HAL
open science

État des lieux des myopathies inflammatoires de l'adulte à travers leur prise en charge diagnostique et évolutive au centre hospitalo-universitaire d'Amiens ces dix dernières années

Charlotte Gouraud

To cite this version:

Charlotte Gouraud. État des lieux des myopathies inflammatoires de l'adulte à travers leur prise en charge diagnostique et évolutive au centre hospitalo-universitaire d'Amiens ces dix dernières années. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01323709

HAL Id: dumas-01323709

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323709

Submitted on 31 May 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016
Thèse N° 2016-8

THESE pour le **DOCTORAT EN MEDECINE**

DIPLÔME D'ETAT

SPECIALITE : Médecine Interne

Présentée et soutenue publiquement le lundi 29 février 2016

par **Charlotte GOURAUD**

TITRE : **ETAT DES LIEUX DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES DE L'ADULTE A TRAVERS LEUR PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET EVOLUTIVE AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D'AMIENS CES DIX DERNIERES ANNEES.**

JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur DUHAUT
Membres du jury : Monsieur le Professeur ANDREJAK
Monsieur le Professeur SEVESTRE
Monsieur le Professeur DOUTRELOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur SMAIL

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine Interne)
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Je vous remercie de l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de mes cinq années d'internat.

Merci de vous intéresser à mon travail et de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pharmacologie fondamentale clinique)
Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS
Responsable du service de pharmacologie clinique
Pôle Biologie, Pharmacie et Santé des populations
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie de vous intéresser à mon travail et de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Je vous remercie de vous intéresser à mon travail et de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Responsable du Centre d'activité MPR Orthopédique

Pôle "Autonomie"

Je vous remercie de vous intéresser à mon travail et de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Monsieur le docteur Amar SMAIL

PH de médecine interne

J'ai eu l'honneur de travailler pendant plusieurs semestres à vos côtés. J'ai pu apprécier votre disponibilité, votre patience, vos précieux conseils cliniques et thérapeutiques. Je vous remercie d'avoir dirigé ce travail.

A Jonathan,

A mes parents, Donatien et Anne, à mes frères et ma sœur Juliette, pour leur soutien tout au long de mes études ; cette thèse leur est particulièrement dédiée.

A la famille Delsaux pour leurs encouragements et leur soutien.

TABLE DES MATIERES

I) PROBLEMATIQUE …….....8

II) RAPPELS ANATOMIQUES……9

III) LES MYOPATHIES……...…11

1) Définitions……..……...11

2) Epidémiologie…….12

3) Evolution et pronostic…….....12

4) Historique des classifications des myopathies inflammatoires…….……13

IV) LES TROIS PRINCIPALES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES……...14

1) La Dermatomyosite……..…14

a) Epidémiologie……14

b) Facteurs génétiques……14

c) Clinique……..14

d) Confirmation diagnostique…….15

e) Histologie spécifique de la dermatomyosite et physiopathologie……..18

f) Résumé de la physiopathologie de la dermatomyosite……. 20

g) Critères diagnostiques de la dermatomyosite……20

2) La Polymyosite ……....21

a) Epidémiologie……21

b) Facteurs génétiques……21

c) Clinique……..22

d) Confirmation diagnostique…….22

e) Histologie spécifique de la polymyosite et physiopathologie……22

f) Résumé de la physiopathologie de la polymyosite……....24

g) Critères diagnostiques de la Polymyosite…….....24

3) La Myosite à inclusions…….....25

a) Epidémiologie……25
b) Facteurs génétiques……26
c) Clinique……..26
d) Confirmation diagnostique…….26
e) Histologie spécifique de la myosite à inclusions et physiopathologie……...…27
f) Critères diagnostiques de la myosite à inclusions…….....29

IV) EVOLUTION DES CONCEPTS ……..…30
1) Myosite de chevauchement ou Overlap myositis…….....31
2) L'apport des auto-anticorps dans la classification des myosites……..32
3) Intérêt nosologique des nouveaux auto-anticorps : le syndrome des anti-synthétase……34
4) Myopathie nécrosante à médiations auto-immune associées aux anti-SRP……....35
5) Les myosites associées aux cancers……..…36

V) MATERIEL ET METHODE……..39
1) Recueil de données……...39
2) Aspect éthique……..42
3) Techniques d'analyse immunologiques……...43
4) Techniques d'analyse histologiques……44
5) Echelles d'évaluation de l'amélioration musculaire…….……45
6) Analyse statistique des données…….…..46

VI) RESULTATS……....47

VII) DISCUSSION……..…….58
1) Caractéristiques générales…….....……..58
2) Caractéristiques cliniques…….....……..59
3) Caractéristiques paracliniques…….....……...60
4) Caractéristiques histologiques…….....61
5) Outils immunologiques : quelle aide au diagnostic…….....…..62
6) Syndrome des anti-synthétases…….....….63

7) Les auto-anticorps anti-TIF-1-gamma…….....63
8) Prévalence des cancers associés aux myosites…….....64
9) La survie…….....64
10) Les différentes difficultés rencontrées au décours du suivi…….....65
11) Les stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires…….....67
a) Les corticoïdes…….....67
b) Les immuno-suppresseurs…….....68
I) Methotrexate…….....68
II) Azathioprine…….....69
III) Combinaison méthotrexate et azathioprine…….....70
c) Les thérapeutiques de seconde ligne…….....70
I) Immunoglobulines…….....70
II) Ciclosporine A…….....71
III) Cyclophosphamide…….....72
IV) Mycophenolate mofétil…….....72
V) Tacrolimus…….....73
d) Les thérapeutiques de troisième ligne…….....73
I) Les échanges plasmatiques…….....73
e) Les biothérapies…….....…74
I) Antagonistes du TNF-alpha et de l'IL-1R-alpha….....75
II) Rituximab…….....76
f) cas particulier pour la myosite à inclusions ;…….....77
g) La kinésithérapie…….....…78

IX) CONCLUSION…….....80

X) BIBLIOGRAPHIE…….....82

XI) ANNEXES…….....100

XII) ABSTARCT ……..……...…….124

I) PROLEMATIQUE

Les maladies du muscle, se regroupent sous le terme de myopathie qui émane du grec « myo » signifiant le muscle et « patho » la souffrance.

Elles sont un motif fréquent en consultation de médecine interne.

Le diagnostic de ces affections musculaires est difficile à faire parce qu'elles sont rares et parce que la sémiologie diffère selon l'origine acquise ou héréditaire de la myopathie. Il revient alors au clinicien d'extraire parmi ce dédale de symptômes, ceux qui le mèneront au bon diagnostic.

Aujourd'hui, classer est une nécessité.

Pour faciliter le diagnostic des myopathies inflammatoires, des critères de classifications ont été proposés il y'a une quarantaine d'années (Bohan et Peter, 1975), essentiellement fondés sur des critères cliniques et histologiques. Ils ont permis de hiérarchiser ces myopathies inflammatoires.

La science du muscle ayant évoluée, ces classifications se sont adaptées.

Grâce à de nouveaux outils diagnostiques, les cadres nosologiques des myosites ont été remodelés.

Classifier est une démarche est essentielle pour le choix de la thérapeutique et le suivi de l'évolution, car le handicap fonctionnel et social engendré par ces pathologies, peut avoir des conséquences non négligeables.

Le Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens n'est pas un centre de référence, spécialisé dans les myopathies inflammatoires, mais il est tout de même régulièrement amené à prendre en charge ces malades.

Pour ces raisons, il nous a paru intéressant de faire l'état des lieux des myopathies inflammatoires de l'adulte à travers leurs prise en charge diagnostique et évolutive, en recensant tous les symptômes douloureux musculaires étiquetés « myopathies inflammatoires acquises », à l'échelle des services de dermatologie, de neurologie et de médecine interne , au cours de ces dix dernières années, afin d'optimiser leur prise en charge.

Nous commencerons par un rappel anatomique, suivi d'une revue de la littérature sur les myopathies inflammatoires. Nous parlerons ensuite de l'évolution des concepts en matière de classifications, puis nous présenterons le protocole de notre étude ainsi que les résultats, pour finir en abordant les thérapeutiques actuelles utilisées.

II) RAPPELS ANATOMIQUES

Les tissus musculaires représentent un ensemble de muscles.
Ils peuvent être considérés comme les « moteurs » de l'organisme.
Leurs propriétés d'excitabilité, de contractilité, d'élasticité leur permettent de générer force et mouvement.
Le système nerveux est indispensable à leur fonctionnement.
Ces tissus musculaires sont classés en trois catégories selon la fonction et la structure histologique des muscles qui les composent.
On parle ainsi de tissus musculaires striés squelettiques, striés cardiaques et de tissus musculaires lisses.
Nous aborderons uniquement le muscle strié squelettique qui est en relation directe avec la thématique de cette thèse.

Les muscles striés squelettiques *(Annexes : Figure 1)* sont constitués de cellules allongées : les fibres musculaires.
Associées en faisceaux, ces fibres sont rendues solidaires par des enveloppes élastiques composées de tissu conjonctif :
-L'endomysium qui entoure chaque fibre musculaires.
-Le périmysium qui assemble les différentes fibres musculaires en faisceaux de fibres musculaires.
-L'épimysium qui recouvre l'ensemble du muscle.

Chaque fibre musculaire *(Annexes : Figure 2)* présente de nombreux noyaux répartis à la périphérie de la cellule.
Elle est délimitée par une membrane : le sarcolemme qui présente de fines invaginations tubulaires (« tubules T ») réparties régulièrement le long de la fibre musculaire et qui y pénètrent profondément.
Elle contient dans son cytoplasme (sarcoplasme) des myofibrilles qui constituent le support de la contraction musculaire.
Chaque myofibrille est composée d'une chaîne d'unités contractiles répétitives, les sarcomères :

Sur la longueur de chaque myofibrille, il existe une alternance de bandes foncées (bandes A) et de bandes claires (bandes I). Chaque bande A est coupée en son milieu par une rayure claire (zone H). Au milieu de la bande I, se trouve une zone plus foncée (strie Z).
La région d'une myofibrille située entre deux stries Z successives représente un sarcomère.
Ces myofibrilles présentent une structure filamentaire régulière (myofilaments) qui donne au muscle son aspect strié au microscope.
Enfin, la fibre musculaire résulte de la fusion de plusieurs cellules non différenciées à noyau unique appelées myoblastes.
Le myotube formé par la fusion des myoblastes est caractérisé par des noyaux en position centrale.
Puis lors de la différenciation du myotube en fibres musculaires, les noyaux vont se placer en périphérie de la cellule musculaire.

III) LES MYOPATHIES

1) Définitions

Il existe cinq types de myopathies qui diffèrent par leur physiopathologie.
On distingue :

- Les dystrophies musculaires qui se définissent par une altération primaire, et génétique des fibres musculaires ou de leur composant avec une disparition progressive de celles-ci.

Citons la plus connue : la dystrophie musculaire de Duchenne.

- Les myopathies congénitales qui se caractérisent par une perturbation du développement de la fibre musculaire au stade fœtal, conduisant à des altérations de la structure interne des fibres (dégradations myotubulaires, centronucléaires..).
- Les myopathies métaboliques qui sont liées à une dysfonction de la voie de dégradation des sucres (les glycogénoses), de la voie du métabolisme des graisses (les lipidoses) ou de la chaîne respiratoire mitochondriale (les myopathies mitochondriales).
- Les myopathies secondaires à une anomalie de l'excitabilité membranaire que l'on peut observer dans les syndromes myotoniques (la myotonie de STEINERT définie par une anomalie des propriétés contractiles des muscles striés, plus précisément une anomalie de décontraction survenant après une contraction normale du muscle), dans les paralysies périodiques ou encore dans les hyperthermies malignes.
- Les myopathies acquises d'origine toxique ou iatrogène, endocrinienne ou encore inflammatoire.

Notre travail portera essentiellement sur la dernière forme citée, autrement dit, les myopathies acquises inflammatoires de l'adulte, qui sont de loin les plus étudiées.

Ce type d'atteinte musculaire, encore appelée « myosite », est un groupe de maladies systémiques dont l'étiologie reste à ce jour méconnue (Brandao M, 2001).
Cependant une activation immunitaire chronique suivant une exposition environnementale, sur un terrain génétique prédisposé est fortement suspectée (Mammen A.L, 2010).

