00230

Cet article a été soumis à Neurodegeneration, une section de la revue *Frontiers in Neurology*.

Copyright © 2014 Rigolet, Aouizerate, Couette, Ragunathan-Thangarajah, Aoun-Sebaiti, Gherardi, Cadusseau et Authier. Ceci est un article « open access » distribué sous la licence Creative Commons Attribution License (CC BY). L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums est autorisée, à condition que le(s) auteur(s) de l'original ou le détenteur de licence soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée, en accord avec les pratiques académiques acceptées. Toute reproduction, distribution ou reproduction non conforme à ces termes est interdite.