

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

Actualités sur la dermatomyosite juvénile

RÉSUMÉ : La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés très caractéristiques. Son étiopathogénie reste mal connue. Il s'agit d'une vascularite systémique. Sur le plan diagnostique, l'IRM musculaire est un examen clé qui pourrait dans l'avenir se substituer à l'EMG et à la biopsie musculaire.

Les corticoïdes sont le traitement de première intention, ils ont transformé le pronostic de la maladie. Les IgIV et certains immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont utilisés en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes. Sur le plan dermatologique, la photoprotection doit être draconienne. Le recours aux antipaludéens de synthèse est parfois préconisé. Les IgIV ont une place qui reste à déterminer. La mortalité est en nette diminution et varie de 0,7 à 7 %. La première cause de décès est le sepsis dont le point de départ est souvent pulmonaire. La calcinose est une complication grave dont l'incidence est en diminution. Le traitement en est décevant.

La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ. À la phase aiguë, elle vise à réhabiliter le malade par des exercices modérés qui ne risquent pas d'aggraver l'inflammation musculaire.



→ M. RYBOJAD
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés caractéristiques. Son étiopathogénie reste mal connue. La biopsie musculaire est l'examen de référence pour établir le diagnostic. Il s'agit d'une vascularite systémique, à la différence de l'adulte. Les corticoïdes restent le traitement de première intention. Les IgIV et certains immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont indiqués en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes.

plus précoce pour les filles. Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes et le diagnostic est de 6 mois avec des écarts allant de 5 semaines à 2 ans. Dans 60 % des cas, un processus infectieux est retrouvé dans les 3 mois précédant l'apparition des signes cliniques.

Clinique

Les manifestations dermatologiques sont proches de celles de l'adulte. Les lésions cutanées sont très caractéristiques. Leur reconnaissance est essentielle car elles peuvent précéder l'atteinte musculaire, voire être isolées.

Épidémiologie

L'âge moyen d'apparition de la DMJ se situe autour de 7 ans, avec une atteinte

Le début est souvent insidieux à l'origine de retard diagnostique, l'enfant s'adaptant le plus souvent à son déficit musculaire. La présence d'un érythème

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

lilacé associé à un œdème périorbitaire en lunettes est quasi pathognomonique (**fig. 1 et 2**), de même que les papules de Gottron (**fig. 3**) (30 à 70 % des cas).

On observe par ailleurs :

– un érythème en bandes du dos des mains, sous forme de plaques érythé-



FIG. 1 : Érythème œdémateux du visage, lilacé. Œdèmes des paupières.



FIG. 2 : DMJ typique avec œdème de couleur lilacée, œdèmes des paupières. Atteinte du décolleté. Photosensibilité marquée.



FIG. 3 : Papules de Gottron.

mateuses ou violacées de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes (**fig. 4**);

– un érythème des coudes et des genoux (**fig. 5**);

– un érythème périunguéal et tégangiectasique douloureux à la palpation, avec parfois la présence de mégacapillaires visibles à l'œil nu ou en dermatoscopie;

– un œdème facial avec érythème violacé héliotrope;

– des tégangiectasies périunguérales, voire un syndrome de Raynaud, plus rarement des lésions de vascularite cutanée avec nécrose.

Il existe une photosensibilité cutanée souvent très marquée. Au cours de l'évolution, peut survenir une calcinose dont l'incidence est estimée entre 30 et 70 %.

Il s'agit de calcifications localisées au niveau sous-cutané et/ou musculo-aponevrotique et dont le siège de prédilec-



FIG. 4 : Main de la DMJ. Erythème en bande du dos des articulations. Erythème douloureux des sertisures (signe de la manucure).



FIG. 5 : Érythème lilacé des genoux.

tion se situe au niveau des coudes, des genoux, des fesses et dans les zones de traumatisme. Elles peuvent régresser de façon spontanée, s'ulcérer avec risque de surinfections secondaires ou être responsables de douleurs intenses, de séquelles esthétiques ou fonctionnelles majeures.