Elles sont caractérisées par la présence d'infiltrats inflammatoires au sein du muscle strié squelettique associés à un syndrome myopathique (ou faiblesse musculaire). (Toumi S et al, 2009)

Il en existe six principales formes :
- Polymyosite (PM)
- Dermatomyosite (DM)
- Myosite à inclusion (MI)
- Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (MNAI)
-Myopathies associées à une maladie auto-immune, encore appelées myosites de chevauchement, Overlap syndrome ou Overlap myositis (OM)
-Myopathies associées aux cancers (Benveniste O et al, 2007).

2) Epidémiologie

Ces maladies sont rares et hétérogènes.
Ces deux composantes rendent les études épidémiologiques difficiles à organiser, car la taille des échantillons est tellement réduite, que bien souvent, il est nécessaire de colliger plusieurs sous-groupes de myosites pour obtenir des résultats exploitables.
Dans une méta-analyse de Meyer et al, regroupant seize études réalisées dans le monde entier, entre 1951 et 2010, le taux d'incidence annuelle des myopathies acquises inflammatoires de l'adulte (IIM) est estimé à 7.98 nouveaux cas /million/an (95%CI =7.38-8.66) et la prévalence annuelle évaluée à 14.00 cas /100.000 habitants (95%CI = 17-21). (Meyer A et al, 2015).

3) Evolution et pronostic

Leur évolution est variable, allant de la récupération complète dans moins de la moitié des cas, à une chronicité ou la persistance d'un déficit fonctionnel responsable d'un handicap

non négligeable, avec un retentissement social et professionnel important (Benveniste O, 2014).
Il est donc fondamental de faire la distinction entre les formes curables, par exemple la PM, la DM, les OM, et les formes qui restent très largement réfractaires aux traitements classiques et aux immunosuppresseurs (I.S), comme par exemple, la MI.
Leur pronostic est estimé à 70% de mortalité sans traitement (Rose AL et al, 1996).
Certaines thérapeutiques ont révolutionné la prise en charge de ces malades et leur qualité de vie, mais ces traitements ne sont pas dénués de morbidités qu'il convient de prévenir, voir, de pallier.

4) Historique des classifications des myopathies inflammatoires de l'adulte

Peter et Bohan en 1975, furent les pionniers de la classification des myopathies inflammatoires, en proposant des critères diagnostiques regroupant une combinaison spécifique de symptômes, de critères biologiques, paracliniques et histologiques.
Malgré ce socle commun, il existe une hétérogénéité importante tant sur le plan clinique, qu'anatomopathologique.
Cette classification mère, est désormais remise en cause (Benveniste O, 2014).
La nomenclature a évolué au fil des années ; L'idée étant de toujours mieux redéfinir ces myopathies inflammatoires et de faire émerger de nouvelles entités nosologiques bien distinctes.
Nous nous sommes donc référés aux dernières classifications pour sélectionner notre cohorte: La classification du 119èm ENMC workshop de 2003 (Hoogendijk J.E et al, 2004) *(Annexes : Figure 3)*, la nouvelle classification des myopathies inflammatoires établie par Troyanov et al en 2005 (Troyanov Y et al, 2005) et la classification de Griggs et al de 1995 pour la myosite à inclusion (RC et al, 1995).

Avant de vous présenter les détails de notre étude, il nous a paru judicieux de vous exposer les caractéristiques des trois principales myopathies inflammatoires acquises de l'adulte.

IV) LES TROIS PRINCIPALES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES DE L'ADULTE

1) LA DERMATOMYOSITE (DM)

a) Epidémiologie

La DM peut survenir à n'importe quel âge, y compris chez l'enfant (dermatomyosite juvénile) (Lazarou IN et al, 2013).
Elle est plus fréquente chez la femme, avec une sex-ratio de 2/1.
Son incidence annuelle varie entre 1.9 et 7.7 cas/millions/an.
Cependant la majorité des études sont anciennes, conduites rétrospectivement à partir de cas recensés à l'hôpital et sous-estimant vraisemblablement l'incidence réelle de la maladie (Prieto S et al, 2010).
Les données concernant sa prévalence sont encore plus éparses.
Dans la cohorte de Troyanov et al qui sert de base à la nouvelle classification clinique et sérologique, les DM représentent 20% des myosites (Troyanov Y et al, 2005).

b) Facteurs génétiques

Certains facteurs génétiques semblent jouer un rôle comme le suggère l'association entre HLA-DQA*0501 et la dermatomyosite juvénile (Reed AM, et al 2002).

c) Clinique

Le début de la maladie est souvent assez rapide, quelques jours à quelques semaines.
Le déficit moteur est de type myogène, autrement dit, il touche la musculature striée.
Il prédomine sur les muscles proximaux, de façon bilatérale et symétrique, c'est-à-dire les ceintures scapulaires pelviennes et les muscles axiaux en particulier cervicaux (Laccarino L et al, 2014).

L'atteinte des muscles abdominaux, intercostaux et du diaphragme se traduit par des manifestations respiratoires à type de toux ou de dyspnée.

Celles de la musculature striée du pharynx et de la partie supérieure de l'œsophage se manifestent par une dysphonie, des troubles de la déglutition, et une dysphagie pouvant menacer le pronostic vital.

Les patients se plaignent de difficultés à se lever d'une chaise (signe du « tabouret »), de difficultés à monter les escaliers, à lever les bras, ou encore à tenir leur tête.

En revanche, il n'y a pas de déficit distal.

Le respect de la musculature oculomotrice distingue la DM d'une myasthénie ou d'une mitochondriopathie (Dalakas MC et al, 2003).

La répartition non sélective permet aussi de la différencier de la plupart des myopathies génétiques. L'intensité de la faiblesse musculaire est variable d'un individu à l'autre, allant de la simple gêne fonctionnelle au confinement au lit.

La survenue de manifestations cutanées est propre à la DM.

Certaines sont quasiment pathognomoniques comme l'érythème liliacé des paupières supérieures (*Annexes* : *Figure 4)*, et l'érythème douloureux de la scissure des ongles (*Annexes : Figure 5*). A un moindre degré, l'érythème en bande du dos des mains et des doigts qui prédomine sur les articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) et inter-phalangiennes proximales (IPP) en respectant les phalanges (*Annexes : Figure 6*).

Cet érythème peut également s'accompagner de papules de Gottron (*Annexes : Figure 7*), qui sont des lésions érythèmato-papuleuses qui s'ulcèrent (Laccarino L, 2014).

D'autres lésions sont aspécifiques comme un rash érythémateux souvent œdémateux, ou des lésions de photosensibilisation siégeant sur les zones photo-exposées.

Néanmoins, les lésions cutanées peuvent être discrètes, retardées par rapport à l'apparition de la maladie, voir absentes (DM sine dermatitis) (Hilton-Jones D, 2001 ; Hoogendijk JE et al, 2005). A l'opposé, les signes cutanés devancent souvent l'apparition des signes musculaires, qui peuvent être absents (DM sine myositis ou DM amyopathique) (Euwer RL et al, 1991).

c) Confirmation diagnostique

Le diagnostic de DM est étayé par le dosage de la créatine phosphokinase (CPK), la présence d'un auto-anticorps anti-Mi-2, l'électromyogramme (EMG) et confirmé par la biopsie musculaire (Benveniste O et al, 2007).

La créatine phosphokinase (CPK) est l'enzyme la plus sensible et la plus spécifique (91%) en matière de pathologie musculaire et reflète la myolyse.
Son élévation dans le diagnostic d'organicité a une bonne valeur prédictive positive (94%) (Chauvet F et al, 2004).
Elle peut augmenter jusqu'à plus de cinquante fois la normale au cours de la phase aiguë de la maladie.
Mais on peut aussi rencontrer des pathologies musculaires avec des taux sériques de CPK normaux (Tonin P et al, 1990), et ils peuvent s'élever de manière physiologique, en dehors de toute atteinte musculaire (âge, activité physique, race noire, affection neuropsychiatrique) (Amore M et al, 2005).
Au-delà d'un taux sérique supérieur à cinq fois la normale, on parle de rhabdomyolyse.
Le taux des CPK suit généralement l'activité de la maladie, mais des DM sans CPK élevées (DM sine myositis) ont déjà été observées.
En cas de myolyse les aspartate et alanine -aminotransférases (=ASAT, ALAT), les lactates déshydrogénases (LDH) et l'aldolase augmentent également mais leur dosage est sans intérêt en pratique, bien que certaines études aient démontré l'élévation de l'aldolase dans des cas d'atteinte musculaire avec des CPK normaux (Toumi S et al, 2009 ; Tormey WP, 1990).

Les anti-MI2 sont un marqueur très spécifique des DM quand ils sont présents, bien qu'ils ne soient retrouvés que dans moins de 20% des cas (spécificité de 98-100% et sensibilité de 4-18%) (Ghirardello A et al, 2005 ; Reed AM et al, 2002).
La dermatomyosite est plus souvent associée aux cancers que la PM.
La présence de l'auto-anticorps anti-Mi2 dans la DM limite la survenue de cancer (<5%) (Roux S et al, 1998).

L'EMG poursuit deux objectifs principaux :

-Différencier l'atteinte musculaire des atteintes des fibres nerveuses ou de la jonction neuromusculaire que l'on peut trouver dans les myasthénies, et dans les polyradiculonévrites car les effets peuvent mimer la symptomatologie clinique des myosites.
L'étude de la conduction nerveuse motrice et sensitive est donc normale.

-Apporter des signes électro physiologiques en faveur d'une atteinte inflammatoire définissant le syndrome myogène (*Annexes : Figure 8*).
L'examen de plusieurs muscles est indispensable car l'atteinte inflammatoire est souvent diffuse et dispersée.
Ainsi, on enregistre une importante activité de fibrillation au repos qui semble bien corrélée à l'activité inflammatoire.
Lors de la contraction volontaire, des anomalies découlant du manque de fibres musculaires électriquement fonctionnelles au sein de l'unité motrice sont détectées :
En effet on peut observer une réduction de la durée des potentiels d'unité motrice et accessoirement de leur amplitude.
Le recrutement temporo-spatial des unités motrices est excessif, et les tracés sont trop riches pour le peu de force développée, reflétant l'inefficacité mécanique des fibres musculaires.

Chérin et al ont montré que l'interprétation combinée du taux sérique de CPK et de l'EMG oriente l'attitude vis-à-vis de la biopsie musculaire (Chérin P et al, 1999).
En effet lorsque les CPK et l'EMG sont discordants, le diagnostic d'organicité n'est posé que dans 31% des cas et la biopsie n'est spécifique que dans 29% des cas.
Lorsqu'ils sont tous les deux anormaux par contre, le diagnostic d'organicité est de 100%, même si la biopsie n'est spécifique que dans 54,4% des cas.
Enfin, quand ils sont normaux, la biopsie n'est plus spécifique et il est inutile de l'effectuer.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) musculaire en séquence STIR (Short Tau inversion recovery) ou T2 peut montrer un œdème cutané, sous-cutané ou des fascias (*Annexes : Figure 9*) (Kimball AB et al, 2000) et/ou des hyper signaux plus ou moins diffus

intramusculaires témoignant de l'inflammation (*Annexes : Figure 10*) (Maillard SM et al, 2004).
Cette technique d'imagerie peut étayer le diagnostic, être utilisée comme marqueur de suivi au cours de la maladie ou encore guider la biopsie musculaire.
Néanmoins, l'IRM musculaire souffre d'un manque de spécificité comme outil diagnostique.
Ces hyper signaux peuvent être observés après un effort ou au cours d'autres myopathies.

d) Histologie spécifique de la DM et physiopathologie

La biopsie musculaire est l'examen indispensable pour affirmer le diagnostic.
Certaines anomalies histopathologiques sont communes aux myopathies inflammatoires acquises de l'adulte, et d'autres sont spécifiques, et permettent de les distinguer.
Les anomalies musculaires communes associent typiquement :
-des foyers de nécrose focale au niveau des fibres musculaires
-des foyers de régénération des fibres musculaires, à différents stades évolutifs
-une réaction cellulaire inflammatoire constituée des cellules mononuclées principalement, de lymphocytes T (LT), B (LB) et de macrophages (Engel AG et al, 1986 ; Wand SY et al, 1999).

