

Mars 2001

# Myofasciite à macrophages

Rapport d'investigation exploratoire



*Investigation menée par*

**L'INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE**

*en collaboration avec*

**le GERMMAD**

Groupe de recherche sur les maladies musculaires  
acquises et dysimmunitaires



INSTITUT DE  
VEILLE SANITAIRE





## **Institut de Veille Sanitaire**

Philippe Malfait

Daniel Levy-Bruhl

Ana Canestri

Denis Coulombier

Jean-Claude Desenclos

Avec la collaboration de Thierry Dart, Laëtitia Gillet-Duche et Nathalie Sénécal

## **GERMMAD** (Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires)

Dr FJ Authier

Dr L Bellec

Dr O Benveniste

Dr O Boyer

Pr. P Chérin – Président du GERMMAD

Dr O Chosdow

Dr M Coquet

Pr. B Combe

Pr. Doutre

Pr. M Fardeau

Dr Ferrer

Pr. Figarella-Granger

Pr. R Gherardi

Pr. E Hachulla

Pr. S Herson

Dr Laforet

Dr T Maisonobe

Dr P Miossec

Dr JM Mussini

Dr JF Pellissier

Mme A Sautegau

Pr. JF Stalder

Dr Urtizbera

Les auteurs tiennent à remercier les patients et les médecins qui ont accepté de participer à cette étude.





## Sommaire

# Sommaire

<b>Sommaire</b> .....	<b>5</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Méthode</b> .....	<b>13</b>
2.1 Définition d'un cas .....	13
2.2 Modalités d'interrogatoire .....	13
2.3 Variables recueillies .....	13
2.4 Analyse .....	14
<b>3. Résultats</b> .....	<b>15</b>
3.1 Description clinique et biologique .....	17
3.2 Traitements reçus .....	20
3.3 Antécédents .....	20
3.3.1 Antécédents médicaux .....	20
3.3.2 Antécédents familiaux .....	21
3.3.3 Médicaments .....	21
3.4 Vaccinations .....	22
3.4.1 Statut vaccinal par rapport à la date de la biopsie .....	22
3.4.2 Statut vaccinal par rapport à la date présumée de début des symptômes .....	24
3.4.3 Sérologie .....	26
3.5 Profession .....	26
3.6 Voyages .....	27
3.7 Informations diverses .....	27
3.7.1 Habitudes alimentaires .....	27
3.7.2 Animaux .....	28
3.7.3 Activités diverses .....	28
3.8 Informations collectées sur les 26 premiers patients .....	28
3.8.1 Séjours hospitaliers .....	28
3.8.2 Habitat .....	28
<b>4. Discussion</b> .....	<b>29</b>
<b>5. Actions entreprises</b> .....	<b>33</b>
<b>Références</b> .....	<b>35</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>37</b>





## Résumé

## Résumé

**Introduction** – En 1997, un nouveau type de lésion musculaire histologique, dénommée « myofasciite à macrophages » (MFM), a été identifié dans des centres d'anatomo-pathologie, membres du Groupe de recherche sur les maladies musculaires acquises et dysimmunitaires (GERMMAD). En mars 1998, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) alerté par le GERMMAD, a démarré une enquête épidémiologique ayant pour objectifs de : décrire précisément les cas identifiés dans les centres de myopathologie, proposer une définition de cas, générer des hypothèses quant à d'éventuels facteurs de risque de survenue de cette pathologie nouvelle.

En avril 1999, des études du GERMMAD montrèrent des inclusions de sels d'aluminium présentes dans les macrophages. L'hypothèse que la lésion histologique pouvait constituer une réaction anormale à l'injection de vaccins adjuvés aux sels d'aluminium a été émise. Ces derniers sont, en effet, utilisés comme adjuvants de certains vaccins dont les injections se font par voie intramusculaire et, le plus souvent, au niveau du deltoïde chez l'adulte. L'étude descriptive a recherché une relation entre la lésion histologique, une entité clinique et les antécédents de vaccination des patients.

**Méthodes** – Tout nouveau cas identifié dans cinq centres d'anatomo-pathologie en France a été inclus dans l'étude. Un cas était défini comme toute personne chez qui une image correspondant aux critères histologiques de myofasciite à macrophages était identifiée à l'examen au microscope. Le diagnostic de MFM histologique étant posé, le centre de myologie avertissait l'InVS. Celui-ci contactait le patient afin d'obtenir son accord pour participer à l'étude. Un questionnaire standardisé était alors administré. Les informations recueillies abordaient des éléments d'ordre démographique, clinique et biologique, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements et vaccinations reçus ; des éléments liés à des expositions notamment professionnelles et environnementales ont été également recueillis.

**Résultats** – Au 31 mai 2000, 93 cas correspondant à la définition de cas retenue avaient été identifiés dans les centres, mais 73 patients seulement avaient été notifiés à l'InVS. Parmi ceux-ci, 53 (72%) avaient pu être retrouvés et interrogés. Ces 53 patients (51% étaient des femmes et 67% âgés de 40 ans et plus), étaient représentatifs des 93 cas pour le sexe et l'âge. L'origine géographique des cas était très variable, mais reflétait cependant « l'influence » des centres « dynamiques » en terme de recrutement.

Les myalgies et la fatigue constituaient les deux symptômes les plus fréquemment cités, puisque 98% des patients disaient avoir souffert de l'un des deux symptômes au moins une fois durant l'évolution. Cependant, 15% souffraient d'une fatigue sans myalgie. Les autres symptômes cités incluaient les arthralgies, céphalées, douleurs abdominales et dyspnée. Pour 54% des patients souffrant de myalgies, les douleurs avaient débuté aux membres inférieurs. Au total, 68% des patients souffraient ou avaient souffert de douleurs diffuses à tout le corps à un moment de l'évolution de la MFM. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic tend à se réduire dans le temps. Il est passé de 56 mois pour les patients ayant débuté les symptômes avant 1997, à 14 mois pour ceux les ayant débutés depuis ( $p < 10^{-4}$ ).

Au total, 87% des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin aluminique dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes. Durant la même période, la proportion de patients vaccinés contre l'hépatite B a été estimée à 68%. En moyenne, les patients avaient reçu trois doses de vaccins aluminiques durant la période. Parmi tous les autres facteurs d'exposition étudiés, seuls la profession et les voyages ont été suspectés d'être associés à la lésion. Près de 30% des patients avaient exercé dans le milieu hospitalier dans les 10 années ayant précédé le début des symptômes (essentiellement profession paramédicale). De la même façon, 53% des patients avaient voyagé hors métropole durant la même période. Aucun autre facteur n'a été repéré comme potentiellement suspect.

**Discussion** – Cette symptomatologie se retrouve ainsi plutôt chez l'adulte âgé de 45 ans et plus et reste très rare chez l'enfant et l'adolescent. Elle touche les deux sexes de manière équivalente.

En raison des difficultés pour disposer des données d'examens complémentaires, seuls les critères cliniques ont été retenus pour proposer une définition de cas. Celle-ci se heurte à deux problèmes. La lésion histologique est utilisée ici comme valeur de référence. Cependant, les histologistes estiment que, la lésion ayant un volume très faible, la biopsie peut être négative alors que la lésion existe. D'autre part, la proposition de différents niveaux de définition clinique de cas de plus en plus sensible se heurte rapidement à l'utilisation très difficile en pratique d'une définition de cas peu spécifique.

De 94% à 100% des patients avaient reçu au moins une injection de vaccin aluminique dans les 10 années précédant la biopsie, ce qui va dans le sens d'une association entre présence d'aluminium dans la lésion histologique et injection de vaccin contenant de l'aluminium.

Au total, 87% des patients ont reçu au moins une dose de vaccin aluminique dans les 10 années précédant le début des symptômes. Cependant, on ne connaît pas, dans la population générale, le pourcentage de sujets d'âge comparable ayant reçu un vaccin aluminique dans les 10 dernières années. En limitant l'analyse à la vaccination contre l'hépatite B, il ressort que la proportion de vaccinés parmi les patients est de 68%. Ce chiffre apparaît supérieur à celui attendu dans la population générale (de l'ordre de 30%).

Quinze patients avaient travaillé dans le milieu hospitalier. Ceci peut être le reflet d'une association avec la vaccination. En effet, la vaccination contre l'hépatite B étant obligatoire depuis 1991 pour le personnel médical et paramédical, il est logique qu'il soit plus vacciné que la population générale. Cependant il peut s'agir d'un biais de recrutement, les spécialistes, auxquels le personnel hospitalier a un meilleur accès, prescrivant peut-être plus vite des examens invasifs comme la biopsie. Ces personnes étant plus vaccinées que la population générale, la proportion de vaccinés contre l'hépatite B s'en trouve renforcée.

Cette investigation exploratoire est une illustration de la réponse apportée par le nouveau système de veille sanitaire, face à l'apparition d'un syndrome jusqu'alors non décrit ailleurs et de cause inconnue. Cette réponse entre dans le cadre des missions de veille prospective visant à identifier et caractériser le plus précocement possible tout phénomène émergent, afin d'en faciliter le suivi.

**Actions entreprises** – Dès le mois de juin 1999, l'InVS et le GERMAD, estimant que cette problématique s'orientait vers un problème de pharmacovigilance, ont alerté l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Le Comité consultatif pour la sécurité des vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé, également informé par l'InVS, a conclu à un lien de causalité probable entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de la lésion histologique caractéristique de la MFM. Cependant, le Comité avait recommandé de poursuivre les études sur ce sujet, les données disponibles ne permettant pas de conclure à l'existence d'une association entre la lésion histologique et une entité clinique spécifique.

L'AFSSAPS a désormais pris en charge cette problématique dans le cadre de la pharmacovigilance, collecte la notification des nouveaux patients et coordonne les études en projet.