Physiopathologie

La dermatomyosite figure parmi les myosites, qui désignent les affections associant un déficit musculaire à un infiltrat inflammatoire du muscle strié. La susceptibilité génétique ne fait plus doute depuis la découverte de groupages de systèmes HLA prédisposants.

À l'instar d'autres maladies auto-immunes, des facteurs environnementaux devraient vraisemblablement intervenir pour déclencher la maladie; mais aucun d'entre eux n'a été formellement identifié. L'hypothèse d'une interaction avec des agents infectieux au cours de la période périnatale et la prime enfance n'a pu être démontrée.

Les interférons de type I, notamment l'interféron α , occupent un rôle central dans le développement des myosites inflammatoires. L'interféron α semblerait être à l'origine de la surexpression des molécules du CMH de classe I dans les myofibrilles et de la stimulation de la synthèse de chémokines et de cytokines pro-inflammatoires.

Des polymorphismes du $TNF\alpha$ et de l'interleukine-1, cytokines susceptibles d'induire la production d'interféron α , ont déjà été retrouvés avec prédilection chez les patients souffrant de DMJ. Certains de ces polymorphismes sont synonymes de sévérité, notamment le $TNF\alpha$ -308A qui caractérise des enfants dont les concentrations de thrombospondine-1 circulante sont particulièrement élevées et dont la vasculopathie est plus sévère.

Le mécanisme final responsable de l'agression, musculaire et extramusculaire, est en revanche mieux connu : la microangiopathie médiée par le complément et le complexe d'attaque membranaire provoque les phénomènes ischémiques, eux-mêmes à l'origine de la réaction inflammatoire observée. Cette réaction, impliquant des lymphocytes T, est induite et entretenue par les cellules dendritiques plasmacytoïdes matures.

Ces cellules présentatrices de l'antigène se retrouvent à des concentrations élevées dans l'infiltrat inflammatoire périvasculaire des malades. Il s'agit là d'un processus pathologique différent de celui des polymyosites, au cours desquelles les myofibrilles subissent une cytotoxicité directe des lymphocytes T CD8 auto-réactifs. D'autres particularités ont été observées dans la DMJ comme l'expression préférentielle par les vaisseaux musculaires de molécules d'adhésion de type ICAM-1.

Examens complémentaires

1. Anomalies des enzymes musculaires

Les anomalies du dosage sérique des enzymes musculaires représentent le critère paraclinique le plus fréquemment exploité dans les DMJ.

Les CPK sont élevées dans 75 à 85 % des cas avec des valeurs moyennes autour de 2000 U/L \pm 1000. Un taux normal peut s'observer notamment au début de la maladie, n'éliminant pas le diagnostic. La surveillance du dosage des CPK est nécessaire au cours de l'évolution, permettant d'évaluer l'efficacité du traitement.

2. Anomalies histologiques et électromyographiques

L'électromyogramme retrouve de façon caractéristique une triade associant des potentiels moteurs courts et polyphasiques, une fibrillation et une décharge

répétée à haute fréquence. En fait, cet examen est rarement demandé chez l'enfant, la **biopsie musculaire** restant l'examen de référence qui permet de confirmer le diagnostic. Certaines anomalies histologiques retrouvées sont communes à d'autres myosites : fibres musculaires nécrotiques ou en cours de régénération et infiltrats inflammatoires à cellules mononucléées. D'autres sont plus spécifiques : atrophie périfasciculaire, micro-infarctus ou vacuoles ischémiques en centro-fasciculaire. Des infiltrats inflammatoires périvasculaires composés essentiellement de lymphocytes B et CD4+ sont souvent retrouvés.

On peut observer aussi une altération des capillaires et des cellules endothéliales bien visible en microscopie électronique. Il existe par ailleurs des microthrombi au sein des capillaires, avec dépôts intravasculaires d'immun-complexes IgG/IgM et/ou C3 et surtout du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (MAC) ainsi qu'une expression diffuse de l'antigène HLA classe I.