Il semble que la cible primitive du processus conduisant à la DM se situe au niveau de l'endothélium vasculaire.
Les premières manifestations histologiques anormales sont observées au niveau des cellules endothéliales des petits vaisseaux du derme et du muscle, dont le cytoplasme est ballonnisé et s'accompagne de micro vacuoles (Benveniste O, 2007 ; Banker BQ, 1975 ; Nagaraju K et al, 2006).
Ces altérations endothéliales de la micro vascularisation sont liées à l'activation du complément avec formation du C3b et du C4b conduisant au dépôt du complexe d'attaque membranaire (C5b9) dans les capillaires (Kissel JT et al, 1986).
La principale conséquence du dépôt de complément dans les capillaires est l'induction de phénomènes ischémiques responsables d'une atrophie péri-fasciculaire des fibres.

Cette dernière suffit à elle seule, en l'absence de lupus érythémateux disséminé, à porter le diagnostic de DM (Figarella-Branger D et al, 2001).

Les facteurs induisant cette activation du complément restent méconnus.
Il pourrait s'agir de la formation de complexes immuns, mais aucun dépôt d'immunoglobuline n'a pu être mis en évidence (Roebker JJ et al, 1988).
Pourtant, il existe quelques rares cas rapportés de patients atteints de DM et présentant des auto-anticorps (AAcp) anti-cellules endothéliales (Meyer O et al, 2005).
De ce fait, ces AAcp se fixant sur leur cible antigénique, pourraient être alors, le facteur déclenchant l'activation du complément et de son dépôt dans les capillaires.
Il apparaît ensuite une réduction importante du nombre de capillaires par fibre musculaire, une dilatation compensatrice des capillaires restant, des infarctus musculaires et un infiltrat inflammatoire dans les régions péri-vasculaires (Emslie-Smith AM et al, 1990).

La production de cytokines et chimiokines secondaires à l'activation du complément et à l'ischémie, entrainent, la surexpression de molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1…) à la surface des cellules endothéliales et la diapédèse des cellules inflammatoires vers les fibres musculaires (De Bleecker JL et al, 2002 ; Sallum AM et al, 2004).
La composition particulière de l'infiltrat inflammatoire est la suivante :
Nette prédominance de LB et de cellules dendritiques plasmacytoides CD4+/CD56+ par rapport aux LT CD8+ ou NK, tandis que les macrophages sont représentés à hauteur de 25-30% (Greenberg SA et al, 2005 ; Emslie-Smith AM et al 1990).

Une autre hypothèse est proposée à la suite d'une étude menée par l'équipe de Greenberg en 2005 : 14 patients ayant une DM ont été comparés à 20 MI, 6 PM ,17 autres myopathies et 10 sujets sains : Une activation spécifique de la DM, et de certains composants du système immunitaire inné, pourrait conduire à l'activation du complément.
Cette activation découlerait d'une hyperexpression d'un panel de gènes et de protéines sous la dépendance des interférons de type I (INF-I) –alpha et –beta, notamment de la protéine MxA qui est distribuée essentiellement dans les régions périfasciculaires des biopsies musculaires des patients atteints de DM.

La principale source d'IFN-alpha serait les cellules dendritiques plasmocytoides CD4+/ CD56+ car elles interviennent dans la défense antivirale au décours de la réponse immunitaire innée, et parce qu'elles sont retrouvées uniquement au sein de l'infiltrat inflammatoire.

e) Résumé de la physiopathologie de la dermatomyosite

La DM peut ainsi être décrite comme une micro-angiopathie à point de départ endothélial médiée par le Complément, conséquence d'une activation du système immunitaire inné et notamment des cellules dendritiques plamacytoides CD4+ productrices d'INF type I.

f) Critères diagnostiques de la dermatomyosite selon Hoogendijk (Hoogendijk JE et al, 2004)

Critères Cliniques présents

- début subaigu ou insidieux, patients de tout âge (formes juvéniles)
- déficit moteur symétrique, proximal, fléchisseurs> extenseurs du cou
- signes cutanés (papules de Gottron, érythème en bande du dos des mains, œdème liliacé des paupières)

Critères Cliniques absents

- Critères cliniques de myosite à inclusion selon Griggs
- Ophtalmoplégie, dysarthrie isolée, atteinte des fléchisseurs < extenseurs du cou

Examens complémentaires

- élévation des CPK
- EMG : syndrome myogène
- IRM : inflammation en séquence STIR
- Auto-anticorps spécifiques : anti-MI2

Critères anatomopathologiques (*Annexes : Figure 11*)

- infiltrat inflammatoire péri vasculaire (Lymphocytes B, CD4+, CD8+ et macrophages)
- lésions de nécrose et régénération
- atrophie péri fasciculaire
- dépôts de la fraction terminale du complément (C5b9) dans les capillaires

2) LA POLYMYOSITE (PM)

a) Epidémiologie

La PM affecte les adultes de tout âge mais pas les enfants.
Elle est plus fréquente chez la femme avec un sex-ratio de 2/1.
Les chiffres d'incidence connus sont les mêmes que ceux donnés pour la DM et le taux de prévalence annuelle varie entre 50 et 63 cas par millions d'habitants.
Encore une fois ces résultats sont tirés d'anciennes études où les deux affections étaient rarement distinguées.
Néanmoins la PM est plus rare que la DM, à tel point que certains ont mis en cause l'existence même de cette entité, et nous verrons plus tard qu'elle est appelée à disparaître.
En effet dans la cohorte de Meulen et al, 165 patients atteints de myosite étaient étudiés.
9% ont été classés initialement comme ayant une PM selon les critères de Peter et Bohan.
Au cours du suivi, la moitié de ces patients a finalement été reclassée comme ayant une myosite à inclusion et tous les autres ont présentés des atypies qui ne permettaient plus de garder le diagnostic de PM (Van Der Meulen MF et al, 2003).

b) Facteurs génétiques

Certains facteurs génétiques semblent jouer un rôle comme le suggère l'association de la PM ou de la MI avec certains gènes comme HLA-DRB1*0301 ou les haplotypes LHA-DRB1*03, DQA1*05 et DQB1*02 (Shamim EA et al, 2000).

c) Clinique

Le début de la maladie est souvent moins rapide qu'au cours de la DM.
La maladie s'installe progressivement en quelques semaines ou quelques mois.
Une fois installé, le déficit moteur est en tout point comparable à celui observé au cours de la DM.
L'absence de manifestations cutanées est une caractéristique importante.
Ce fut dans la classification des myosites selon Peter et Bohan, et pendant longtemps, le seul élément distinctif entre PM et DM (Mammen AL, 2010).

d) Confirmation diagnostique

Comme pour la DM, le diagnostic clinique de la PM est conforté par l'élévation du taux sérique de CPK, par un syndrome myogène à l'EMG et surtout affirmé par la biopsie musculaire.

e) Histologie spécifique de la PM et physiopathologie

Au cours de la PM, rien ne permet de mettre en cause un phénomène de micro angiopathie, ni d'ischémie musculaire comme au cours de la DM.
L'analyse histologique des biopsies musculaires est en revanche clairement en faveur de phénomènes de cytotoxicité directe des LT CD8+, auto réactifs dirigés contre les fibres musculaires.
La première lésion anatomopathologique observée est la présence de fibres musculaires d'allure normale mais qui expriment de façon diffuse sur chacune d'entre elles, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité HLA de classe I, lesquelles sont normalement indétectables par des méthodes immuno-histologiques dans le muscle sain, et sont en revanche surexprimées sur toutes les fibres lésées quel qu'en soit le mécanisme.
L'infiltrat inflammatoire apparaît ensuite ; Il est fait de LT CD8+ et de macrophages autour des fibres initialement non lésées (Benveniste O, 2007).

Encore plus caractéristique est la présence de LT CD8+ qui envahissent focalement les fibres musculaires dans les zones non nécrotiques, avec parfois un aspect de tunnellisation centromyocytaire.
Au cours de la progression de la maladie, les infiltrats inflammatoires prédomineront dans les régions endomysiales péri nécrotiques, sans topographie vasculaire.
L'infiltrat inflammatoire est constitué d'une prédominance nette de LT CD8+et de macrophages avec une rareté des LT CD4+ et une absence de LB (Dalakas MC, 1991 ; De Bleecker JL et al, 1995).

D'autres arguments viennent étayer l'hypothèse cytotoxique.
Des souris transgéniques sur exprimant des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (HLA-I) dans le muscle développent spontanément des signes cliniques et histologiques proches de ceux de la PM, en l'absence de toute immunisation provoquée (Nagaraju K et al, 2000).
Des lignées de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques obtenues à partir de prélèvements de patients atteints de PM exercent in vitro un effet cytotoxique contre les myotubes autologues (Holfeld R et al 1991).
En microscopie électronique, et immunohistochimie, les lymphocytes T CD8+ et les macrophages présentent des expansions cytoplasmiques dirigées vers les fibres non nécrotiques, traversant ainsi la lame basale et pouvant, par endroits, déplacer ou comprimer les fibres musculaires (Arahata K et al, 1986).
La destruction des fibres musculaires semble liée à un phénomène d'exocytose granulaire des lymphocytes T CD8+ situés au contact des fibres musculaires qui libèrent différentes protéines lytiques (perforine, granzyme B, protéine TIA-1…) (Goebels N et al, 1996). Celles-ci endommagent alors la membrane de la cellule cible et provoquent sa mort par lyse osmotique. Aucun phénomène d'apoptose ne semble être mis en jeu dans l'induction de cette mort, il s'agit d'une cytotoxicité directe (Schneider C et al, 1996).

Enfin différentes études ont permis de mettre en évidence des biais du répertoire des lymphocytes T au sein des biopsies musculaires de patients atteints de PM, c'est-à-dire

l'existence d'expansions oligoclonales de certaines populations lymphocytaires T CD8+, caractérisables par leur récepteur pour l'antigène T (TCR) situé à leur surface membranaire. Ainsi, en utilisant une approche histochimique reposant sur les anticorps monoclonaux, Lindberg et al ont mis en évidence une surreprésentation des TCR V-alpha-2 et V-beta-3 au sein de l'endomyisium des PM (Lindberg C et al, 1994).
Ce biais de répertoire n'était pas retrouvé dans le sang.
Il s'agit d'un argument en faveur de l'activation in situ de clones de lymphocytes T auto-réactifs par les auto-antigènes musculaires.

f) Résumé de la physiopathologie de la polymyosite

Le mécanisme vraisemblablement responsable de la PM est une lyse des fibres musculaires par des LT CD8+ cytotoxiques, auto-réactifs dont la reconnaissance des auto-antigènes musculaires est restreinte par des molécules HLA de type I, exprimées de façon anormale par ces mêmes fibres.

g) Critères diagnostiques de la polymyosite selon Hoogendijk (Hoogendijk JE et al, 2004)

Critères Cliniques présents

- début insidieux, patients de plus de 18 ans
- déficit musculaire proximal et symétrique
- absence de signes cutanés

Examens complémentaires

- élévation des CPK
- EMG : syndrome myogène
- IRM : hyper signaux en séquences STIR

Critères anatomopathologiques (*Annexes : Figure 12*)

- infiltrat inflammatoire endomysial
- infiltrat inflammatoire péri nécrotique (Lymphocytes CD8+ et macrophages)
- fibres envahies
- expression diffuse de HLA classe I

3) LA MYOSITE A INCLUSIONS SPORADIQUE (MI)

a) Epidémiologie

Les myopathies à inclusions regroupent deux maladies présentant les mêmes inclusions :
-des myopathies à inclusions d'origine génétique rares
-et la myosite à inclusions sporadique qui nous intéresse.
Cette notion de MI va naître en 1971 devant la constatation de PM cortico-résistantes survenant chez des patients âgés ayant une faiblesse musculaire asymétrique, proximale et distale, associée à des inclusions tubulo-filamenteuses sur les biopsies musculaires (Yunis EJ et al, 1971).
Il faut attendre encore plus d'une vingtaine d'années pour que soient publiés les critères diagnostiques cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques. (Griggs RC et al, 1995).

Les MI débutent toujours après l'âge de 50 ans. Elles sont alors, la myopathie inflammatoire la plus fréquente.
Elles touchent le plus souvent l'homme, avec un sex-ratio de 3/1.