# Introduction

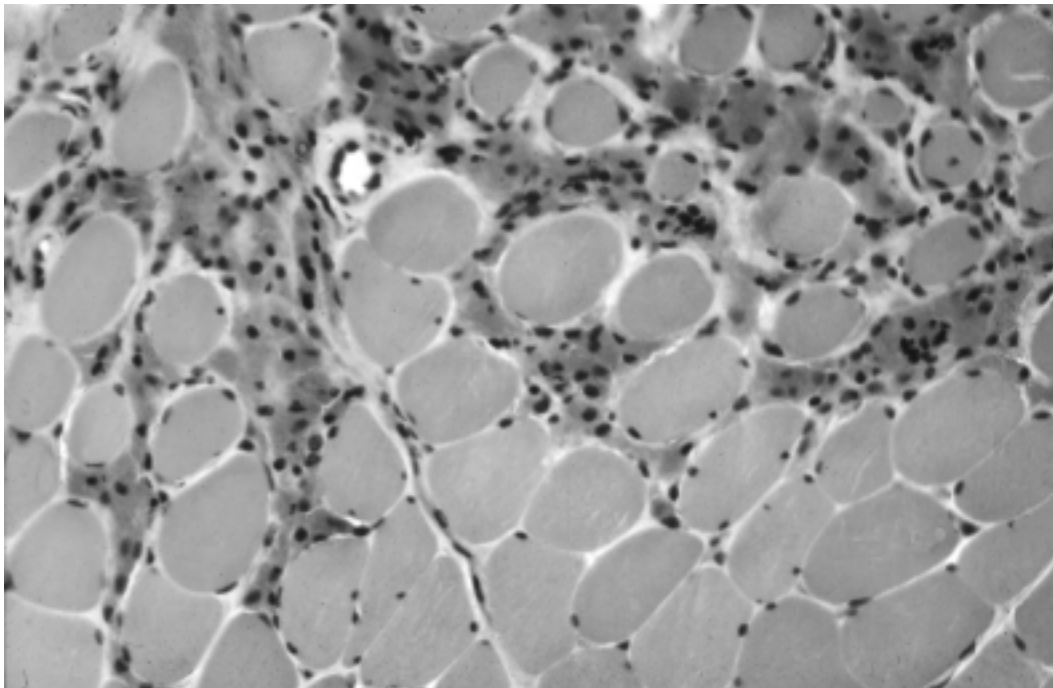
## Introduction

En 1997, des cas présentant un nouveau type de lésion musculaire histologique, dénommée « myofasciite à macrophages » (MFM), ont été identifiés dans cinq centres d'anatomo-pathologie, membres du Groupe de Recherche sur les Maladies Musculaires Acquisées et Dysimmunitaires (GERMMAD).

La MFM constitue un nouveau type de myopathie inflammatoire, caractérisée par une infiltration de l'épimysium, du péri-mysium et de l'endomysium périfasciculaire par des cellules appartenant à la lignée macrophagique et porteuses d'inclusions cristallines osmiophiles, positives à la réaction acide périodique-réactif de Schiff (PAS) (Figure 1). Cette image se différencie de la sarcoïdose et des syndromes de fasciites-panniculites. Il n'y a habituellement pas de nécrose caséuse, de cellules épithélioïdes et géantes, de figures de mitose, et de lésions notables des fibres musculaires<sup>1</sup>. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence par microscopie électronique d'inclusions osmiophiles microcristallines intralysosomales dans le cytoplasme des macrophages.

En France, la mise en évidence de cette lésion a été faite chez l'adulte, exclusivement sur des biopsies du deltoïde. Cependant, cette lésion semblait avoir été aussi identifiée sur une biopsie du quadriceps chez un enfant en Espagne. Cette lésion n'a jamais été détectée sur une biopsie faite dans un autre lieu du corps. Les patients chez qui la lésion histologique a été trouvée présentaient souvent un syndrome clinique associant myalgie et asthénie.

**FIGURE 1 : Biopsie musculaire deltoïdienne montrant une infiltration diffuse des espaces conjonctifs intermyocytaires par des macrophages cohésifs non épithélioïdes à large cytoplasme basophile (hématoxyline-éosine ; x40)**



Source : Laboratoire d'histologie - embryologie et cytogénétique, CHU Mondor

Les cinq centres de myopathologie, situés à Bordeaux, Créteil, Marseille, Nantes et Paris (hôpital Pitié-Salpêtrière), constituent un réseau de compétence en France dans ce domaine. Ces centres reçoivent de nombreuses biopsies musculaires de diverses régions. Il n'est cependant pas possible de connaître la couverture nationale de ces centres en terme de proportion de biopsies faites en France et examinées dans un de ces centres (le nombre de biopsies musculaires examinées dans les laboratoires d'histopathologie publics ou privés n'est pas connu).

A la fin de l'année 1997, le GERMMAD a demandé un appui pour mener des investigations plus approfondies et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a décidé de fournir un soutien méthodologique.

Plusieurs réunions avec les membres du GERMMAD ont permis de confirmer l'apparition d'une nouvelle entité nosologique. En mars 1998, alors que plus de 20 cas avaient été enregistrés, une enquête épidémiologique descriptive a été initiée sous la responsabilité de l'InVS. L'étude visait à :

- réaliser une description précise de tous les cas identifiés dans les centres de myopathologie ;
- proposer une définition de cas clinique, biologique et histologique ;
- générer des hypothèses quant à des facteurs de risque potentiels.

En avril 1999, des études complémentaires, entreprises par les membres du GERMMAD pour déterminer la nature chimique d'inclusions présentes dans les macrophages, ont montré qu'il s'agissait de sels d'aluminium (identification réalisée par micro-analyse ionique et aux rayons X et par spectrométrie d'absorption atomique).

Cette découverte, associée au fait que les sels d'aluminium (hydroxyde ou phosphate) sont utilisés comme adjuvants dans un certain nombre de vaccins (Tableau 1) et que l'injection des vaccins chez l'adulte se fait en intramusculaire et plutôt au deltoïde, a fait émettre l'hypothèse que la lésion histologique constituerait une réaction anormale à l'injection de vaccins contenant de l'aluminium.

Des produits de désensibilisation ont été suspectés aussi car contenant pour certains des sels d'aluminium. Cependant, les injections peuvent se faire dans la région deltoïdienne, mais jamais en intramusculaire.

Suite à cette découverte, une analyse, menée chez les 26 premiers cas interrogés par l'InVS, a montré que la proportion de patients vaccinés avant le début présumé des symptômes semblait élevée. Ceci a fait rechercher une relation entre la lésion histologique (MFM-lésion), l'entité clinique (MFM-clinique) et les antécédents récents de vaccination des patients. Ce rapport présente les résultats de l'étude descriptive globale.

**TABLEAU 1 : Liste des vaccins contenant des sels d'aluminium**

<b>Vaccins commercialisés</b>
AVAXIM vaccin inactivé contre l'hépatite A suspension injectable (IM)
D.T.COQ suspension injectable
DIFTAVAX ADULTE vaccin diphtérique et tétanique adsorbé suspension injectable [rés. usage hosp.]
ENGERIX B 10 ENF-NOUR vaccin contre l'hépatite B suspension injectable IM
ENGERIX B 20 ADULTES vaccin contre l'hépatite B suspension injectable IM
GENHEVAC B PASTEUR suspension injectable IM
HAVRIX ADULTES 1440 U/1 ml suspension injectable IM
HAVRIX ENF-NOUR 720 U/0.5 ml suspension injectable IM
HB VAX DNA susp inj IM 10 µg/ml en seringue préremplie : 1 ml
HB VAX DNA susp inj IM 40 µg/ml : fl 1 ml [rés usage hosp]
HB VAX DNA susp inj IM Enf/Nour/NN 5 µg/0,5 ml en ser : 0,5 ml
INFANRIX Polio ENF suspension injectable (IM) en seringue pré-remplie
INFANRIX Polio Hib NOUR poudre et suspension pour suspension injectable (IM)
PENTACOQ poudre et suspension pour suspension injectable IM
PENTAVAC pdre et susp pr susp injectable en ser pré-remplie
PENTHIBest poudre et suspension pour suspension injectable IM [rés. usage hosp.]
REVAXIS suspension injectable
TETRACOQ suspension injectable IM
TETRAVAC ACELLULAIRE suspension injectable en seringue préremplie
TICOVAC 2.7 microg susp inj en seringue préremplie vaccin de l'encéphalite à tiques, adsorbé
TWINRIX ADULTE 720/20 suspension injectable en seringue pré-remplie
TWINRIX ENFANT 360/10 suspension injectable en seringue pré-remplie
VACCIN DTCP PASTEUR suspension injectable IM
VACCIN TETANIQUE PASTEUR suspension injectable
VAXICOQ suspension injectable, vaccin coquelucheux adsorbé sur hydroxyde d'aluminium

---

**Vaccins dont la commercialisation est arrêtée**

---

D.T.VAX solution injectable  
HAVRIX 720 UI/1 ml suspension injectable IM  
HAVRIX ENF-NOUR 360 U/0.5 ml susp inj IM  
PENTACOQ lyoph et susp pr susp inj en ser pré-remplie bicompartimentée  
PENT-HIBest lyoph et susp pr susp inj en ser pré-remplie bicompartimentée  
TETAVAX suspension injectable  
VACCIN DT PASTEUR sol inj  
VACCIN HEVAC B PASTEUR susp inj

---

Source : Site de la Banque de Données Automatisée sur les Médicaments. Adresse URL : <http://www.biam2.org>.  
Page consultée le 19 février 2001.





Compte tenu du faible nombre de cas diagnostiqués, l'étude descriptive visait à inclure tout nouveau cas identifié par un des centres suivants : Bordeaux, Créteil, Marseille, Nantes et Paris (hôpital Pitié-Salpêtrière).

### 2.1 Définition d'un cas

Était incluse dans l'étude descriptive, toute personne ayant subi une biopsie musculaire, pour laquelle une image histologique caractéristique de myofasciite à macrophages avait été identifiée par un des cinq centres : « infiltration cohésive de larges macrophages PAS+ non-épithélioïdes dans l'épi, le péri ou l'endomysium, associée à un infiltrat lymphocytaire et s'accompagnant de lésions myocytaires habituellement minimales ou absentes ».

### 2.2 Modalités d'interrogatoire

Lorsqu'un diagnostic de MFM histologique était posé, le centre de myologie avertissait l'InVS. L'InVS contactait ensuite le médecin afin qu'il demande au patient son accord pour participer à l'étude. Du fait de la longueur du questionnaire (quatre heures en moyenne par patient), la réalisation de l'interrogatoire lors d'une consultation hospitalière ou d'un séjour hospitalier était privilégiée.

Après accord du patient pour participer à l'étude, le médecin généraliste ou hospitalier prévenait l'InVS d'une date de consultation ou de séjour à l'hôpital durant laquelle le patient pouvait être interrogé. Lors de la consultation, l'étude était à nouveau présentée à chaque patient, et une confirmation d'accord de participation demandée. En cas d'accord, un questionnaire standardisé était administré, sinon le refus était mentionné.

Pour les patients pour lesquels l'interrogatoire à l'hôpital n'était pas réalisable (hôpital éloigné, pas de consultation prévue, patient préférant répondre au téléphone par manque de temps, etc.) les coordonnées téléphoniques étaient obtenues par l'intermédiaire du médecin généraliste ou hospitalier après accord du patient. Un questionnaire était administré par téléphone après présentation de l'étude et confirmation de l'accord de participer.