Le recours à l'IRM pour guider le siège de la biopsie musculaire est utile pour optimiser sa sensibilité. Elle est de plus essentielle pour poser le diagnostic et pourrait, dans l'avenir, se substituer à l'EMG et à l'histologie.

3. Autres examens complémentaires

D'autres examens peuvent s'avérer utiles : la radiographie thoracique est intéressante à la recherche d'un syndrome interstitiel, en première intention avant la TDM thoracique ou les EFR. L'atteinte interstitielle pulmonaire, habituellement asymptomatique est relativement rare chez l'enfant, mais potentiellement mortelle.

Examens immunologiques

Près des 2/3 des patients sont positifs pour les anticorps antinucléaires, parmi

lesquels une majorité d'enfants porteurs de l'association DMJ-sclérodémie systémique. Il a été démontré récemment que les enfants anti-p155/140 kDa positifs développent des atteintes cutanées plus sévères, sans retentissement quant à l'évolution globale de leur maladie.

Traitement

1. Traitements systémiques

La corticothérapie systémique a représenté un véritable tournant dans la prise en charge de la dermatomyosite juvénile. Tous les auteurs s'accordent à la considérer comme étant le traitement de première intention, sachant qu'une bonne réponse est observée chez près de 3/4 des malades. En revanche, le schéma posologique et les modalités d'administration ne font pas encore l'objet de consensus.

Il est classique d'initier le traitement par de la prednisone à hauteur de 2 mg/kg par jour. Cette dose peut être fractionnée en plusieurs prises par jour dans les formes jugées sévères. Le choix entre voie orale et bolus intraveineux (méthylprednisolone 10-30 mg/kg par jour sans dépasser 1 g/j, 3 jours de suite) pourrait influencer de façon favorable l'évolution à long terme et prévenir l'apparition des calcinoses. C'est un traitement de longue durée, à décroître très progressivement, sachant qu'une rémission s'observe 2 à 4 ans en moyenne après son instauration.

Les mesures hygiéno-diététiques adjuvantes ainsi que la supplémentation quotidienne en calcium et en vitamine D doivent être systématiques. La place des biphosphonates est discutée chez les enfants. Ces enfants sont cependant à haut risque d'ostéoporose.

En cas d'échec ou d'effets secondaires considérables, l'usage du **méthotrexate** doit être envisagé (0,4 mg/kg/semaine). La voie sous-cutanée doit être privilégiée du fait du risque de malabsorption

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

en rapport avec l'éventuelle vascularite digestive. L'association corticoïdes-méthotrexate est une alternative à la corticothérapie seule : à défaut d'accélérer la rémission, elle permettrait de réduire les doses administrées en corticoïdes et, par là même, les effets secondaires et le risque de corticodépendance.

Les autres immunosuppresseurs sont dominés par la ciclosporine A et le CellCept. Le cyclophosphamide et l'azathioprine parfois proposés aux formes récalcitrantes sont beaucoup moins préconisés dans cette indication.

Les IgIV ont déjà été utilisées avec succès dans des formes sévères. Leur mécanisme d'action demeure obscur. L'efficacité des différentes solutions est *a priori* la même, et leur tolérance demeure assez bonne. Elles pourraient avoir un intérêt dans les formes amyopathiques.

L'hydroxychloroquine (Plaquenil : 6,5 mg/Lg/J) peut avoir un intérêt du fait de son action immunomodulatrice et de son effet photoprotecteur. Une surveillance ophtalmologique est indispensable.

Le tacrolimus topique (Protopic pommade 0,1 %), utilisé hors AMM, donne des résultats souvent spectaculaires dans les atteintes du visage.

Les biothérapies ciblées pourraient avoir une place dans la prise en charge de la DMJ : une amélioration notable a été constatée avec l'infliximab (inhibiteur du TNF α) ou le rituximab (inhibiteur des lymphocytes B CD20+) dans des formes sévères, mais dans trop peu d'observations pour en valider l'intérêt et l'innocuité. Seuls des essais cliniques contrôlés et randomisés pourront situer la place des biothérapies dans la prise en charge de la DMJ.