Elles représentent, selon les séries, 15à 30% de l'ensemble des myopathies inflammatoires acquises de l'adulte.
Une étude réalisée en Hollande, retrouve une prévalence de 4.9 patients par million d'habitants (Badrising UA, Maat-Schieman M et al, 2004).

b) Facteurs génétiques

Certains facteurs génétiques pourraient avoir un rôle, comme le suggère l'association de MI ou de PM avec certains gènes comme HLA-DRB1*0301 ou le gène HLA-B8-DR3 (Badrinsing UA, Schreuder GM et al, 2004)

c) Clinique

Le début de la maladie est insidieux, étalé sur plusieurs mois.
Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale mais asymétrique.
Il s'agit d'un déficit prédominant sur les muscles proximaux mais aussi distaux, notamment les ceintures scapulaires, pelviennes, les muscles axiaux, mais aussi les fléchisseurs des doigts, les muscles de la loge antéroexterne de la jambe, etc.
L'atteinte sélective et asymétrique de certains muscles est très évocatrice : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, des fléchisseurs du poignet et des doigts aux membres supérieurs (*Annexes : Figure 13*).
Des troubles de la déglutition sont fréquents, retrouvés dans plus de 50 % des cas, et grèvent alors le pronostic.

d) Confirmation diagnostique

L'élévation du taux sérique de CPK est présent mais souvent plus faible qu'au cours de la DM ou de la PM : leur taux reste en deçà de 12 fois la normale (12N) et il est habituellement aux alentours de 3-4N.

L'EMG retrouve souvent un syndrome myogène. La présence non rare de potentiels longs et des fasciculations doit faire discuter une atteinte de la corne antérieure.

L'IRM musculaire peut, avec une spécificité et une sensibilité qui restent à définir, retrouver des caractéristiques orientant le diagnostic vers la MI.
Comparativement aux PM et DM, les MI présentent plus d'atrophie et d'involution graisseuse que d'inflammation, une répartition asymétrique proximale et distale des hyper signaux et une atteinte plus fréquente des loges antérieures de la cuisse (Dion E et al, 2002).

C'est finalement la biopsie musculaire qui pose de façon définitive le diagnostic.

e) Histologie spécifique de la MI et physiopathologie

L'analyse de la biopsie musculaire met en évidence, en microscopie optique, des vacuoles bordées de 3 à 30µm de diamètre au sein du cytoplasme des fibres musculaires normales ou atrophiques.
Ces vacuoles bordées contiennent des granulations éosinophiles.
Ces vacuoles ne sont pas pour autant spécifiques de la MI puisqu'elles peuvent être observées lors d'atteintes neurogènes par exemple.
On observe par ailleurs, des anomalies mitochondriales focales sous forme de fibres rouges déchiquetées « ragged red fibres » et/ou des anomalies d'absence d'activité cytochrome oxydase « fibres COX négatives ».
Il s'y associe généralement des délétions de l'ADN mitochondrial (Dalakas MC, 1991).
La microscopie électronique, met en évidence des structures tubulofilamenteuses, rectilignes ou curvilignes, de 15 à 18mm de diamètre à l'intérieur de ces vacuoles, qui correspondent aux granulations éosinophiles.
Ces inclusions filamenteuses intra cytoplasmiques et/ou intranucléaires permettent d'affirmer le diagnostic.
A ces lésions élémentaires s'associent des infiltrats inflammatoires qui sont principalement constitués de macrophages et de LT CD8+.
Leurs caractéristiques sont en tous points comparables à ceux de la PM, témoignant également un mécanisme d'immunité à médiation cellulaire.

Cependant, même si l'existence de ces anomalies semble en faveur d'une contribution dysimmunitaire au processus physiopathologique de ces MI, elles ne prouvent pas pour autant un primum movens auto-immun.
Il est remarquable, en effet, que les MI soient dans leur très grande majorité, résistantes aux traitements immunosuppresseurs, contrairement aux DM et PM.
Voici donc les hypothèses principalement exposées pour expliquer la genèse de la MI :

*Il est possible que la MI soit une maladie auto-immune primitive dont le facteur déclenchant reste inconnu et dont l'infiltrat inflammatoire entraîne l'accumulation de protéines caractéristiques de la dégénérescence par l'élévation dans le microenvironnement musculaire de cytokines pro-inflammatoires et/ou de radicaux libres, induisant des altérations mitochondriales.
En faveur de cette hypothèse, on retrouve l'association des MI à différents haplotypes cités précédemment et le fait que l'association des MI à d'autres maladies auto-immunes ne soit pas exceptionnelle (Koffman BM, 1998).

*Il est également possible que la MI soit une maladie initialement dégénérative, dont le facteur déclenchant reste inconnu, où l'accumulation des protéines de la dégénérescence induirait une réponse immunitaire cytotoxique secondaire vis-à-vis des fibres musculaire les présentant.
En faveur de cette hypothèse on retrouve la résistance des MI aux traitements immunosuppresseurs.

Ces deux hypothèses physiopathologiques ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives, car les deux phénomènes pourraient être intriqués et survenir à différents stades de la maladie.
Une telle situation est connue au cours de la sclérose en plaques qui comprend des formes rémittentes et des formes progressives.

f) Critères diagnostiques de la myosite à inclusion selon la classification de Griggs et al (Griggs RC et al, 1995)

Clinique

- début insidieux (>6 mois), patients âgés de plus de 30 ans (>50 ans en pratique)
- déficit proximal et distal, asymétrique avec au moins l'une des atteintes suivantes : Fléchisseurs des doigts ; fléchisseurs des poignets ; quadriceps

Examens complémentaires

- élévation des CPK (<12N)
- EMG : syndrome myogène

Critères anatomopathologiques (*Annexes : Figure 14*).

- infiltrat inflammatoire endomysial et péri nécrotique (LT CD8+ et macrophages)
- fibres envahies
- présence de vacuoles bordées contenant l'un et/ou l'autre : 1) dépôts amyloïdes ; 2) tubulofilaments de 15-18mm de diamètre en microscopie électronique

Diagnostic

- MI certaine si tous les critères histologiques sont présents, l'analyse histologique est suffisante pour affirmer le diagnostic
- MI possible si tous les critères cliniques sont présents et au moins l'infiltrat inflammatoire est présent histologiquement.

V) EVOLUTION DES CONCEPTS

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est au milieu des années 1970 que Bohan et Peter élaboraient une des premières classifications des myopathies inflammatoires définissant les critères diagnostiques des PM et DM (Bohan A, Peter JB, 1975).
Longtemps, seule cette classification a prévalu (hors myosite à inclusion).
Pour autant, cette classification souffrait de surestimer la représentation réelle de la PM, de sous-estimer celle des myosites associées à d'autre connectivites (les overlap-myositis) (Van Der Meulen et al, 2003).
Elle présentait beaucoup d'hétérogénéités, au sein même des différentes entités définies, tant cliniques qu'immunologiques.
Ainsi, un groupe d'experts européens s'est réuni en 2003 sous l'égide de l'European Neuromuscular Centre, afin de réviser les critères diagnostiques des myosites (à l'exception de la MI) et de définir les critères d'évaluation des patients pour les essais cliniques (Hoogendijk JE, 2004).
Cette classification a eu l'intérêt d'introduire pour la première fois la notion de myopathie nécrosante à médiation immune, également appelée myopathie nécrosante auto-immune(MNAI). Ces myopathies sont aujourd'hui reconnues comme étant fréquemment associées à la présence d'auto-anticorps anti-SRP ou anti HMG-CoAR.
Encore plus récemment une équipe canadienne a proposé une nouvelle classification des myosites, toujours à l'exclusion des MI. Son intérêt premier est de tenir compte à la fois des critères classiques définissant les DM et les PM, et de la présence de signes cliniques extra-musculaires ou cutanés typiques des PM/DM et/ou de la présence d'auto-anticorps. Les deux étant fortement corrélés. C'est ainsi qu'a émergé le concept de myosite de chevauchement (Troyanov Y et al, 2005).

1) La myosite « de chevauchement » ou overlap myositis

Cette nouvelle entité représente actuellement 10 à 20% de l'ensemble des myopathies inflammatoires.
Elle est définie par Troyanov en 2005 de la façon suivante :

Critères cliniques :
-début insidieux, patient de plus de 18 ans
-déficit moteur proximal et symétrique
-et/ou la présence d'au moins un des signes clinico-biologiques suivants :
*polyarthrite
*syndrome de Raynaud
*sclérodactylie, infiltration sclérodermique, calcinose sous-cutanée, diminution de la mobilité du bas œsophage ou de l'intestin grêle
* diminution à moins de 70 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), pneumopathie interstitielle sur l'imagerie pulmonaire
*lupus discoïde, présence d'auto-anticorps anti-ADN natif et hypocomplémentémie, présence d'au moins 4 des 11 critères American Congress of Rhumatology du lupus.
*syndrome des anti phospholipides

Examens complémentaires :
-Elévation des CPK
-EMG : syndrome myogène
-IRM : inflammation en STIR
-et/ou la présence d'au moins un des auto-anticorps suivants :
* anti-synthétases (JO1, PL7, PL12, OJ, EJ, KS)
* anti-SRP
* auto-anticorps associés à la sclérodermie (anti-centromères, Scl-70, RNA polymérase I/III, Pm-Scl) ou au syndrome de chevauchement (U1-RNP, Ku).

Critères anatomopathologiques :
-nécrose/régénération
-infiltrat inflammatoire

Toutes les myosites de chevauchement sont cortico-sensibles mais celles associées aux auto-anticorps anti-synthétases ou anti-SRP ont une évolution chronique tandis que celles associées aux anti-RNP, Pm-Scl ou Ku ont une évolution sans rechute après la première corticothérapie (Toryanov Y et al, 2005).
Ainsi les principales myopathies inflammatoires recouvrent les classiques PM, DM et MI, mais aussi les MNAI, et les myosites de chevauchement (ou overlap myositis).
L'apport des nouveaux auto-anticorps spécifiques des myosites a bouleversé les cadres nosologiques des myopathies inflammatoires.
Ils sont retrouvés dans 10 à 30 % des myosites (selon les anciennes classifications : DM ou PM, et plus rarement chez les MI).

2) L'apport des auto-anticorps dans la classification des myosites

Depuis longtemps, un mécanisme auto-immun est suspecté dans la genèse des myosites, du fait notamment, de la présence des infiltrats inflammatoires et, pour au moins les DM et les PM, de leur bonne réponse aux traitements immunosuppresseurs.

On discerne schématiquement les auto-anticorps (AAcp) spécifiques des myosites et les auto-anticorps des maladies auto-immunes associées aux myosites (Sibilia J et al, 2010).

Auto-anticorps spécifiques des myosites :

Il existe une douzaine de spécificités que l'on classe en fonction de la répartition cellulaire de l'auto-antigène.

Ces AAcp pour leur grande majorité sont dirigés contre des complexes protéiques ou ribonucléoprotéiques impliqués dans la synthèse, la translocation ou l'élongation des protéines, et pour un nombre plus restreint, dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

Les plus caractéristiques sont certainement les AAcp dirigés contre des antigènes cytoplasmiques :

*les anti-ARN-t-synthétases (anti-JO1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, JS, KS, Zo, YRS)

*les anti-SRP (*signal-recognition-particle*)

*les anti-Mas et les anti-KJ

*les anti-Fer (eEF1)

*anti-KU

*anti-HMG-co-enzymeA réductase

*les anti-Wa et anti CDAM-p140

D'autres AAcp sont dirigés contre des autoantigènes nucléaires comme par exemple, les anti-MI2 dans la DM et les anti-p155/p140 (=anti-TIF1-Gamma).

Les auto-anticorps anti-MADS, eux, sont associés à un phénotype caractérisé par une atteinte pulmonaire interstitielle rapidement progressive, des lésions atypiques et une atteinte musculaire au second plan voire absente (amyopathique). (Muro Y et al, 2012).

Leur spécificité n'est pas totale puisque leur détection n'est pas toujours associée à la présence d'une myosite (par exemple des sujets sains avec une atteinte pulmonaires isolée ont été décrits avec des AAcp anti-JO1).

Auto-anticorps des maladies auto-immunes associés aux myosites :

Ces AAcp, observés dans les myosites parfois associés à d'autres maladies auto-immunes sont dirigés contre des auto-antigènes nucléoplasmiques et/ou nucléolaires.

Il est intéressant d'observer qu'il n'existe (sauf exception) qu'une seule spécificité des auto-anticorps dans le sérum des patients atteints de myosite mais qui peut être associée à un ou plusieurs auto-anticorps des maladies auto-immunes.