### 2.3 Variables recueillies

Le questionnaire administré par un épidémiologiste de l'InVS abordait les éléments suivants (Cf. annexe) :

- **Éléments démographiques** (sexe, âge, lieu de résidence, etc.) ;
- **Éléments d'ordre clinique et biologique** avec :
  - symptomatologie clinique et résultats d'examen complémentaires à trois périodes différentes : début des symptômes, jour de la biopsie, jour du questionnaire
  - antécédents médicaux personnels dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (maladies, opérations chirurgicales, transfusions, etc.)
  - traitements reçus dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (antibiotiques, corticoïdes, traitements au long cours, chimiothérapie, radiothérapie, etc.)

- vaccinations dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes :
  - types de vaccins reçus (hépatite B, hépatite A, tétanos, poliomyélite, BCG, autres vaccins) ;
  - date de vaccination : date complète (jj/mm/aa) ; approximative au mois près (mm/aa) ou à l'année près (aa) ; date inconnue ou non précisée ;
  - nature du vaccin : vaccin contenant un adjuvant aluminique ou non.
- antécédents familiaux

• **Variables d'exposition :**

- *Antécédents d'hospitalisation* dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (types de services, motifs d'admission, diagnostic posé, date d'entrée et durée de séjour)
- *types de logements depuis la naissance* (Ville et nombre d'habitants, types d'habitat, zone rurale/urbaine, année de construction, date d'entrée et durée de séjour, types de chauffage, proximité d'un environnement particulier (hôpital, usine, zone agricole, cité industrielle, usine d'incinération...))
- *professions exercées* dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (types d'emploi et poste, lieu, activité de l'employeur, période d'emploi, manipulation de produits ou exposition à des produits chimiques ou biologiques (fréquence), exposition à des rayonnements (types et fréquence), déplacements professionnels, etc.)
- *voyages non professionnels* dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (pays, date de séjour et durée, types d'activités pratiquées, moyens de transports, conditions de voyages...)
- *comportements alimentaires* dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (régimes spécifiques, produits particuliers, etc.)
- dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes : activités sportives (types et fréquence) ; chasse/pêche, possession d'animaux (types, nombre, durée)

## 2.4 Analyse

Les questionnaires, une fois complétés, étaient rendus anonymes (code unique). Les informations ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Epiinfo 6.04c.

Une première analyse a été réalisée en mai 1999 sur les 26 premiers patients inclus dans l'étude descriptive, ceci notamment afin de simplifier le questionnaire.

Le 31 mai 2000, l'inclusion de nouveaux patients a été close.

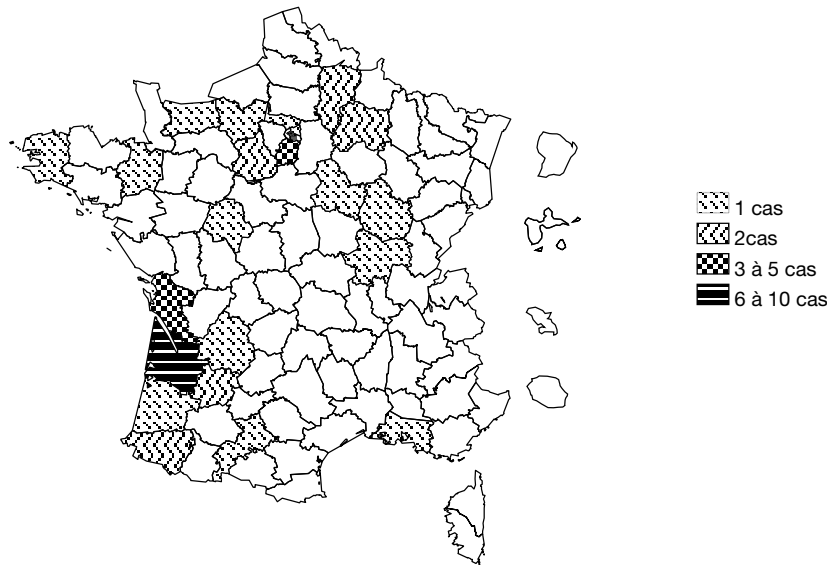


## Résultats

Au 31 mai 2000, 93 cas présentant une image histologique répondant à la définition de cas avaient été identifiés par les centres de myopathologie, mais 73 patients seulement avaient été notifiés à l'InVS à cette date. Parmi ceux-ci, 72% (53/73) avaient pu être retrouvés et avaient accepté d'être interrogés.

La distribution géographique des patients par département de résidence montre que le recrutement n'était pas homogène en France. Les centres de Bordeaux, Créteil et Paris constituent les centres les plus « dynamiques » en terme de recrutement, puisqu'ils ont notifié 94% des patients. La plupart des cas interrogés provenaient des zones d'influence des centres (Figure 2).

**FIGURE 2 : Répartition des patients interrogés selon le département de résidence au moment du questionnaire, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



Près de 90% (39/44) des patients notifiés par les centres de Bordeaux et Paris ont été interrogés. Les patients notifiés par les centres de Créteil et Marseille ont été plus difficiles à retrouver et interroger (Tableau 2).

**TABLEAU 2 : Répartition des patients notifiés et interrogés par centre de myopathologie et proportion de patients interrogés, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

	Notifiés	Interrogés	% interrogés
Bordeaux	22	19	86,4
Créteil	26	13	50,0
Marseille	3	1	33,0
Nantes*	0	0	-
Paris	22	20	90,9
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>53</b>	<b>72,6</b>

\* un cas de Nantes, notifié en 1997, a été réfuté par la suite

Les raisons pour lesquelles 20 cas n'ont pas été interrogés sont présentées dans le tableau 3.

**TABLEAU 3 : Raisons de non-réponses des patients notifiés par les 5 centres, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**

Raisons de non réponse	Nombre
Décédés	2
Refus définitif de participer	3
Perdus de vue (recherche infructueuse)	5
Non interrogeables (état clinique)*	5
Patients ne désirant pas répondre par téléphone (attente d'une consultation)	3
Patients retrouvés mais non présents aux rendez-vous	2
<b>Total</b>	<b>20</b>

\* 3 patients pourraient être interrogeables dans l'avenir

Les raisons de non réponse pour les patients notifiés par le centre de Créteil sont souvent liées à un désir de ne pas perdre de temps (accord de répondre, mais lors d'une consultation) ou à une incompréhension de l'intérêt de l'étude (trois refus). Dans les centres de Bordeaux, Marseille et Paris, on retrouve plutôt des raisons « définitives » : décès, perdus de vue, patients dont l'état de santé rend impossible le questionnaire.

Dans le cas d'une étude plus approfondie, il pourrait ainsi être envisagé de relancer les patients notifiés par le centre de Créteil afin de réduire la différence entre ce centre et les autres.

La distribution des patients par sexe ainsi que les moyennes et médianes d'âge sont comparées pour chacun des groupes de patients « identifiés par les centres » et « interrogés » (Tableau 4).

**TABLEAU 4 : Répartition des patients notifiés et interrogés selon les centres de myopathologie et proportion de patients interrogés, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**

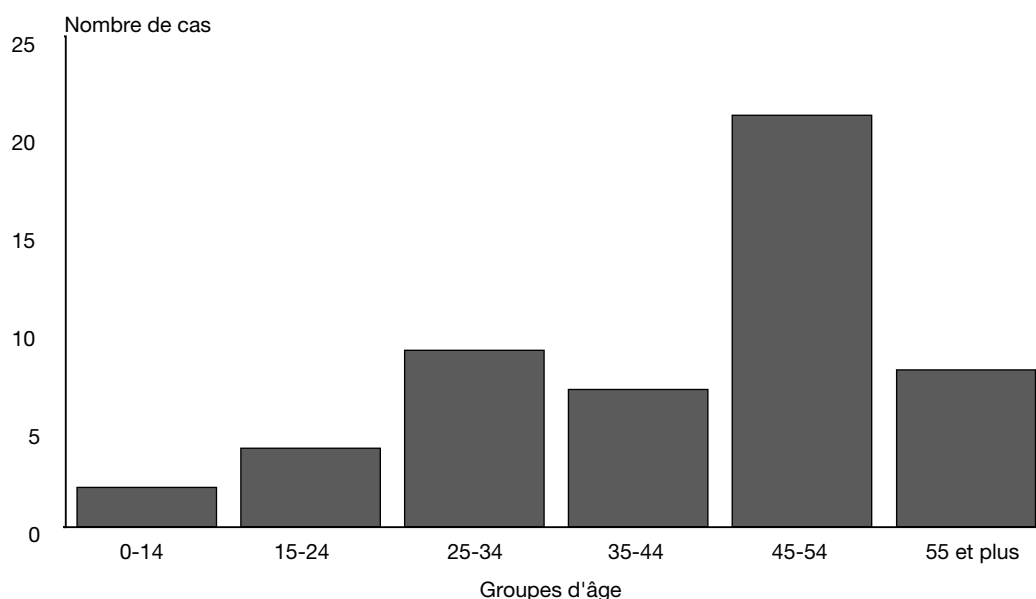
	Identifiés (n = 93) <sup>1</sup>	Interrogés (n = 53)	
Sexe % femmes	46,6%	50,9 %	NS <sup>2</sup>
Age (en années) Moyenne	45,4	42,8	NS <sup>2</sup>
Médiane	48	46	

<sup>1</sup> sexe et âge disponibles pour 72 patients

<sup>2</sup> différence non significative au seuil de 5%

L'âge des patients au début de la maladie n'est connu que pour les 53 patients interrogés. Il était en moyenne de 42 ans (médiane 45 ans ; extrêmes 7 et 69 ans). Les patients âgés de 45 ans et plus représentaient 57% des cas (Figure 3).