Dans les formes amyopathiques, la tendance est de plus en plus à l'abstention de tout traitement systémique. Cette

attitude conservatrice est justifiée dans la mesure où la majorité de ces patients reste asymptomatique, après plusieurs années de recul, suggérant le caractère bien distinct de cette entité au sein des DMJ. La photoprotection draconienne, associée aux antipaludéens de synthèse (sous stricte surveillance ophtalmologique : champs visuel, vision des couleurs, électrorétinogramme une fois par an) est conseillée. Le tacrolimus topique hors AMM nous a donné des résultats intéressants, et doit être réservé aux atteintes cutanées sévères (hors AMM). Le recours aux IgIV ne se conçoit qu'en milieu spécialisé dans les formes cutanées sévères.

2. Kinésithérapie

La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ. À la phase aiguë, elle vise à réhabiliter le malade par des exercices modérés qui ne risquent pas d'aggraver l'inflammation musculaire. Après contrôle du processus inflammatoire, il a été démontré qu'une kinésithérapie active est source d'amélioration fonctionnelle à long terme, aussi bien sur la force musculaire que sur l'amplitude des mouvements.

3. Traitements adjuvants

Divers moyens ont été employés pour traiter la calcinose : diltiazem, colchicine et chirurgie plastique. Dans des formes sévères et récalcitrantes, certains proposent les biphosphonates. **La photoprotection est indispensable** ; l'exposition aux ultraviolets est un facteur aggravant, aussi bien de l'atteinte cutanée que de l'inflammation musculaire.

Évaluation fonctionnelle

À côté d'outils non spécifiques comme le *Manual Muscle Testing* (MMT) et le *Childhood Myositis Assessment Score*

(CMAS) qui évaluent la force musculaire ou le *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) qui rend compte du handicap fonctionnel, le *Disease Activity Score* (DAS) reste le seul outil d'évaluation spécifique des dermatomyosites, car il prend en considération les signes cutanés.

La fiabilité de ces tests musculaires vient de leur caractère objectif et standardisé, permettant une meilleure évaluation clinique et donc un réajustement thérapeutique plus approprié. Ils devraient donc être pratiqués avant tout traitement et refaits à intervalles réguliers. MMT/CMAS, CHAQ et DAS constituent, à côté de l'évaluation musculaire globale par le médecin, l'évaluation musculaire globale par les parents/enfants et la qualité de vie liée à l'état de santé les six paramètres récemment retenus et validés à l'échelle internationale dans l'évaluation des DMJ. **Cette initiative a pour but de permettre des études comparatives et des essais cliniques à large échelle.**

Évolution

1. Profil évolutif

Le cours évolutif est un des aspects marquant la différence entre dermatomyosite de l'adulte et DMJ : une fois en rémission, les enfants et adolescents souffrant de DMJ semblent récupérer l'intégralité de leur fonction musculaire plus souvent que les adultes.

La définition de rémission ne fait pas encore l'objet d'un consensus : pour certains auteurs, elle est prononcée après 6 mois d'évolution, sans traitement et sans le moindre symptôme. La précocité de la mise en route du traitement est l'élément le plus déterminant sur la bonne évolution de la DMJ.

La mortalité est en nette diminution : actuellement, elle varie de 0,7 à 7 %, alors qu'elle était de 30 à 40 % il y a

quelques décennies. La première cause de décès est le sepsis dont le point de départ est souvent pulmonaire. Viennent ensuite les conséquences des localisations viscérales de la vasculopathie telles les perforations digestives, la défaillance myocardique ou la détresse respiratoire liée à l'atteinte interstitielle, à la faiblesse musculaire et/ou précipitée par les infections à répétitions.

2. Complications

La **calcinose** peut concerner plus de 40 % des enfants dont 1/4 avant que le diagnostic n'ait été formellement établi. Ces calcifications persistent en moyenne 16 mois, et peuvent être douloureuses ou exposer au risque d'ulcération avec issue du contenu crayeux, de surinfection ou de contractures avec impotence fonctionnelle (**fig. 6 et 7**).