Globalement des anticorps anti-nucléocytoplasmiques sont observés dans 50 à 70 % des myopathies inflammatoires (Brouwer R et al, 2001).

Les AAcp associés aux myosites, peuvent se voir aussi bien dans les PM que dans les DM même s'ils sont plus fréquents dans les PM.
Seuls les anti-MI2 et quelques auto-anticorps très rares sont très spécifiques des DM.
Classiquement les myopathies à inclusions (MI) n'ont pas d'auto-anticorps, mais ils sont observés dans 5 à 10% des cas, ce qui suggère qu'il existe des formes inflammatoires (Nishikai M et al, 1998 ; Hoogendijk JE et al, 2004).

Ces outils immunologiques ont évolué et sont désormais des éléments clés à rechercher pour orienter vers un type de myopathie inflammatoire.
Ces nouveaux auto-anticorps spécifiques ont permis d'isoler un autre phénotype particulier, le syndrome des anti-synthétases.

3) intérêt nosologique de ces nouveaux auto-anticorps : le syndrome des anti-synthétases

Ce syndrome est caractérisé par l'association d'autoanticorps anti-aminoacyl-ARN-t-synthétase (anti JO1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS), avec un phénotype clinique particulier, regroupant :
-une myosite
-une pneumopathie interstitielle dans 80% des cas
-un phénomène de Raynaud dans 48% des cas (*Annexes : Figure 15*)
-des « mains de mécanicien » dans 27% des cas (*Annexes : Figure 16*)
-et des arthralgies dans 77% des cas.

Parmi les AAcps anti-ARN-t-synthétase, l'anti-JO1 est 4 à 5 fois plus fréquent que les autres de la même famille (Koenig M et al, 2007 ; Stanciu R et al, 2012).
D'autre part il est le plus fréquent des AAcp spécifique des myosites, présent chez environ 20% des patients ayant une maladie auto-immune (Brouwer R et al, 2001).
L'enjeu principal dans ce syndrome est l'atteinte pulmonaire car elle est très fréquente. Ce phénotype est associé à un pronostic réservé et le titre de l'AAcp anti-JO1 est corrélé à l'activité de la maladie (Stone KB et al, 2007).
Il faut souligner que l'atteinte pulmonaire peut précéder le diagnostic de myosite.

Selon les séries, seuls 21 à 29% des patients présentent une myosite au moment du diagnostic sérologique porté dans le cadre de l'exploration d'une pneumopathie interstitielle « idiopathique » ou des poly arthralgies (Marie I et al, 2002).
Histologiquement, les myosites associées aux AAcp anti-JO1 se distingueraient des autres myopathies inflammatoires, par une atteinte inflammatoire préférentiellement périmysiale et une atrophie des fibres dans la région périfasciculaire (Mozaffar T et al, 2000).

Il existe au sein du syndrome des anti-synthétases des différences phénotypiques.
En effet, Hervier et al ont pu monter que les patients ayant des AAcp anti-PL7ou PL-12 avaient un phénotype propre, avec une pneumopathie interstitielle plus fréquente et une atteinte musculaire moins fréquente ou moins prononcée que ceux avec des AAcp anti-JO1 (Hervier B, Uzunhan Y et al, 2011 ; Hervier B, Devilliers H et al, 2012).
Pour continuer dans l'évolution de la nosologie des myopathies inflammatoires, une autre entité s'est distinguée à part entière : la myosite nécrosante à médiation auto-immune.

4) myopathie nécrosante à médiation auto-immune associée aux anti-SRP

Ce phénotype de myopathie est caractérisé par une atteinte myogène surtout proximale, particulièrement sévère (rhabdomyolyse) et résistante au traitement par corticoïdes.
L'atteinte musculaire histologique se distingue des PM et DM classiques par l'absence d'infiltrat inflammatoire. Par contre il y'a des zones ischémiques multifocales (Kao AH et al, 2004). Il existe parfois une atteinte pulmonaire interstitielle mais il n'y a pas d'atteinte cutanée ou articulaire (sauf exception), ce qui la distingue du syndrome des anti-synthétase.
Cette forme se caractérise aussi par une atteinte myocardique « saisonnière », ce qui se traduit dans les études initiales par une mortalité de 75% à 5 ans. D'autres études ont remis en cause cette sévérité.
Cette myopathie est fortement associée aux autoanticorps anti-SRP.

5) myosite associée aux cancers

Il est actuellement acquis que quelle que soit la classification choisie, cette association n'est pas fortuite.
Les premières séries remontent à 1985 et montrent une association avec les PM et plus fréquemment encore avec les DM (Manchul LA et al, 1985).
Dans la littérature, sur 16 séries regroupant un total de 3192 patients, l'association à un cancer est de 25% en moyenne (de 10 à 43%) (Manchul LA et al, 1985 ; Lakhanpal S et al, 1986 ; Basset-Séguin N et al, 1990 ; Cox NH et al, 1990 ; Rose C et all, 1994 ; Gallais V et al, 1996 ; Leow YH et al, 1997 ; Marie I et al, 1999 ; Pautas E et al, 2000 ; Chen YJ et al, 2001 ; Buchbinder R et al, 2001 ; Hill CL et al, 2001 ; Sparsa A et al, 2002 ; Wakataa N et al, 2002 ; Ponyi A et al, 2005 ; Amoura Z et al, 2005).

Zantos et al en 1994 ont déterminé un risque relatif (RR) de développer un cancer lorsque l'on est atteint de DM et de PM, dans une méta-analyse regroupant 1078 patients : RR= 4.4 et 2.1 respectivement (Zantos D et al, 1994).
Buchbinder et al en 2001 retrouvaient un RR significativement élevé à 2,4.
Le diagnostic du cancer dans la PM et la DM, est concomitant dans 50% des cas.
Il précède ou suit la myosite dans l'année dans 30% des cas.
Les types de cancers varient selon l'association à la DM ou la PM, l'origine géographique des patients, etc.
Par exemple, dans l'importante série de Hill et al, citée précédemment, réalisée en Europe du nord, les DM sont associées par ordre décroissant de fréquence aux cancers des ovaires, des poumons, du pancréas, aux lymphomes, aux cancers de l'estomac et du côlon.
Les PM sont associées aux lymphomes, aux cancers du poumon et de la vessie.
Les critères diagnostiques s'affinant avec le temps, le diagnostic de PM est de moins en moins retenu, et pour Ponyi et al, les PM ne sont pas associés aux cancers (Ponyi A et al, 2005).
En reprenant l'étude épidémiologique de Hill et al, bâtie à partir des fichiers nationaux de la Suède, du Danemark et de la Finlande, regroupant 1532 patients dont 618 DM, et 914 PM selon les critères diagnostiques alors en vigueur (Bohan et Peter, 1975) , 32% des DM et 15% des PM ont développé un cancer (Hill CL et al, 2001).

Dans le cas de la myosite à inclusion, qui survient presque toujours après 50 ans, l'association à un cancer peut être considérée comme fortuite.

Cette association myosite et cancer fréquente, ne correspond pas pour autant à un syndrome paranéoplasique stricto sensu.
En effet dans bien des cas, le traitement du cancer ne suffit pas à traiter la myosite qui continuera d'évoluer pour son propre compte.

Les facteurs prédictifs de cancer au moment du diagnostic de myosite, retrouvés dans les différentes séries sont les suivants :
*DM (Buchbinder R et al, 2001).
*âge élevé (>65 ans) (Hill CL et al, 2001 ; Pautas E et al, 2000 ; Marie I et al, 1999).
*présence de signes généraux (Sparsa A et al, 2002).
*présence des marqueurs tumoraux suivants : CA-125 et CA-19.9 (Amoura Z et al, 2005).

Aujourd'hui plusieurs études récentes ont montré une association entre la présence d'AAcp anti-TIF1-gamma et le développement d'un cancer chez les patients atteints de DM (Kaji K et al, 2007).
Ces résultats se confirment dans une méta-analyse menée par l'équipe de Trallero-Araguas en 2012, regroupant 312 adultes atteints de DM (Trallero-Araguas E et al, 2012).
Ils ont analysé le risque de développer un cancer associé à la DM, lorsque les patients avaient l'AAcp anti-TIF1-gamma, aussi appelé anti p155/140.
La sensibilité de cet AAcp était de 78% (95%IC= 45-94) et la spécificité de 89% (95%IC=82-93).
Les patients séropositifs pour cet AAcp avaient 27 fois plus de risque de développer un cancer que ceux qui étaient séronégatifs.
L'AAcp anti-TIF1-gamma pourrait être utilisé comme outil pour le dépistage de cancers associés chez les patients atteints de DM.

Pour résumer cette revue de la littérature, l'évolution des classifications permet désormais de distinguer différents types de myosites inflammatoires, en dehors de la DM, la PM et la MI.

Le syndrome des anti-synthétases est caractérisé par l'association d'un AAcp anti ARN-t-synthétase avec un phénotype particulier incluant des « mains de mécanicien », des arthralgies et une pneumopathie interstitielle lorsque l'anti-JO1 et positif. Cette atteinte pulmonaire grève le pronostic.

Les myosites de chevauchement sont une entité à part entière qui se caractérise par une polymyosite associée à une maladie auto-immune (lupus, sclérodermie, SHARP..). Elles sont caractérisées par la présence d'AAcp spécifiques des myosites (anti-MI, anti-Pm-Scl...) et la présence des AAcp des maladies auto-immunes.

Les MNAI regroupe un phénotype particulier avec une atteinte myogène surtout proximale très sévère, sans atteinte cutanée ni articulaire, mais avec parfois des pneumopathies interstitielles. Son histologie sans infiltrat inflammatoire, est surtout composée de lésions ischémiques multifocales. L'anti-SRP est fortement associé à cette myopathie. Enfin on distingue la myosite associée aux cancers dont la DM est le sous-groupe le plus à risque avec un AAcp anti-TIF-1gamma qui pourrait servir pour le dépistage précoce de ces cancers. La suite de ce travail, vous explique le déroulement de notre étude.

VI) MATERIEL ET METHODE

1) Recueil de données

Nous avons mené une étude mono centrique descriptive et rétrospective au centre hospitalo-universitaire (CHU) d'AMIENS, sur ces dix dernières années. Nous avons évalué les caractéristiques, cliniques, et paracliniques de ces myopathies inflammatoires, à travers leur prise en charge diagnostic et leur caractéristiques évolutives sous traitement.
Notre échantillon s'est composé de DM, de PM, de MI, de myosites de chevauchement (ou overlap myositis), de myopathies nécrosantes à médiation immune (MNAI), et de syndromes des anti-synthétases.

Nous avons sélectionné notre cohorte à partir de la base de données informatisées des dossiers médicaux (« DIM ») des services concernés : dermatologie, neurologie et médecine interne au CHU.
La sélection s'est faite avec les codes informatiques correspondant à des mots-clés précis, parmi le listing de codage des actes s'étendant sur ces 10 dernières années :
-dermatomyosite, sans précision (code M-339)
-polymyosite (code M-332)
-autres dermatomyosites (code M-331)

Nous avons précisé des critères d'inclusion :
-Age supérieur à 18 ans au moment du diagnostic,
-codage informatique correspondant à notre recherche
-Critères diagnostiques de la classification du 119èm ENMC workshop de 2003 et de la nouvelle classification des myopathies inflammatoires établie par Troyanov et al en 2005 validés.
-Critères diagnostiques de la MI tirés de la classification de Grigg's et al en 1995 validés.
Les dermatomyosites juvéniles, les myopathies mitochondriales, toxiques, métaboliques ou génétiques ont étés exclues.
Une fois cette étape terminée, un tableau Excel a été créé pour recueillir toutes les données, qui ont été classées en 5 volets précisant les différentes caractéristiques :

* *cliniques* :

-sexe

-âge au moment du diagnostic

-durée de suivi depuis le diagnostic

-âge actuel ou âge au moment du décès

-exposition aux statines avant le début des symptômes

-département de résidence

-déficit musculaire proximal symétrique

-déficit respiratoire

-troubles de la déglutition

-syndrome de Raynaud

-signes généraux (asthénie, amaigrissement) précédant l'apparition de la maladie

-atteinte cutanée évocatrice de DM

-arthralgies inflammatoires

**paracliniques* :

-taux sérique de CPK

-électromyogramme (EMG) : présence ou pas d'un syndrome myogène

-biopsie musculaire

-IRM musculaire (séquence STIR): présence ou absence d'hypersignaux musculaires

-recherche de cancer associé, à travers des examens endoscopiques (fibroscopie oeso-gastroduodénale, et coloscopie), des examens gynécologiques, les marqueurs tumoraux, des scanners corps entiers et une relecture des comptes rendus d'anatomopathologies pour les tumeurs solides.