**FIGURE 3 : Distribution des patients interrogés selon l'année présumée des symptômes, par groupe d'âge, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



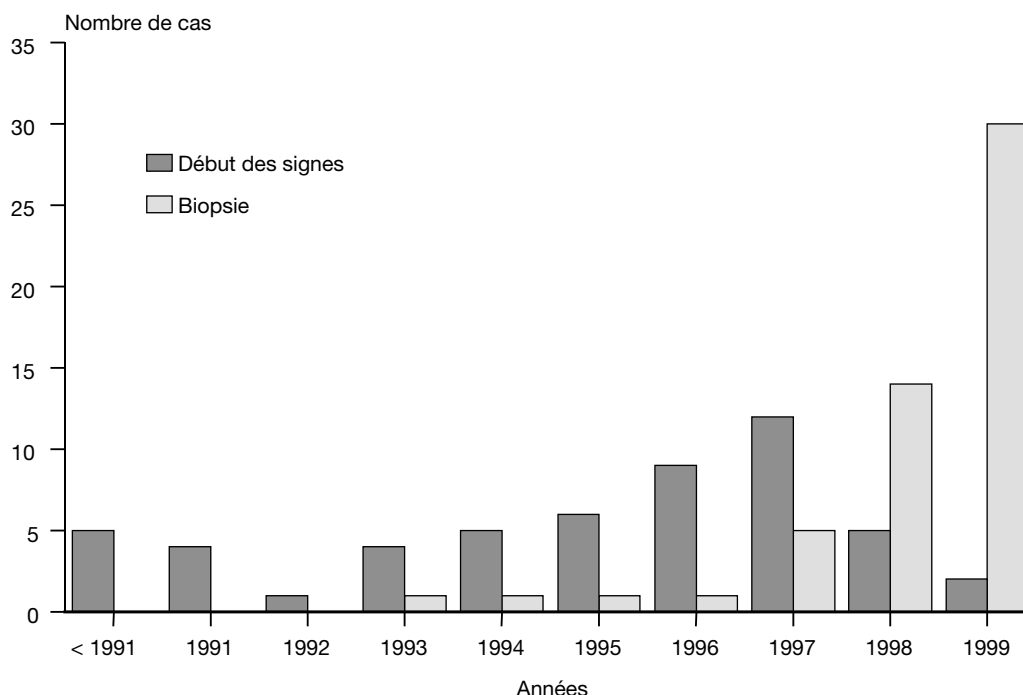


Si plus de 83% (44/53) des patients ont été diagnostiqués en 1998 et en 1999, le début présumé des symptômes est beaucoup plus ancien et étalé dans le temps (Figure 4).

En effet, plus la maladie est apparue récemment, plus le diagnostic a été rapidement posé. Le délai moyen entre le début des symptômes et la biopsie était de 41 mois (médiane 26 ; extrêmes 1 mois à 209 mois). Les patients ayant débuté des symptômes avant 1997 (année de déclenchement de l'alerte par le GERMMAD) ont significativement plus attendu pour voir le diagnostic de MFM établi, que les patients ayant débuté les symptômes depuis cette date, 56 vs 14 mois en moyenne ( $p < 10^{-4}$ ).

Cependant, la baisse apparente du nombre de cas en fonction du début des symptômes en 1998 et 1999 n'est vraisemblablement pas une diminution réelle du nombre de cas, mais plutôt le reflet du délai entre le début des symptômes et le diagnostic, qui, même s'il se réduit, reste supérieur à un an. Le suivi des notifications dans les deux années à venir permettra de fournir une réponse.

**FIGURE 4 : Distribution des patients interrogés selon l'année du début présumé des symptômes et de la biopsie ayant permis le diagnostic, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



### 3.1 Description clinique et biologique

La fatigue et les douleurs musculaires sont les symptômes les plus fréquemment cités par les patients comme caractérisant le début de la maladie. Au total 89% (47/53) des patients disaient avoir souffert d'au moins un de ces deux symptômes initialement, mais ce chiffre passait à 98% si on considérait toute l'évolution de la maladie. La fréquence des signes et symptômes est présentée dans le tableau 5.

Parmi les 48 patients ayant présenté une fatigue à un moment quelconque de l'évolution de la maladie, 83% souffraient de douleurs musculaires associées. Parmi ceux-ci, seuls 53% (21/40) souffraient de céphalées et 60% (24/40) de douleurs articulaires non inflammatoires. Seuls 35% (14/40) présentaient les quatre symptômes.

Quinze pour cent des patients se plaignant d'une fatigue, ne souffrait pas de myalgie (alors que l'inverse représente moins de 6%).

**TABLEAU 5 : Fréquence des signes et symptômes rapportés par les patients au début de la maladie et au moins une fois durant l'évolution de la maladie, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Symptômes	Présent au début de la maladie		Présent au moins 1 fois durant la maladie	
	Nombre	% total	Nombre	% total
Douleurs musculaires*	35	66,0%	43	81,1%
Fatigue	32	60,4%	48	90,6%
Douleurs articulaires	20	37,7%	30	56,6%
Céphalées	15	28,3%	26	49,1%
Dyspnée	14	26,4%	27	50,9%
Douleurs abdominales	14	26,4%	16	30,2%
Atteintes oculaires	9	17,0%	18	34,0%
Douleurs thoraciques	8	15,1%	17	32,1%
Infections urinaires	8	15,1%	11	20,8%
Fièvre	6	11,3%	12	22,6%
Perte de poids	5	9,4%	9	17,0%
Dysphagie	5	9,4%	9	17,0%
Épisodes diarrhéiques	3	5,7%	8	15,1%
<b>Total</b>	<b>53</b>		<b>53</b>	

\* un patient exclu car douleurs liées aux myoclonies

Les tableaux cliniques étaient variés selon les patients. Cependant, les deux tiers des patients ont rapporté souffrir, ou avoir souffert, de douleurs diffuses à tout le corps. Si seulement 23% des douleurs ont débuté de manière diffuse dès le début de la symptomatologie, 45% des patients ont dit que les douleurs avaient d'abord débuté de manière localisée à une zone précise du corps avant de diffuser (Tableau 6).

**TABLEAU 6 : Distribution des patients selon le caractère diffus ou non des douleurs, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**

	Nombre	%
<b>Douleurs diffuses à tout le corps</b>	<b>36</b>	<b>67,9</b>
Dont : Diffuses à plusieurs zones corporelles dès le début	12	22,6
Douleurs débutant aux membres inférieurs puis s'étendant à tout le corps au cours du temps	17	32,1
Douleurs débutant aux membres supérieurs (3) ou une autre zone (4) puis s'étendant à tout le corps au cours du temps	7	13,2
<b>Douleurs restant limitées au cours du temps</b>	<b>7</b>	<b>13,2</b>
Dont : Douleurs limitées aux membres inférieurs	6	11,3
Douleurs limitées aux membres supérieurs	1	1,9
<b>Absence de douleur ou autres symptômes</b>	<b>10</b>	<b>18,9</b>
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100</b>

Il n'a pas été noté de relation entre le caractère diffus ou non des douleurs et la durée de l'évolution (depuis le début des symptômes).

La localisation des douleurs au cours de l'évolution montre que les membres inférieurs étaient le plus fréquemment cités comme lieu initial de la symptomatologie douloureuse (Tableau 7). Cependant, dans plus d'un tiers des cas, les patients ont rapporté des douleurs plutôt diffuses ou débutant en différents points du corps.

**TABLEAU 7 : Localisation des douleurs lors du début des symptômes, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**

	Nombre	%
<b>Membres inférieurs</b>	<b>23</b>	<b>53,5</b>
Dont : Mollets – pieds	11	25,6
Cuisses – genoux	5	11,6
Membres inférieurs entiers	7	16,3
<b>Membres supérieurs</b>	<b>4</b>	<b>9,3</b>
Dont : Mains – avant-bras	2	4,7
Bras – épaules	2	4,7
Membres supérieurs entiers	0	0
<b>Autres localisations</b>	<b>16</b>	<b>37,2</b>
Dont : Diffus à tout le corps	4	9,3
Membres supérieurs et inférieurs	4	9,3
Dos et membres	2	4,7
Dos	2	4,7
Autre ou sans précision	4	9,3
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Parmi les 53 patients, 5 ont rapporté ne jamais avoir souffert de fatigue. Pour 58% des patients, la fatigue était apparue dès le début de la maladie (Tableau 8).

**TABLEAU 8 : Distribution des patients selon la présence de fatigue, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

	Nombre	%
Fatigue présente tout au long de l'évolution	24	45,3
Fatigue ABSENTE au début puis augmentant au cours du temps	15	32,1
Fatigue PRESENTE au début puis ayant régressé*	9	13,2
Absence totale de fatigue	5	9,4
<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>100</b>

\* pour un cas, la fatigue est apparue peu après le début des symptômes, puis a régressé par la suite.

Aucune association entre la présence de fatigue et une localisation ou une caractéristique particulière des douleurs n'a été retrouvée.

Les données biologiques n'ont pu être obtenues que pour quelques-uns des premiers patients. Compte tenu des difficultés pour obtenir une quantité de données suffisante pour garantir une analyse cohérente, celle-ci n'a pas été menée. Les premiers résultats non validés semblent cependant faire ressortir l'absence de perturbation biologique commune aux patients ; on ne note pas notamment de syndrome inflammatoire ou d'atteinte organique significativement associés.

Les critères biologiques n'apparaissent pas pertinents comme critère pour l'élaboration d'une définition de cas.

## 3.2 Traitements reçus à la suite du diagnostic de MFM

Quarante huit pour cent des patients ont dit avoir reçu des corticoïdes (Tableau 9). Seuls trois de ces patients ont dit ne pas avoir été améliorés par ce type de traitement. Cependant, les dosages initiaux prescrits étaient très variables selon les patients (10 à 80 mg par jour). Pour la plupart des patients ayant noté une amélioration, celle-ci tendait à disparaître lorsque les doses quotidiennes de corticoïdes étaient diminuées.

Trente sept pour cent des patients (20/53) ont dit avoir été traités par antibiotiques. Il s'agissait essentiellement des premiers patients, lorsque l'hypothèse infectieuse avait été émise. L'association d'azythromicine-ofloxacin (Zéclar<sup>®</sup>-Ciflox<sup>®</sup>) a représenté le traitement préférentiel prescrit, durant des périodes allant de deux à six mois. Les autres antibiotiques cités sont très variés.

**TABLEAU 9 : Types de traitements reçus par les patients interrogés, après le diagnostic de MFM, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Types de traitements	Nombre de patients	%
<b>Corticoïdes</b>	<b>23</b>	<b>48,1</b>
<b>Antibiotiques</b>	<b>20</b>	<b>37,8</b>
Dont : <b>Zéclar-Ciflox</b>	13	24,6
<b>Cures en monothérapie</b> (Vibramycine (2), Pyostacine, Noroxine 400, Bactrim Fort)	5	9,4
<b>Cures en plurithérapies successives</b> (Bactrim fort – Rifadine – Tifomycine, Antituberculeux)	2	3,8
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	<b>5</b>	<b>9,4</b>
<b>Antalgiques autres</b>	<b>8</b>	<b>15,1</b>

Cinq patients seulement ont rapporté avoir pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens après que le diagnostic fut porté. En fait, ceci est le résultat d'un échec thérapeutique antérieur, puisque 28 patients ont dit en avoir pris avant le diagnostic de MFM. Aucun de ces patients n'a rapporté d'amélioration à moyen et long terme.