FIG. 6 : Calcinose périarticulaire menaçant le pronostic fonctionnel de l'articulation (risque de flegsum irréversible).



FIG. 7 : Calcinose sévère avec attitude en flegsum irréductible.

POINTS FORTS

- ➔ La dermatomyosite juvénile (DMJ) est une myopathie auto-immune rare chez l'enfant et qui touche à la fois les muscles striés et la peau. Elle se manifeste par un déficit musculaire et par des signes cutanés très caractéristiques.
- ➔ Il s'agit d'une vascularite systémique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ➔ Au cours de l'évolution, peut survenir une calcinose qui réalise une complication grave de la maladie et doit être dépistée précocement. Le traitement est décevant.
- ➔ La mortalité est en nette diminution et varie de 0,7 à 7 %.
- ➔ Les corticoïdes sont le traitement de première intention, et ont transformé le pronostic de la maladie.
- ➔ Les IgIV et d'autres immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine) sont utilisés en cas de corticorésistance, parfois d'emblée par certaines équipes.
- ➔ La kinésithérapie représente un élément indispensable dans la prise en charge de la DMJ.
- ➔ Sur le plan dermatologique, la photoprotection doit être draconienne.

La recherche d'une néoplasie sous-jacente, classique chez l'adulte, est inutile chez l'enfant étant donné son caractère exceptionnel dans les formes juvéniles.

Entre 10 et 40 % des patients risquent de développer une **lipodystrophie**, qu'elle soit généralisée (**fig. 8**), partielle



FIG. 8 : Lipodystrophie généralisée au cours d'une DMJ.

ou locale. Ce groupe de malades présente un hirsutisme et des irrégularités menstruelles, et est enclin à développer une insulino-résistance, avec les conséquences propres de cette dernière : dyslipidémie et diabète de type 2. L'évolution peut aussi se compliquer de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, ou évoluer vers la sclérodermie ou le lupus systémique par exemple.

Conclusion

La DMJ est une affection rare, lourde et chronique, relevant d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire. Les critères diagnostiques sont en cours de réévaluation, probablement à la faveur de l'IRM musculaire qui commence d'ores et déjà à se substituer à l'électromyographie et l'histologie.

Le recours à la corticothérapie systémique et aux immunosuppresseurs

REVUES GÉNÉRALES

Myopathies

a permis de réduire la mortalité et la morbidité. La systématisation et la standardisation des tests musculaires et des scores d'évaluation de la sévérité de la maladie permettront un suivi plus juste et autoriseront des essais cliniques à large échelle.

Malgré le faible nombre de cas de DMJ, la tendance est à la définition de sous-groupes aux profils génétique, sérologique et clinique distincts, afin d'y adapter au mieux l'attitude thérapeutique.

Pour en savoir plus

1. SYMMONS DP, SILLS JA, DAVIS SM. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol*, 1995;34:732-736.
2. PACHMAN LM. Juvenile dermatomyositis: immunogenetics, pathophysiology, and disease expression. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002;28:579-602.
3. YOSHIOKA M, OKUNO T, MIKAWA H. Prognosis and treatment of polymyositis with particular reference to steroid resistant patients. *Arch Dis Child*, 1985;60:236-244.
4. PACHMAN LM, ABBOTT K, SINACORE JM *et al*. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr*, 2006;148:247-253.
5. PELORO TM, MILLER 3RD OF, HAHN TF *et al*. Juvenile dermatomyositis: a retrospective review of a 30-year experience. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:28-34.
6. HUBER AM, LANG B, LEBLANC CM *et al*. Medium- and long-term functional outcomes in a multicenter cohort of children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 2000;43:541-549.
7. MILES L, BOVE KE, LOVELL D *et al*. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum*, 2007;57:1183-1191.
8. AL-MAYOUF S, AL-MAZYED A, BAHABRI S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methyl- prednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol*, 2000;19:138-141.
9. RAMANAN AV, CAMPBELL-WEBSTER N, OTA S *et al*. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum*, 2005;52:3570-3578.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.