-présence ou absence d'un syndrome interstitiel au scanner thoracique.

**immunologiques* : présence ou absence des auto-anticorps

-anticorps anti-nucléaires

-anticorps anti-DNA natifs

-anticorps anti antigènes solubles

-dot-myosite: anti-MI-2, anti-Ku, anti-PM-Scl100, anti-PM-Scl75, anti-Jo1, anti-SRP, anti-PL-12, anti-PL-7, anti-EJ, anti-OJ, anti Ro-52.

-anticorps anti-RNP, ANCA, FR, anticorps anti muscles lisses

**Evolution clinique et enzymologique* :

-dosage du taux sérique des CPK à un mois (=M1) après instauration du traitement, M3, M6, M12, à 5 ans, et à 10 ans. L'amélioration musculaire était renseignée selon la même chronologie.

**histologiques* :

Nos critères histologiques ont été sélectionnés à partir des données de la littérature.

-pour la DM recherche de la présence des caractéristiques suivantes :

- infiltrat inflammatoire endomysial
- infiltrat inflammatoire péri vasculaire (LB, CD4+, CD8+ et macrophages)
- lésions de nécrose et de régénération
- atrophie péri fasciculaire
- dépôts de C5b9 dans les capillaires

-pour la PM recherche :

- infiltrat inflammatoire endomysial
- infiltrat inflammatoire péri nécrotique (LT CD8+ et macrophages)
- fibres envahies
- expression diffuse de HLA classe I

-pour la myosite à inclusion (MI) recherche:

- infiltrat inflammatoire endomysial et péri nécrotique (LT CD8+ et macrophages)
- fibres envahies
- présence de vacuoles bordées contenant l'un et/ou l'autre : 1) dépôts amyloïdes ; 2) tubulofilaments de 15-18mm de diamètre en microscopie électronique

Chaque dossier médical informatisé, a été analysé dans son intégralité afin de remplir le tableau de données.

Pour limiter le nombre de données manquantes, plusieurs solutions ont été mises en place :

- Pour compléter les données cliniques et évolutives non renseignées dans les observations médicales, les dossiers d'archives ont été consultés et tous les patients ont été joints par téléphone pour corroborer les résultats.
- Les laboratoires d'analyses médicales extérieurs au CHU ont été contactés pour récupérer les dosages des enzymes musculaires selon la chronologie souhaitée.
- Les différents spécialistes intervenus dans le parcours de soins de ces patients pour la myosite ont été contactés par téléphone pour compléter les données des examens qui n'avaient pas été réalisés au CHU d'Amiens.
- Enfin, l'ensemble des résultats immunologiques n'étant pas accessible via le dossier médical informatisé sur DxCare, une deuxième analyse a été réalisée au laboratoire d'immunologie du CHU, sur un logiciel spécialisé « DxLab » afin de rajouter les auto-anticorps manquants.

Pour les biopsies musculaires qui n'ont pas été réalisées au CHU, nous nous sommes fait parvenir par voie postale les comptes rendus histologiques provenant des archives des différents hôpitaux qui les avaient pris en charge au diagnostic avant qu'ils soient suivis à AMIENS.

Sur les cent-uns dossiers analysés, seuls 59 ont été inclus définitivement dans notre étude.

2) Aspect éthique

Tous les patients ont été informés par téléphone de la nature de notre étude ainsi que de son objectif.

Les spécialistes rattachés au patient ont été mis au courant de ce travail et ont donné leur accord pour nous envoyer les pièces manquantes à certains dossiers.

3) Techniques d’analyse immunologiques

Le test EUROLINE Myosite Profil 3 a été utilisé au laboratoire d’immunologie du centre hospitalier
pour détecter les auto-anticorps dirigés contre les antigènes associés aux myosites (référence DL 1530-1601-3 G).
Il a permis de détecter les auto-anticorps suivants : anti-Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52.
Le substrat consiste en des bandelettes de membrane coatées avec l’antigène de format 16*01.

Principe du test :
Le coffret EUROLINE est un test qualitatif in vitro pour la détection des anticorps humains de classe immunoglobuline G (=IgG) dirigés contre 11 antigènes différents, cités ci-dessus, dans le sérum ou le plasma.
Le coffret contient des bandelettes tests coatées en lignes parallèles avec des antigènes hautement purifiés.
Dans la première étape de réaction, les bandelettes d’immunoblot sont incubées avec les échantillons patients dilués.
Dans le cas d’échantillons positifs, les anticorps spécifiques de la classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixent sur les antigènes.
Pour détecter les anticorps fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un anticorps anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique) catalysant une réaction colorée.

L'interprétation des résultats est basée sur l'intensité du signal, lesquels résultats peuvent être divisés en « négatifs », « douteux », et « positifs » selon le tableau suivant.

Signal/ Evaluation visuelle	Intensité de la signalisation EUROLineScan	résultats	résultats
Pas de signal	0-5	o	négatif
Très faible bande	6-10	(+)	douteux
Bande moyenne à forte	11-25 ou 26-50	+, ++	positif
Très forte bande avec une intensité comparable à celle de la bande contrôle	>50	+++	Positif très fort

4) Techniques d'analyses histologiques :

Les techniques conventionnelles de colorations suivantes ont été utilisées pour l'analyse des lames de biopsies musculaires:

-HISTOCHIMIE : l'hématoxyline-phloxine-safran (HPS) , trichrome de Gomori, periodic acid schiff (PAS)

-HISTOENZYMOLOGIE : succinodéshydrogénase (SDH), adénosine tri-phosphatase (ATPases), phosphorylase, COX (cytochrome C oxydase), nicotinamide - adénine - dinucléotide-tetrazolium reductase (NADH)

-IMMUNOHISTOCHIMIE: dystrophine

Les techniques d'immunomarquages réalisées au laboratoire d'anatomopathologie du Chu d'Amiens ont été :

- Human leukocyte antigen classe 1 (HLA classe I :technique développée depuis cinq ans au laboratoire)
-Lymphocytes B (=LB)
-Lymphocytes T (=LT) (CD3+, CD4+, CD8+)
-Macrophages.

La recherche du Complexe lytique du complément (C5b9) n'est pas encore développée sur le site du CHU.

5) Echelles d'évaluation de l'amélioration musculaire

Dans notre revue de littérature, les auteurs ont utilisé différentes échelles pour mesurer l'amélioration de la force musculaire au cours du suivi ainsi que des scores fonctionnels.
Ces outils ont été validés et standardisés.
Voici un exemple des principaux scores qui ont été utilisés :

*Scores fonctionnels :

-Health Assessement Questionnaire (HAQ) : échelle de limitation d'activités (*Annexes : Figure 17*).

-The Short Form 36 Health Survey (SF-36): échelle de restriction de participation (*Annexes : Figure 18*).

-Echelle modifiée de Rankin (0-5) (*Annexes : Figure 19*).

-test du Tabouret et test de marche

-testing musculaire manuel (MRC) : comprenant au moins 10 muscles tant distaux que proximaux (*Annexes : Figure 20*).

En analysant chaque dossier, nous nous sommes aperçu que l'utilisation de ces échelles d'évaluation était difficile à réaliser en pratique. Nous verrons pourquoi plus loin.
Pour pallier à cette contrainte dans notre étude, les spécialistes ont évalué le déficit musculaire à partir d'une série de tests simples et rapides, que les patients exécutaient lors de leur consultation de suivi pour la plupart d'entre eux, sinon pendant leur séjour hospitalier:
Voici ces 5 tests :

Un simple verre d'eau a permis de tester les troubles de la déglutition : Le temps mis pour déglutir 100 ml d'eau était chronométré et la survenue éventuelle de fausses routes était notifiée.

Le temps mis par le patient pour parcourir 10 mètres était chronométré avec ou sans aide mécanique (cannes, déambulateur…).
Pour tester les psoas et les quadriceps, le patient devait s'asseoir sur une chaise, puis se relever et répéter la séquence pendant une minute sans s'aider des accoudoirs.
Un grip-test a testé la force de préhension des mains, en demandant au patient de serrer une poignée ergométrique (valeur en newtons).
La musculature axiale, a été évaluée en chronométrant le patient pour passer de la position de décubitus dorsal à la position semi-assise (avec ou sans l'aide des bras).
L'épreuve de Barré a été utilisée pour tester la force des épaules.

Les résultats de ces tests ont une grande variabilité interindividuelle, mais sont parfaitement reproductibles chez un même patient, et permettent à titre intra-individuel d'apprécier l'efficacité des traitements.

6) Analyse statistique des données

Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum.

Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence et des pourcentages.

La courbe de survie constaté a été construite par la méthode de Kaplan-Meier.

VII) RESULTATS

Tableau 1. Les caractéristiques cliniques et paracliniques de la cohorte.

caractéristiques	Dermatomyosite	polymyosite	MI	MNAI	SAS	OM	total
	N=18 (29%) < dm>	N=17 (27%)<dm>	N=1(1,6%)<dm>	N=3(4,8%)<dm>	N=8(12,9%)<dm>	N=12(19,3%)<dm>	N=59 (%)
sexe (F/H)	15/ 3	10 / 7	0/ 1	2/ 1	6/ 2	8/ 4	41 / 18
âge au diagnostic moyen/min/max) ANNEES	58,2/ 24/ 87	60/ 26/ 82	70	60,3/52/70	53,8/33/82	57,8/40/80	56,2
durée de suivi (moyen/min/max) ANNEES	4,9/0,25/ 10	4,72/0,33/ 10	2	4,75/ 0,25/ 12	10,4/0,6/24	6,8/1/10	5,8
département de résidence -Oise	3 (17%)	1 (6%)	0	1 (33%)	1 (13%)	6 (50%)	12 (19%)
-Somme	10 (56%)	12 (71%)	1 ( )	2 (67%)	6 (75%)	5 (42%)	35 (59%)
-Aisne	1 (6%)	0	0	0	0	1 (8%)	2 (3%)
-autre département	4 (22%)	3 (18%)	0	0	0	0	7 (12%)
exposition aux statines avant la maladie	4 (22%) <22%>	2 (12%) <23%>	0 (0%) <0%>	0 (0%) <66%>	1 (13%) <25%>	3 (25%) <0%>	10 (19%)
déficit moteur proximal symétrique	16 (89%) <11%>	10 (59%)<18%>	1	3 (100%)<0%>	4 (50%)<0%>	8 (67%)<8%>	42(71%)
atteinte respiratoire (toux/dyspnée)	6 (33%) <17%>	4 (24%)<18%>	0 (0%)<0%>	0 (0%)<0%>	6 (75%)<25%>	3 (25%)<25%>	19 (32%)
syndrome interstiel (patients symptomatiques)	1 (6%) <0%>	1 (6%) <0%>	0 (0%) <0%>	1 (33%) <0%>	3 (38%) <0%>	0 (0%) <0%>	6 (10%)
AEG/ amaigrissement	5 (28%)<0%>	6 (35%)<35%>	0(0%)<0%>	0(0%)<0%>	0(0%)<0%>	3 (25%)<0%>	14 (24%)
troubles de la déglutition	6 (33%) <11%>	5 (29%)<12%>	0(0%)<0%>	1 (33%)<0%>	1 (13%)<25%>	2 (17%)<17%>	15 (25 %)
arthralgies inflammatoires	7 (39%)<0%>	6 (35%)<6%>	0(0%)<0%>	1(0%)<33%>	4 (50%)<0%>	6 (50%)<17%>	24 (41%)
syndrome de Raynaud	1 (6%) <0%>	4 (24%)<35%>	0(0%)<0%>	0(0%)<33%>	4 (50%)<25%>	5 (42%)<0%>	14 (24%)
atteinte cutanée évocatrice de DM	11 (61%) <0%>	2 (12%)<0%>	0(0%)<0%>	1 (33%)<0%>	3 (38%)<0%>	8 (67%)<8,3%>	25 (42%)
taux élevé des CPK au diagnostic	15 (83%)<0%>	13 (76%)<1,6%>	1(100%)<0%>	2(67%)<0%>	3 (38%)<0%>	7 (58%)<1,6%>	41 (69%)
biopsie musculaire normale	3 (17%) <0%>	2 (12%)<6%>	0(0%)<0%>	0(0%)<0%>	2 (25%)<0%>	3 (25%)<8%>	10 (19%)
syndrome myogène à l'EMG	9 (50%)<3,2%>	5 (29%)<4,8%>	0(0%)<1,6%>	2 (67%)<0%>	2 (25%)<0%>	6 (50%)<0%>	24 (41%)
hypersignaux STIR à l'IRM musculaire	2 (11%) <78%>	3 (18%)<47%>	0(0%)<0%>	1 (33%)<33%>	2 (25%)<25%>	0(0%)<58%>	8 (14%)
cancer	4 (22%) <0%>	0(0%)<0%>	0(0%)<0%>	0(0%)<0%>	1 (13%)<0%>	3 (25%)<0%>	8(14%)
décès	5 (28%)<0%>	3 (18%)<0%>	0(0%)<0%>	1(33%)<0%>	2 (25%)<0%>	4 (33%)<0%>	15 (25%)

MI= myosite à inclusions, MNAI= myosite nécrosante à médiation auto-immune, OM= overlap myositis, SAS = syndrome des anti-synthétases, <dm>= données manquantes

Sur les Cent-uns dossiers médicaux analysés, seuls cinquante neufs (58%) ont répondu aux critères de séléction.