Parmi les autres traitements, on peut citer des antalgiques de type paracétamol ou acide acétylsalicylique (AAS), des anxiolytiques et plus rarement des myorelaxants et antispasmodiques. L'acupuncture n'a été pratiquée que pour deux personnes. Une personne avait eu des cures d'immunoglobulines et une personne utilisait des patchs de morphine.

## 3.3 Antécédents

### 3.3.1 Antécédents médicaux

Dans les 10 années ayant précédé le début des symptômes, un patient a été traité pour cancer (lurette) et un pour tuberculose pulmonaire. Trois des 53 patients signalaient avoir eu un épisode de diarrhée chronique (3 selles liquides par jour durant au moins une semaine).

Parmi les autres antécédents notables, cinq patients (9%) étaient traités pour hypertension artérielle et deux pour hypothyroïdies. Une personne a signalé une allergie ayant nécessité des cures de désensibilisation en 1993.

Près de 42% (22/53) des patients avaient eu une fibroscopie gastrique avant le début présumé des symptômes. Les diagnostics fournis à l'issue des examens étaient mal connus par les patients, mais on retrouve des gastrites, un ulcère gastrique et des hernies hiatales.

Trente deux pour cent (17/53) avaient subi une colonoscopie avec, là aussi, un diagnostic souvent méconnu. Il apparaît cependant que la plupart des examens avaient été pratiqués dans le cadre d'un bilan ou d'un dépistage.

Onze pour cent des patients (6/53) avaient reçu des transfusions sanguines. Pour cinq de ces six patients, ces transfusions avaient été pratiquées au moins 15 ans avant le début présumé des symptômes. Aucun n'avait reçu de plasma.

### 3.3.2 Antécédents familiaux

Parmi les 53 patients, deux ont un lien de parenté (mère et fils).

Les antécédents familiaux sont rares :

- un patient a rapporté qu'un frère se plaignait de douleurs musculaires depuis quelques mois, mais sans pouvoir préciser de quels types ;
- une personne a rapporté que son père souffrait de douleurs des membres inférieurs, diagnostiquées comme douleurs d'arthrose, depuis plusieurs années ;
- une personne se rappelait que sa sœur, décédée au moment du questionnaire, se plaignait de douleurs. Une myopathie avait été suspectée.

Aucun autre patient n'a rapporté connaître une personne de son entourage familial souffrant de maux similaires. Aucun patient n'a rapporté avoir connu ou entendu parlé d'une personne ayant présenté des symptômes similaires parmi son ascendance.

### 3.3.3 Médicaments consommés avant le début présumé des symptômes

Dans les 10 ans précédant la date présumée de début des symptômes, 19% des patients ont dit avoir pris des antibiotiques durant plus de 10 jours, pour des motifs divers (scarlatine, pyélonéphrites, méningite, abcès de gorge, etc.). Durant la même période, 23% avaient déjà pris des corticoïdes pour des périodes courtes (Tableau 10).

Si 23% ont dit avoir pris de la chloroquine (avec association ou non à la paludrine<sup>®</sup>), quatre patients supplémentaires en avaient pris, mais plus de 20 ans avant le début présumé des symptômes.

**TABLEAU 10 : Types de médicaments pris, dans les 10 ans ayant précédé le début des symptômes, par les patients interrogés, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Types de médicaments	Nombre de patients	%
Antibiotiques	10	18,9
Corticoïdes	12	22,6
Anti-hypercholestérolémiants	7	13,2
Chloroquine	12	22,6
Pansements gastriques	6	11,3

Trois des sept patients ayant pris un traitement pour hypercholestérolémie ont rapporté que les douleurs avaient débuté rapidement après la prise de ces médicaments.

Si 11% des patients ont rapporté avoir pris des pansements gastriques contenant de l'aluminium, il est probable que cette estimation soit largement sous-estimée, les patients ne se souvenant pas toujours des produits consommés.

## 3.4 Vaccinations

Du fait de la difficulté pour identifier précisément la date de début des symptômes chez certains patients, deux analyses ont été réalisées se référant d'une part à la date de la biopsie, précisément connue, et, d'autre part, à la date présumée de début des symptômes.

La date de début de la symptomatologie a été définie comme la date d'apparition des premiers symptômes, à type de myalgies ou de fatigue, cités par le patient. Cette appréciation sur la chronologie du début des symptômes (myalgies ou asthénie) a conduit à faire apparaître, pour deux malades, des divergences avec les équipes du GERMAD, celles-ci ayant retenu les myalgies comme critère de début des symptômes.

En cas de vaccinations multiples (antitétanique, antihépatite B et antihépatite A), la vaccination contre l'hépatite B, généralement la mieux documentée, a été privilégiée dans les calculs de délais.

### 3.4.1 Statut vaccinal par rapport à la date de la biopsie

Parmi les 53 personnes interrogées, 47, soit 88,7%, ont dit avoir été vaccinées contre l'hépatite B avant la date de la biopsie (Tableau 11). Pour 70% d'entre elles (33/47), les dates de vaccination étaient complètes.

**TABLEAU 11 : Statut vaccinal des patients interrogés contre l'hépatite B et le tétanos dans les 10 ans ayant précédé la biopsie musculaire, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Statut vaccinal contre l'hépatite B et le tétanos avant la biopsie musculaire		Nombre de patients	%
<b>Vaccinés contre l'hépatite B (histoire et document)</b>		<b>47</b>	<b>88,7</b>
Dont	Date complète	33	62,3
	Date approximative au mois près	10	18,9
	Date approximative à l'année près	1	1,9
	Date non précisée	3	5,7
<b>Non vaccinés contre l'hépatite B et vaccinés contre le tétanos avec vaccin aluminique</b>		<b>6</b>	<b>11,3</b>
Dont	Date complète	2	3,8
	Date approximative au mois près	2	3,8
	Date approximative à l'année près	2	3,8
<b>Total</b>		<b>53</b>	<b>100</b>

Les six cas non vaccinés contre l'hépatite B avaient été vaccinés dans les 10 années précédant la date de la biopsie avec des vaccins antitétaniques contenant de l'aluminium. Deux des six patients avaient été vaccinés dans les deux années précédant le début des symptômes.

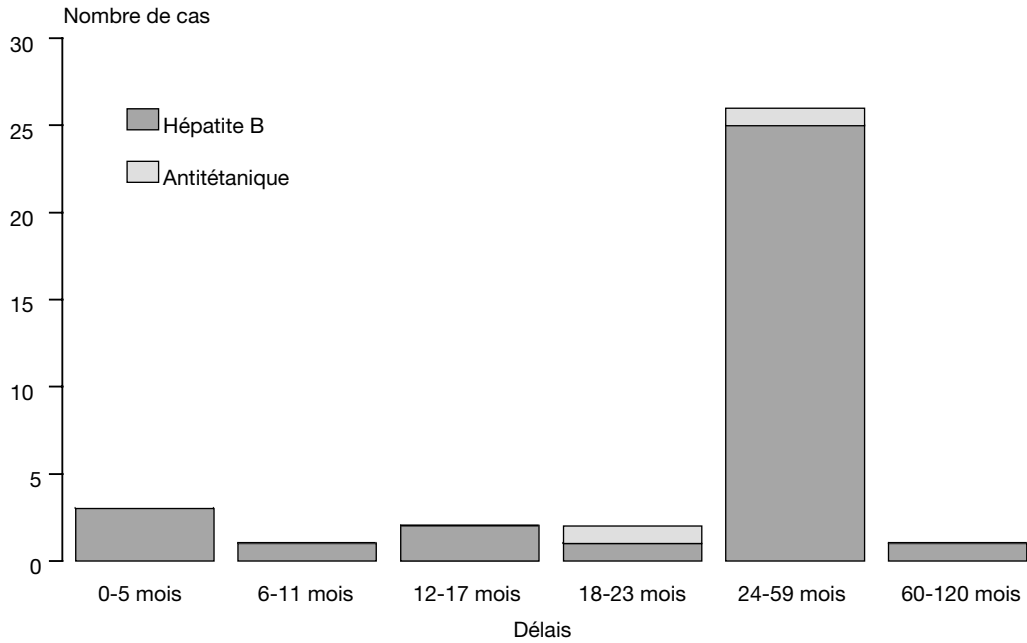
Par ailleurs, neuf patients ont rapporté avoir été vaccinés contre l'hépatite A. Tous étaient vaccinés contre l'hépatite B.

Parmi les 47 patients disant avoir été vaccinés contre l'hépatite B, trois ne pouvaient préciser une date de vaccination. Ces trois personnes n'ont pu par ailleurs fournir d'autres informations concernant les autres vaccins. Cependant, un des trois patients travaillait dans le milieu hospitalier et avait vraisemblablement dû être vacciné précédemment.

Ainsi, selon que l'on inclut ou non ces trois patients parmi les vaccinés, on peut dire que entre 94% et 100% des patients avaient reçu au moins une injection de vaccin contenant de l'aluminium, dans les 10 années précédant la biopsie.

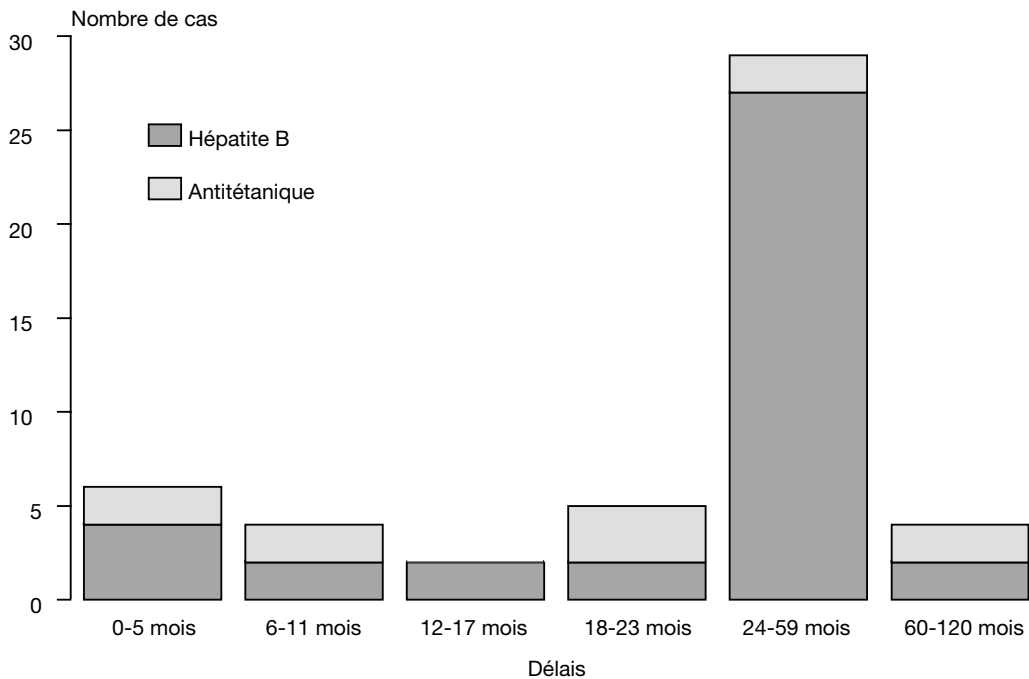
Concernant les 35 patients pour lesquels les dates de vaccination étaient complètes (jj/mm/aa), il ressort que la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium a été administrée dans 74% des cas (26/35) entre 24 et 59 mois avant la biopsie et pour 15% dans les deux années précédant la biopsie (Figure 5).

**FIGURE 5 : Distribution des patients selon le délai entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et la biopsie, dates validées (n = 35), étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**



Si l'on élargit à toutes les dates approximatives (soit 50 patients), on obtient la même configuration que précédemment : 58% des patients avaient été vaccinés entre 24 et 59 mois avant la biopsie (Figure 6).

**FIGURE 6 : Distribution des patients selon le délai entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et la biopsie (n = 50), étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



### 3.4.2 Statut vaccinal par rapport à la date présumée de début des symptômes

Parmi les 53 personnes interrogées, 36, soit 68%, ont dit avoir été vaccinées contre l'hépatite B avant la date présumée de début des symptômes (dont cinq vaccinés aussi contre l'hépatite A). Pour 67% d'entre elles (24/36), les dates de vaccination étaient complètes (Tableau 12).

De plus, 10 patients avaient été vaccinés dans les 10 années précédant le début présumé des signes avec un vaccin antitétanique contenant de l'aluminium. Six d'entre eux avaient été vaccinés dans les deux années précédant le début des symptômes.

**TABLEAU 12 : Statut vaccinal des patients interrogés contre l'hépatite B et le tétanos dans les 10 ans ayant précédé le début des symptômes, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Statut vaccinal contre l'hépatite B et le tétanos avant le début présumé des symptômes		Nombre de patients	%
<b>Vaccinés contre hépatite B (histoire et document)</b>		<b>36</b>	<b>67,9</b>
Dont	Date complète	24	45,3
	Date approximative au mois près	8	15,1
	Date approximative à l'année près	1	1,9
	Date non précisée*	3	5,7
<b>Non vaccinés contre l'hépatite B et vaccinés contre le tétanos avec vaccin aluminique</b>		<b>10</b>	<b>18,9</b>
Dont	Date complète et vaccin aluminique	6	11,3
	Date approximative au mois près et vaccin aluminique	2	3,8
	Date approximative à l'année près et vaccin aluminique	2	3,8
Autres		7	13,2
<b>Total</b>		<b>53</b>	

\* Ces 3 patients n'ont aucune date précise

Les sept patients classés comme « Autres » étaient non vaccinés contre l'hépatite B ou contre le tétanos avec un vaccin aluminique. Ils se répartissent comme suit :

- Six avaient été vaccinés contre l'hépatite B mais après le début présumé des symptômes :
  - deux patients avaient reçu un vaccin antitétanique **non aluminique**, dans les 10 années précédant le début des symptômes ;
  - un patient avait reçu un vaccin antitétanique **non aluminique, après** le début des symptômes ;
  - un patient avait reçu un vaccin antitétanique **aluminique, après** le début des symptômes ;
  - un patient avait reçu un vaccin antitétanique de **nature inconnue, après** le début des symptômes ;
  - un patient avait reçu un vaccin antitétanique de **nature inconnue**, à une **date inconnue**.
- Un patient n'avait pas été vacciné contre l'hépatite B et a rapporté avoir été vacciné contre le tétanos avec un vaccin **aluminique**, mais **après** le début des symptômes.

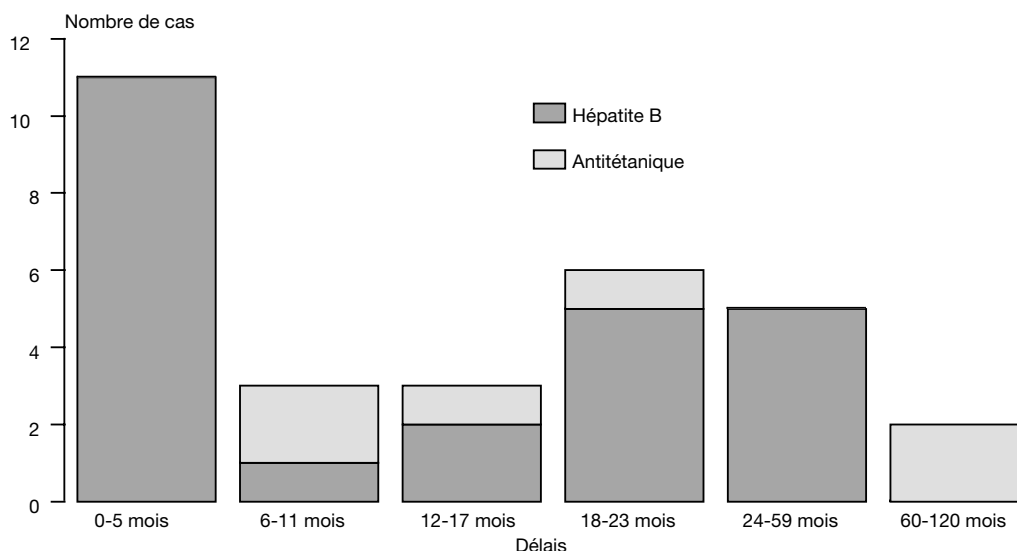
Parmi les 36 patients disant avoir été vaccinés contre l'hépatite B, on retrouve aussi les trois patients ne pouvant préciser les dates de vaccination contre l'hépatite B.

Ainsi, selon que l'on inclut ou non ces trois patients parmi les vaccinés, on peut dire que entre 81% (43/53) et 87% (46/53) des patients avaient reçu au moins une injection de vaccin contenant de l'aluminium, dans les 10 années précédant la date de début présumée des symptômes.

Concernant les 30 patients pour lesquels les dates de vaccination étaient complètes (jj/mm/aa), il ressort que, dans 37% des cas, la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium a été administrée entre 0 et 5 mois avant la date de début des symptômes. Près de 77% des patients ont été vaccinés dans les deux années précédant le début des symptômes (Figure 7).



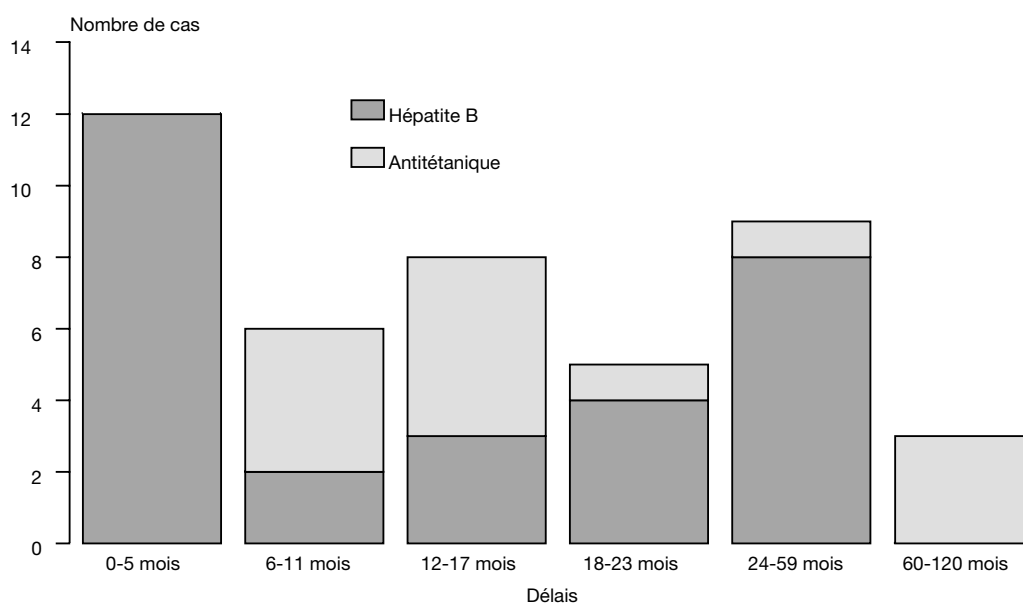
**FIGURE 7 : Distribution des patients selon le délai entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et la date présumée de début des symptômes, dates validées (n = 30), étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



L'allure de cette courbe ne permet pas de conclure en ce qui concerne la responsabilité de la vaccination dans la survenue d'une pathologie spécifique. En effet, le pic à 0-5 mois observé dans la distribution des délais entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et le début présumé des symptômes est plutôt en faveur d'une association causale. Cependant, la grande variabilité de la dispersion de ces délais, dépassant parfois cinq ans, est plutôt en défaveur de cette hypothèse.

Si l'on élargit à toutes les dates approximatives (soit 43 patients), on obtient la même configuration que précédemment : 28 % des patients avaient été vaccinés entre 0 et 5 mois avant la date présumée des symptômes et 72% dans les deux années ayant précédé la date de début présumée des symptômes (Figure 8).