Parmi ces candidats, 29% ont été des dermatomyosites (DM) (8 DM probables, 10 DM certaines, et aucun cas de DM possible) ; 27% ont été des polymyosites (PM) (7 PM certaines, et 10 PM probables). 19,3% se sont avérés être des overlaps myositis (4 lupus, 3 sclérodermies systémiques, 2 syndromes de SHARP, 1 myasthénie, 2 cas dont la maladie auto-immune associée n'était pas clairement définie). 12,9% des cas ont été des syndromes des anti-synthétases (SAS). 4,8% des cas ont été des myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI). Un cas unique de myosite à inclusion a été recensé (1,6%).

69% de la cohorte s'est composé de femmes d'un âge moyen au moment du diagnostic de 56,2 ans.

Cette cohorte a été suivie en moyenne sur 5,8 ans.

19% de la cohorte ont été exposés aux statines avant le début de leur maladie.

La Somme a été le département le plus représenté (59%).

71%, ont eu un déficit moteur proximal symétrique, toutes entités confondues.

25 cas (42%) ont eu des signes évocateurs de DM, et parmi eux, 11 cas étaient réellement des DM, les 15 autres étaient en fait des overlap myositis (8cas), des SAS (3 cas), une MNAI (1 cas) et deux PM.

32% ont présenté une atteinte respiratoire initiale définie par une toux ou une dyspnée.

Parmi les patients symptomatiques, 10% ont eu un syndrome interstitiel au scanner.

Les DM (33%) et les SAS (75%) ont eu plus d'atteinte pulmonaire que les OM (25%) et les PM (24%).

24% ont présenté une altération de l'état général au diagnostic, 24% un syndrome de Raynaud, 41% se sont plaints d'arthralgies inflammatoires et 25% ont eu des troubles de la déglutition.

Chez 69% des patients nous avons observé un taux sérique de CPK élevé au diagnostic mais 27% n'ont pas présenté de rhabdomyolyse.

Concernant les données de l'électromyogramme (EMG), 41% ont présenté un syndrome myogène, 49% n'en ont pas présenté et pour 10% d'entre eux cet examen n'a pas été réalisé.

19% des biopsies musculaires se sont retrouvées normales.

Dans 14% des cas, les IRM musculaires ont révélé une atteinte inflammatoire compatible avec une myosite. Dans 24% des cas l'IRM musculaire est revenue normale. Dans 58% des cas, cet examen n'a pas été réalisé.

14% des cas ont présenté un cancer, et 25% sont décédés.

Tableau2. Caractéristiques histologiques et concordance diagnostic.

N° de dossier	infiltrat inflammatoire	atrophie	nécrose	LTCD8/macrophages	surexpression HLA-I	conclusion histologique	diagnostic définitif
2	oui	oui	oui	oui	non	DM	PM probable
3	oui			oui		DM	overlap myositis
4	oui	oui	oui			DM	DM certaine
5		oui	oui	oui		PM	MNAI
6		oui	non			PM ou DM	PM probable
7	non	non	non			normale	overlap myositis
8	non	non	non			normale	DM probable
9	oui		oui			PM ou DM	overlap myositis
10	oui	non	oui	oui		PM ou DM	overlap myositis
11	non					normale	PM probable
12	oui	oui	non	oui		PM	PM probable
13		oui	oui			PM	PM certaine
14	oui	oui		non		PM ou DM	PM certaine
15	oui	oui	oui	oui		PM	PM probable
16	oui	oui		oui		PM	PM certaine
17	oui			oui		PM	PM probable
18	oui		oui	oui		myosite	MNAI
19	oui		non	oui		PM	PM probable
20	oui	oui		oui		PM	SAS
21						normale	overlap myositis
22	oui		oui	oui		DM	DM certaine
23	oui	oui	non	oui		non renseignée	SAS
24						normale	DM certaine
25	oui			oui		DM	overlap myositis
27	oui	non		oui		DM	MNAI
28	oui	oui		oui		DM	overlap myositis
29	oui		oui	oui		PM	PM certaine
30	oui	oui	non	oui	oui	DM	DM certaine
31	oui					PM	PM probable
32	oui	oui		oui		DM	DM certaine
33	oui			oui		PM	overlap myositis
34				oui		DM	DM certaine
35	oui	oui		oui	non	non renseignée	SAS
36	non					normale	overlap myositis
37	oui			oui		DM	SAS
38		non		oui		DM	DM certaine
39						non renseignée	DM probable
40	oui		oui	oui		PM	SAS
41	oui	non	non			PM ou DM	DM certaine
42	oui	oui				DM	DM certaine
43						normale	DM probable
44						normale	SAS
45						non renseignée	overlap myositis
46						normale	PM probable
47	oui	oui				DM	DM probable
48	oui	oui				PM	PM probable
50	oui	oui	non	oui		PM	PM certaine
51	oui	oui		oui		PM	overlap myositis
52						normale	SAS
54	oui		oui	oui		DM	DM probable
55	oui	oui	oui	oui	non	DM	DM certaine
56	oui			oui		PM	DM probable
57	oui	oui		oui		DM	DM probable
58	oui	oui	non	oui		PM	PM certaine
59	oui	oui	non	oui		DM	PM probable
60			oui		non	DM	SAS
61	oui		oui			DM	DM probable
62						myosite à inclusion	myosite à inclusion
63	oui	oui		oui	non	PM	MNAI

DM= dermatomyosite,PM=polymyosite, SAS= syndrome des anti-synthétases, MNAI= myosite nécrosante à médiation auto-immune, ▭ = données manquantes.

Après relecture des comptes rendus de lame de biopsie musculaire, le terme « infiltrat inflammatoire » a été précisé dans 75% des cas, toutes lames de biopsies musculaires confondues.
Le caractère « atrophique » et « nécrotique » des fibres musculaires n'a pas été renseigné sur les comptes rendus dans 53% et 46% des cas respectivement, toutes biopsies confondues.
La recherche d'une surexpression de molécule HLA-classe I par les fibres musculaires a été renseignée sur 10% des lames. La présence d'infiltrat inflammatoire composé de macrophages ou lymphocytes CD8, qui a été recensée sur 59% des lames.
Dans 13% des cas, nous avons remarqué une discordance entre la conclusion histologique et le diagnostic définitif.
Nous avons comptabilisé 10 cas de biopsies strictement normales sur le plan histologique, alors que le diagnostic définitif a conclu DM (3 cas) ; PM (2 cas) ; SAS (2 cas), OM (3 cas).
Sur 6 lames de biopsie musculaire, la conclusion histologique ne permettait pas de trancher entre une PM ou une DM (« PM ou DM », « myosite »).
4 lames de biopsies n'ont pas été retrouvées (« non renseignée »).

Tableau 3. Myosite et auto-anticorps : auto anticorps spécifiques des myosites et associées aux myosites retrouvés positifs.

	DM (n=18)	PM (n=17)	MI (n=1)	MNAI(n=3)	SAS(n=8)	OM (n12)
PL7 + (dm)	0 (10)	0 (10)	0 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (5)
PL12	0 (10)	0 (9)	0 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (4)
JO1	0 (14)	1 (5)	0 (1)	0 (0)	3 (0)	0 (2)
SRP	0(15)	0 (17)	0 (1)	1 (1)	0 (5)	0 (10)
MI2	0(12)	0 (10)	0 (1)	0 (1)	0 (2)	0 (5)
PM-Scl	0 (15)	0 (10)	0 (1)	0 (1)	2 (2)	0 (6)
Ku	1 (11)	0 (10)	0(1)	0(1)	0 (8)	0 (4)
HMG	0 (18)	0 (17)	0(1)	1 (0)	0 (8)	0 (12)
EJ	1 (17)	0 (17)	0 (1)	0 (3)	1 (7)	0 (12)
OJ	0 (18)	0 (17)	0 (1)	0 (3)	0 (8)	0 (12)
AAN	12 (0)	3 (3)	1 (0)	1 (0)	4 (0)	10 (0)
DNA-natif	0 (6)	0 (14)	0 (1)	1 (1)	0 (2)	2 (1)
Sm	0 (8)	0 (11)	0 (1)	0 (0)	0 (3)	0 (5)
SSA	1 (4)	0 (8)	0 (1)	1 (0)	3 (1)	0 (2)
SSB	0 (6)	0 (13)	0 (1)	0 (1)	1 (2)	0 (2)
RNP	0 (7)	0 (13)	0 (1)	0 (2)	0 (3)	3 (2)
Scl70	0 (8)	0 (13)	0 (1)	0 (2)	0 (3)	0 (5)
ANCA	0 (6)	1 (6)	0 (1)	0 (2)	0 (3)	0 (4)
FR	0 (12)	0 (15)	0 (1)	0 (1)	0 (3)	0 (4)
muscles lisses	2 (9)	1 (11)	0 (1)	0 (1)	0 (4)	1 (5)

DM= dermatomyosite, PM=polymyosite, MI=myosite à inclusions, MNAI= myosite nécrosante à médiation auto-immune, SAS= syndrome des anti-synthétases, OM=overlap myositis, dm=données manquantes, + : anticorps positif.

Le reste des autoanticorps négatif n'a pas été renseigné dans le tableau pour plus de lisibilité.

ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; FR= facteur Rhumatoïde

Parmi les auto-anticorps spécifiques des myosites inflammatoires, l'anti-JO1 s'est révélé positif chez 3 SAS, et une PM.

L'anti-PL12 et l'anti PL7 se sont retrouvés présents à deux reprises au cours d'un SAS.

Deux cas de MNAI différents, ont eu respectivement un anti-SRP et un anti-HMG positif.

Un anti-Ku s’est retrouvé positif dans une DM.

Deux auto-anticorps anti EJ se sont retrouvés positifs au cours d’une dermatomyosite et d’un SAS.

Parmi les auto-anticorps associées aux myosites, les anticorps anti nucléaires ont été quasiment toujours présents (12 cas positifs dans le groupe DM, 3 cas dans le groupe PM, 1 seul cas pour le groupe MI et MNAI, 4 cas dans le groupe SAS et 10 cas dans le groupe OM.

L’anti-DNA-natif a été positif dans un cas de MNAI et deux cas d’OM.

L’anti-Sm n’a jamais été retrouvé positifs parmi toutes les données exploitables.

Les auto-anticorps anti-SSA étaient présents dans un cas de DM, un cas de MNAI et trois cas de SAS.

L’auto anticorps anti-SSB a été retrouvé positif dans un cas de SAS.

Trois cas d’OM a anti-RNP positifs ont été recensés.