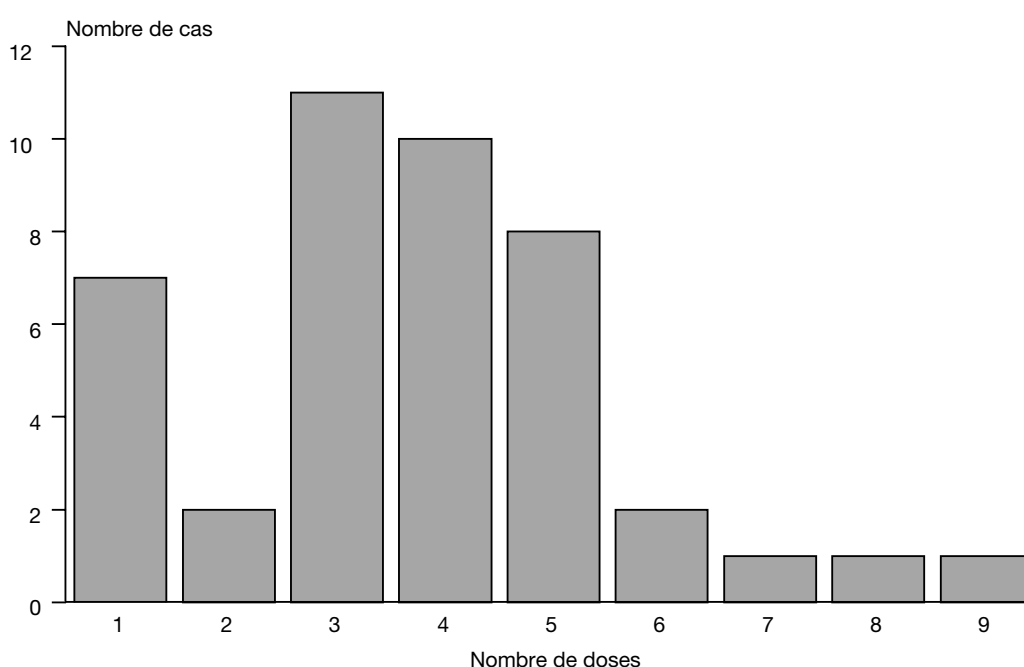
**FIGURE 8 : Distribution des patients selon le délai entre la dernière dose de vaccin contenant de l'aluminium et la date présumée de début des symptômes (n = 43), étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



Les patients ont reçu trois doses de vaccins aluminiques en moyenne (médiane = 3) dans les 10 années précédant le début présumé des symptômes (160 doses pour 53 patients – Figure 9). En incluant tous les vaccins antitétaniques pour lesquels il n'est pas certain que l'adjuvant était l'aluminium, le nombre de doses augmente légèrement, avec une moyenne à 3,5 doses et une médiane à 4 (186 doses au total).

Ces résultats montrent que les patients interrogés ne paraissent pas avoir reçu un nombre excessif de doses vaccinales ; en effet, la vaccination contre l'hépatite B comporte trois à quatre doses selon le calendrier préconisé. De plus cette vaccination a vraisemblablement été l'occasion d'une mise à jour de la vaccination antitétanique.

**FIGURE 9 : Distribution du nombre de doses de vaccins contenant de l'aluminium reçues dans les 10 années précédant la date présumée de début des symptômes (n = 43), étude exploratoire MFM, France, 1998-2000**



### 3.4.3 Sérologie

Afin de vérifier les dires des patients sur le statut vaccinal, les résultats des sérologies pour l'hépatite B ont pu être analysées chez 23 des premiers patients. Il apparaît que pour 22 d'entre eux, la sérologie était cohérente avec les antécédents vaccinaux rapportés. Seul un patient vacciné avec trois doses de vaccin contre l'hépatite B en 1988, 1989 et 1994 avait une sérologie négative, ce qui peut signifier une non-réponse au vaccin.

## 3.5 Activité professionnelle

Deux patients d'âge scolaire ont été exclus de cette analyse.

Près de 30% des patients (15/51) ont travaillé dans le milieu hospitalier dans les 10 années précédant le début de la maladie :

- trois comme infirmière,
- cinq comme aide-soignante,
- quatre comme agent de service hospitalier,
- trois dans les services administratifs.

Dans les cinq années précédentes, sept personnes travaillaient encore dans le milieu hospitalier (une personne agent de service étant passée dans les services administratifs).

A noter que deux personnes avaient travaillé en milieu hospitalier, mais 20 ans avant le début présumé des symptômes.

Près de 50% des patients (25/51) disaient avoir été en contact avec des produits chimiques dans le cadre professionnel. Les types de produits étaient en majorité des produits d'entretien et de nettoyage (essentiellement chlorés). Quatre personnes citaient avoir été en contact avec des pesticides et des herbicides, quatre avec des métaux et six avec des colles et dérivés.

Les deux tiers (10) des personnes travaillant dans le milieu paramédical disaient avoir été exposées à des rayonnements X dans le cadre de leur profession. Cependant, la durée d'exposition était très brève en général et difficilement quantifiable. Une personne, pilote d'avion depuis 30 ans, était exposée aux rayonnements naturels en haute altitude.

## 3.6 Voyages

Vingt-huit personnes (53%) ont effectué un voyage hors de la métropole dans les 10 années précédant les symptômes.

Si huit d'entre elles n'ont pas quitté l'Europe, les autres (37%) ont voyagé en Afrique (Djibouti, Côte d'Ivoire, Sénégal, Maroc, Tunisie, Egypte, Gabon), en Asie (Thaïlande, Indonésie) et en Amérique (Mexique, USA).

Les conditions d'hygiène étaient bonnes le plus souvent et les activités pratiquées étaient orientées vers le tourisme et la détente.

## 3.7 Informations diverses

### 3.7.1 Habitudes alimentaires

Une personne, ne pratiquant aucun sport, a rapporté avoir pris des anabolisants. Les prises de produits particuliers sont présentées dans le tableau 13.

**TABLEAU 13 : Nombre de patients ayant pris des produits particuliers dans les 10 ans ayant précédé le début des symptômes, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Personnes ayant pris	Nombre	% / total des patients
des anabolisants	1	1,9
des suppléments protéinés	5	9,4
des acides aminés (alanine, valine)	0	0
des suppléments alimentaires	3	5,7
des vitamines	11	20,8
des substituts de repas (amaigrissants)	6	11,3

Trois personnes disaient avoir des habitudes alimentaires particulières (essentiellement végétariennes). Aucune personne ne se fournissait dans des magasins spécialisés. Parmi les 50 patients ayant répondu, 42% ne buvaient que de l'eau embouteillée, 28% uniquement de l'eau du robinet et 30% les deux.

### **3.7.2 Animaux**

Soixante-quinze pour cent (40) des patients avaient des animaux domestiques, essentiellement chiens (25) et chats (27). Venaient ensuite lapins, cobaye, moutons, tortue, poissons, oiseaux, poneys. Trente-six pour cent des 53 patients disaient rechercher le contact avec les animaux et 49% plutôt le refuser.

### **3.7.3 Activités diverses**

Plus de 50% des personnes avaient une activité sportive dans les années précédant le début des symptômes. Les types de sport étaient très variés (collectif ou individuel).

Près de 42% avaient été affiliées à une fédération sportive durant leur vie, 38% avaient participé à des compétitions (11% à des compétitions de niveau national). Seuls 11% avaient pratiqué la chasse ou la pêche.

## **3.8 Informations collectées sur les 26 premiers patients**

L'analyse effectuée en juin 1999 et présentée au GERMAD avait permis de montrer que les facteurs liés à l'environnement hospitalier et à l'habitat ne ressortaient pas comme potentiellement à risque. Il avait été décidé alors d'arrêter la recherche d'informations sur ces deux thèmes. L'analyse, pour ces facteurs, n'a porté que sur les 26 premiers patients interrogés.

### **3.8.1 Séjours hospitaliers**

Les 26 patients avaient rapporté avoir effectué 90 séjours dans un hôpital avant le début présumé des symptômes. En limitant l'analyse aux dix années ayant précédé l'apparition des symptômes, ce chiffre tombait à 23 séjours pour 13 patients (pour les cinq années, on obtenait 13 séjours pour 9 patients).

Parmi les 23 séjours effectués dans les 10 dernières années, tous les types de services (médecine, chirurgie, maternité, services spécialisés) étaient représentés sans que soit identifié un service plus représenté. De la même façon, les motifs d'admission étaient très variés.

### **3.8.2 Habitat**

Les 26 patients vivaient ou avaient vécu dans 128 lieux d'habitation différents, avant le début présumé des symptômes. En se limitant aux 10 années précédant le début de la maladie, ce chiffre tombait à 40. Cinq patients vivaient dans leur habitat depuis au moins 10 ans. Seuls quatre patients étaient arrivés dans leur lieu d'habitation dans les deux années ayant précédé le début des symptômes.

Plus de 60% des habitats se situaient en zone urbaine, avec une répartition équivalente entre maison individuelle et appartement. La moyenne d'âge des habitats était de 33 ans avec une médiane à 19 ans (quelques maisons très anciennes). Huit patients se plaignaient d'avoir eu dans les 10 années précédant le début des symptômes des logements peu salubres (du fait de l'humidité en majorité). Plus de 60% des logements étaient chauffés par un chauffage individuel. Les types d'énergie utilisés étaient le fuel, suivi du gaz et de l'électricité.

La question sur l'environnement autour de l'habitat faisait ressortir que six patients vivaient à proximité d'un hôpital, six dans une zone d'activité agricole et deux près d'une usine d'incinération.



## Discussion

# Discussion

Le premier objectif de cette étude était de réaliser une description de tous les cas identifiés dans les centres de myopathologie, afin notamment de proposer une définition de cas clinique et biologique.

Sachant que seuls 57% des 93 cas identifiés par les centres ont pu être interrogés, il était nécessaire de s'assurer de la représentativité de ces 53 cas, même si les critères permettant cette comparaison étaient peu nombreux. Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes pour la distribution par sexe et par âge, même si les données par âge n'étaient disponibles que pour 77% des 93 cas identifiés.

Concernant le lieu des centres déclarants, le centre de Créteil apparaît moins bien représenté que les autres centres parmi les patients interrogés. Ceci est vraisemblablement en partie dû au mode de déclaration de ce centre. En effet, les centres de Bordeaux et de Paris fonctionnaient avec un centre hospitalier « référent » des patients identifiés. Lorsque les patients étaient vus en consultation, les médecins présentaient l'étude et notifiaient les cas avec les coordonnées complètes. Le centre de Créteil fonctionnait avec de multiples hôpitaux et ne disposait pas toujours des coordonnées exactes des patients identifiés.

Près de 70% des cas interrogés étaient âgés de 40 ans et plus au moment du début des symptômes. Ainsi, cette symptomatologie touche plus particulièrement l'adulte âgé et, à un degré moindre, l'adulte jeune. Elle est tout à fait exceptionnelle chez l'enfant et l'adolescent. En effet, un seul cas est âgé de moins de 10 ans et quatre cas sont âgés de 10 à 20 ans. Or cette dernière tranche d'âge a été la plus vaccinée contre l'hépatite B avec une couverture vaccinale estimée au delà de 80 %.

Le lieu de résidence des cas n'apporte que peu d'information, car il est très probable que celui-ci soit plutôt révélateur de la dynamique du centre de myologie en terme de recrutement de patients et de son réseau de médecins collaborateurs.

Du fait des difficultés pour obtenir des données d'examen complémentaire (biologique ou radiologique), seuls les critères cliniques ont été retenus pour proposer une définition de cas permettant de mieux cibler les patients chez qui une myofasciite à macrophages pouvait être évoquée.

Pour élaborer une définition de cas, le seul critère de référence dont nous disposons est la présence d'une lésion histologique caractéristique d'une MFM. Ce critère n'est en lui même pas idéal, car si la spécificité de ce critère est proche de 100% (dépendant de la qualité de la préparation et de la lecture du prélèvement), la sensibilité en revanche est inconnue et vraisemblablement faible. En effet, les histologistes estiment que le volume des lésions dans le deltoïde est faible et qu'il est possible que dans une proportion inconnue à ce jour, la biopsie soit négative alors que la lésion existe.

En fonction des résultats obtenus dans l'analyse de la typologie des douleurs et de la présence ou non d'une fatigue, plusieurs définitions de cas peuvent être proposées (Tableau 14).

**TABLEAU 14 : Sensibilités obtenues pour différentes définitions de cas, étude exploratoire MFM, France, 1998-2000.**

Définition de cas	Nb cas	Sensibilité
1 Toute personne présentant des douleurs bilatérales des membres inférieurs, s'étendant progressivement à tout le corps	17	32,1 %
2 Toute personne présentant des douleurs bilatérales des membres inférieurs	23	43,4 %
3 Toute personne présentant une douleur à l'un des membres au moins	40	75,5 %
4 Définition 3 OU fatigue chronique inexpliquée	48	90,5 %

Il apparaît que la caractérisation précise de la symptomatologie douloureuse apparaisse peu sensible. En effet, la définition 1, si elle apparaît assez facilement utilisable en pratique, du fait de sa spécificité vraisemblablement élevée, ne permet de reconnaître que 17 cas, soit une sensibilité de 32% seulement. En intégrant les douleurs limitées aux membres inférieurs, on peut atteindre une sensibilité de 43%. Des définitions plus sensibles (3 et 4) peuvent être proposées, mais se révèlent alors peu utilisables en pratique par manque de spécificité.

Parmi les diagnostics différentiels, plusieurs cas pourraient correspondre à un tableau de syndrome de fatigue chronique. Cependant, parmi les 24 patients présentant une fatigue permanente, tout au long de l'évolution de la maladie, seuls 12 patients avaient des myalgies, des arthralgies, ou des céphalées associées, éléments de la définition de cas du syndrome de fatigue chronique. Certains éléments n'avaient pas été intégrés dans le questionnaire (troubles du sommeil) ou n'ont pu être vérifiés (adénopathies). Un interrogatoire spécifique sur ce syndrome, utilisant un questionnaire standardisé, permettrait de mieux cibler certains patients ; cependant, leur nombre reste faible.

Le diagnostic de fibromyalgies avait été discuté pour certains malades. Cependant, des critères permettent actuellement de différencier cliniquement les fibromyalgies.

La scintigraphie au gallium montrerait des images caractéristiques de la MFM permettant d'une part d'établir le caractère organique de l'affection et d'autre part de la différencier d'autres diagnostics, dont les fibromyalgies<sup>2</sup>. Cependant, cet examen n'est pas utilisé de manière courante et ne semble pas pouvoir être inclus dans une définition de cas actuellement.

La maladie de Whipple a été initialement suspectée, ce qui explique le fait que les premiers patients aient été traités par association d'antibiotiques. Cependant, cette maladie a été assez rapidement réfutée, car les signes et symptômes associés et les résultats d'examens complémentaires ont apporté des éléments en défaveur de cette hypothèse.

Si les mesures de sensibilité des différentes définitions de cas peuvent être affinées, la spécificité, elle, n'est pas connue. Il est essentiel de développer des études visant à interroger des patients indemnes de toute lésion histologique pouvant faire suspecter une MFM afin d'évaluer la spécificité des critères cliniques comme les myalgies et la fatigue. Des études visant par ailleurs à approcher la sensibilité de la biopsie seraient aussi très utiles.

Cette investigation exploratoire est une illustration de la réponse du nouveau système sanitaire face à l'émergence d'un syndrome non décrit jusqu'alors et de cause inconnue. L'InVS et le GERMMAD ont mis en commun leurs compétences et mené les études ayant permis de suspecter un lien avec des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium. Cette réponse entre dans le cadre des missions de veille prospective visant à identifier et caractériser le plus précocement possible tout phénomène émergent, afin d'en faciliter le suivi.

Le deuxième objectif était d'identifier les facteurs pouvant potentiellement favoriser l'apparition de tels symptômes. Si les hypothèses initiales émises par les myopathologistes s'orientaient vers une origine infectieuse, l'objectif de l'étude descriptive visait à réaliser une recherche très large, afin notamment d'éliminer des facteurs liés à une exposition environnementale ou professionnelle.

Jusqu'à la découverte, en avril 1999, de cristaux d'aluminium dans les macrophages musculaires, l'analyse des données recueillies n'avait pas permis d'identifier d'hypothèses quant à des facteurs potentiellement à risque. Cependant, certains facteurs étaient apparus susceptibles de justifier d'une étude complémentaire, à savoir l'exercice d'une profession médicale et paramédicale antérieurement par les patients, les voyages effectués, l'activité sportive, les antécédents de vaccination.

La découverte des cristaux d'aluminium, en avril 1999, a fait interroger à nouveau certains patients sur les types de vaccins reçus. L'analyse des antécédents de vaccinations a été reprise en tenant compte des vaccins susceptibles de contenir de l'hydroxyde d'aluminium, notamment les vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A et le tétanos.

Entre 94 % et 100 % des patients avaient reçu au moins une injection de vaccin contenant de l'aluminium, dans les 10 années précédant la biopsie. Ceci va dans le sens d'une association entre présence d'aluminium dans la lésion histologique et injections de vaccins contenant de l'aluminium.

En prenant tous les vaccins contenant de l'aluminium, il ressort que la proportion de patients vaccinés dans les 10 années précédant le début des signes est de 87 %. Ce chiffre peut apparaître élevé, mais on ne connaît pas, dans la population générale, le pourcentage de sujets d'âge comparable ayant reçu un vaccin notamment antitétanique dans les 10 dernières années (en France, une injection de rappel antitétanique est recommandée tous les 10 ans).

En limitant l'analyse aux patients vaccinés contre l'hépatite B dans les 10 années précédant la survenue des symptômes, la proportion obtenue apparaît supérieure au pourcentage attendu. En effet, alors qu'on estime à moins de 30 % la proportion maximale de la population française âgée de plus de 30 ans vaccinée contre l'hépatite B, la proportion de patients vaccinés contre l'hépatite B avant le début des symptômes est de 68 % (36/53).

Les autres facteurs suspectés d'être associés à la lésion étaient de deux ordres, professionnel et environnemental. Si 15 patients travaillaient ou avaient travaillé dans le milieu hospitalier dans les 10 années précédant le début des symptômes, soit près de 30 % des patients, il est probable que le facteur professionnel ne soit pas le facteur principal en cause, mais soit associé au facteur vaccinal. En effet, la vaccination contre l'hépatite B étant obligatoire pour le personnel médical et paramédical depuis 1991, il est logique que ce personnel soit plus vacciné que la population générale.

La proportion élevée de professions paramédicales parmi les patients peut aussi être due à un biais de recrutement. En effet, ces professions connaissent généralement bien le milieu médical et ont un accès facilité aux consultations spécialisées. Il est possible que vis à vis du personnel médical et paramédical, les spécialistes aient une attitude plus invasive que pour la population générale, en terme de prescription d'examens complémentaires comme la biopsie. Ainsi, les professions paramédicales seraient sur-représentées parmi les patients atteints de MFM. De ce fait, la proportion de vaccinés contre l'hépatite B serait de fait renforcée.

De la même façon, la proportion de patients ayant voyagé outremer durant les 2 dernières années (32 %) semble supérieure au pourcentage attendu. De la même façon que pour la profession, ce facteur peut révéler uniquement la recommandation de vaccination avant de partir en voyage.







## Actions entreprises

*Actions*

Avec la découverte de cristaux d'aluminium en mars 1999 et les résultats de l'analyse préliminaire présentée au GERMMAD en juin 1999, l'InVS a considéré que cette problématique s'orientait clairement vers un problème de pharmacovigilance. L'AFSSAPS était ainsi alerté dès juin 1999. De la même manière, l'InVS en a informé simultanément la Division des vaccins de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

En septembre 1999 et en juin 2000, les données recueillies par le GERMMAD et l'InVS ont été analysées au sein du Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins de l'OMS, associant au plan international de nombreux experts dans les domaines de la myologie, la vaccinologie, l'immunologie et la pharmacovigilance. Ce Comité a conclu à un lien de causalité très probable entre l'administration d'un vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium et la présence de la lésion histologique caractérisant la MFM<sup>3</sup>.

Par contre, les experts ont considéré que les données disponibles ne permettaient pas de conclure à l'existence d'une association entre la lésion histologique et une entité clinique spécifique. Les recommandations du groupe ont porté sur la nécessité de poursuivre les études visant à caractériser la MFM et en particulier sur la nécessité d'entreprendre des études épidémiologiques destinées à rechercher une association entre la présence d'une MFM « lésion histologique » et la survenue d'une entité pathologique spécifique.

Une étude rétrospective, coordonnée par l'AFSSAPS dans le cadre d'une commission de pharmacovigilance, est envisagée à court terme. L'objectif sera d'étudier le rôle des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium dans l'apparition d'une MFM-clinique.

L'AFSSAPS a désormais pris en charge cette problématique dans le cadre de la pharmacovigilance. L'InVS a transmis à l'AFSSAPS la base de données anonymisée concernant les 53 patients, tout nouveau patient devant être notifié au système de pharmacovigilance depuis le 2<sup>e</sup> semestre 2000.

*Actions*





## Références

## Références

1. GHERARDI R.K., COQUET M., CHERIN P et al. Macrophagic myofasciitis : an emerging entity. Lancet. 1998 ; 352 : 347-52.
2. CHERIN P., AUTHIER F.J., GHERARDI R.K. et al. Gallium-67 scintigraphy in macrophagic myofasciitis. Arthritis Rheum 2000 ; 43(7) :1520-6.
3. Organisation Mondiale de la Santé. Sécurité des vaccins – Comité Consultatif pour la Sécurité des Vaccins. REH. 1999 ; 74 : 337-40.