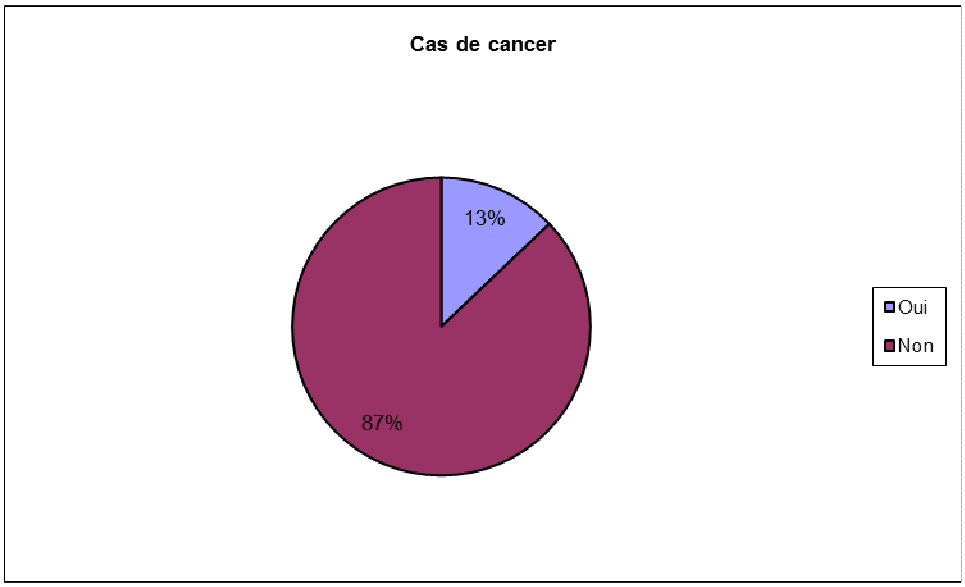
Aucun anti-Scl-70 ou FR ne se sont retrouvés positifs.

Un cas de PM a eu des ANCA positifs.

Les auto-anticorps anti muscles lisses ont été retrouvés présents chez deux cas de DM, un cas de PM et un cas d’OM.

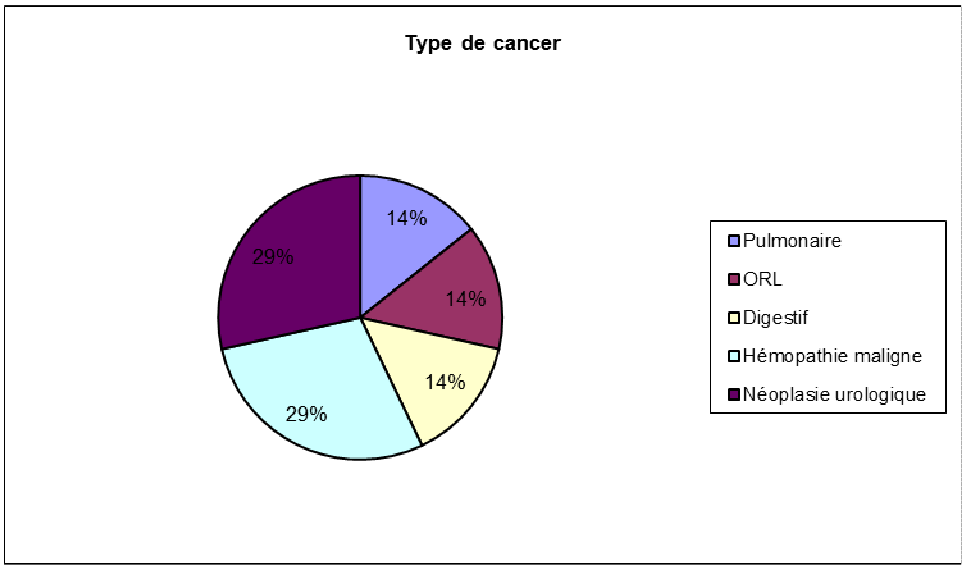
Malheureusement le nombre de données manquantes a été assez important.

Figure 1. Myosites et cancers : pourcentage de cancers dans notre cohorte.



13% (8 cas) ont présenté un cancer soit de façon concomitante, soit dans les 10 ans avant le diagnostic ou dans les 5ans après. 3 cas ont été des overlap myositis, 4 cas des dermatomyosites et un cas de syndrome des anti-synthétases.

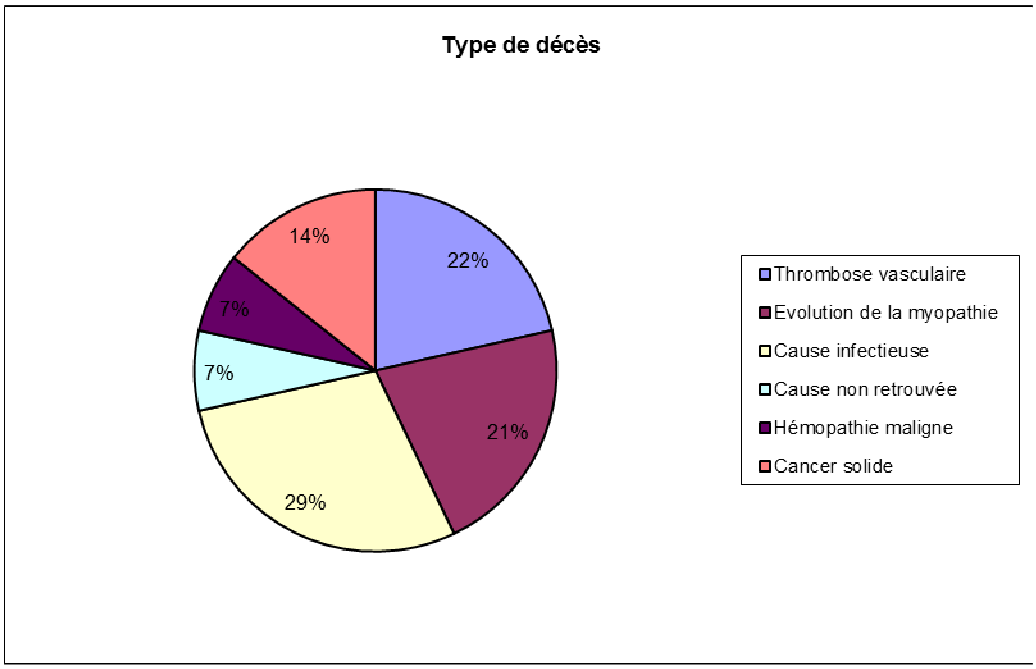
Figure 2. Myosite et cancers : Les différents types de cancers développés.



Les hémopathies malignes et les néoplasies de la sphère urologique ont été les plus représentées (29%). Les cancers pulmonaires, ORL ou digestifs ont représenté respectivement 14%, 14%, 14% des cas.

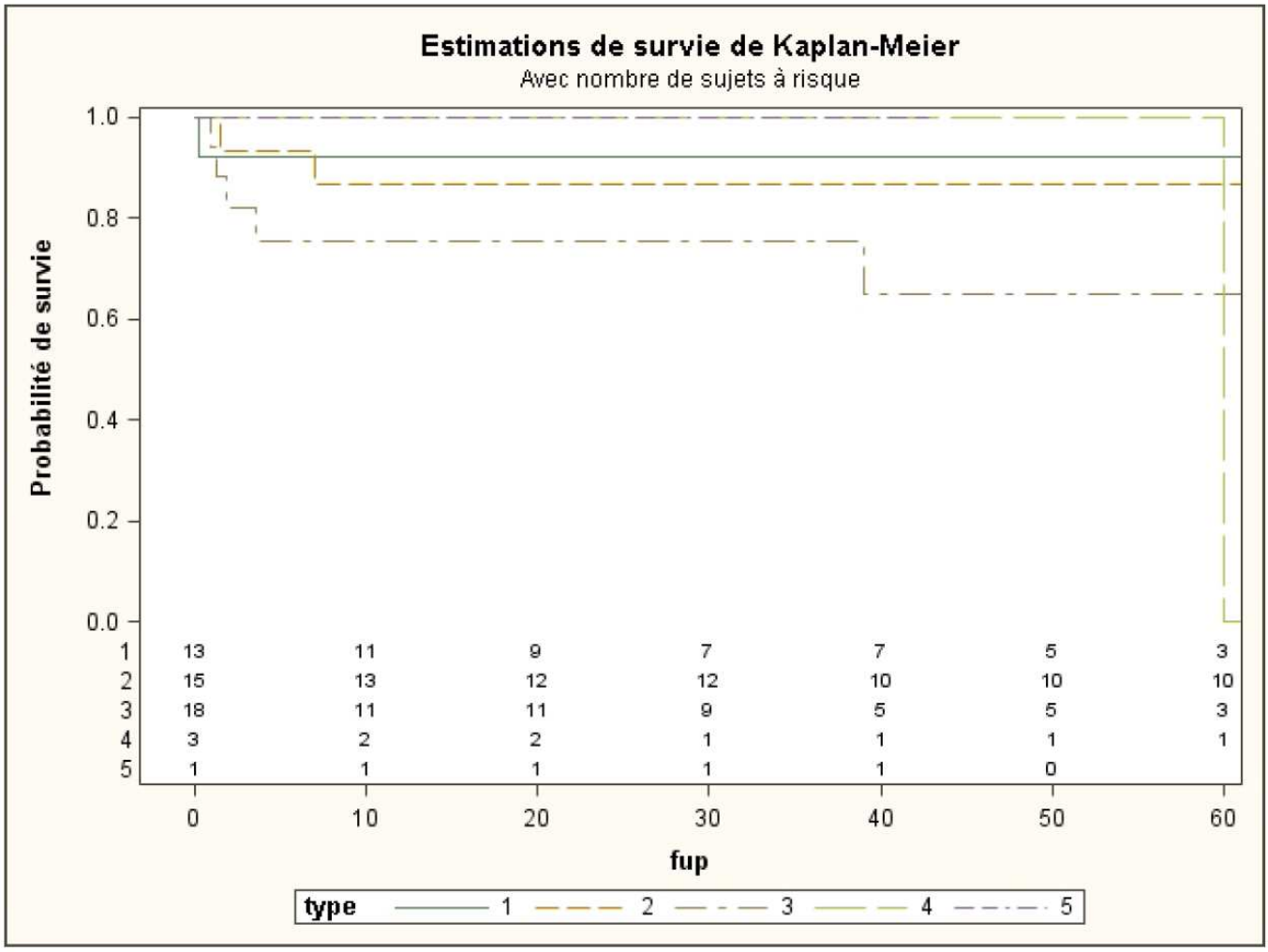
Figure 3. Myosites et morbi-mortalité : pourcentage de décès

Figure 4. Myosites et morbi-mortalité : différentes causes de décès



Dans notre cohorte, 25% sont décédés : 29% de causes infectieuses, 21% de l'évolution de leur myopathie, 22% de thrombose vasculaire, 14% de leur cancer, 7% d'hémopathie maligne et pour 7% d'entre eux, la cause du décès n'a pas été renseignée.

Figure 5. Courbes de survie Kaplan-Meyer dans la cohorte sur cinq ans (=60 mois).



La légende:1= PM, 2 =OM + SAS, 3= DM, 4= MNAI, 5= MI

Le taux de survie constaté à 5ans s'élevait à 90% pour les PM, 88% pour les OM et SAS, 70% pour la myosite à inclusion, 100% pour les DM et nulle pour les MNAI .

VIII) DISCUSSION

Notre étude rétrospective a rapporté 59 cas de myopathies inflammatoires acquises, pris en charge au CHU d'Amiens ces dix dernières années.
Notre cohorte s'est composée de plusieurs sous-groupes de myosites afin d'obtenir un échantillon de taille raisonnable car ces pathologies sont rares.

1) Caractéristiques générales

Nous avons réuni 18 DM, 17 PM, 1MI, 3 MNAI, 8 SAS et 12OM.
C'est le cas dans la majorité des essais cliniques, comme par exemple, Meyer et al qui ont regroupé 4 cas de PM, 20 cas de DM et 12 cas d'overlap myositis (OM) en 1987 ou encore Ghirardello et al en 2010 qui ont recensé 100 PM, 65 DM, 34 OM et 9 myosites associées au cancer (CAM) (Meyer O et al, 1987 ; Ghirardello A, 2010).
Les PM et les DM ont été les plus représentées dans notre étude. Hamaguchi et al corroborent nos résultats puisqu'en 2011 ils ont retrouvé respectivement 376 DM, 34PM, 21 OM, et en 2013 ils ont regroupés 35 PM, 55DM, 18 CAM, 9 OM, 4 sclérodermies systémiques et 1 lupus systémique.
Cependant nos résultats sont probablement surestimés. La DM et la PM ont des critères clinico-biologiques et surtout histologiques bien précis.
La MNAI, la myosite associée au cancer, le syndrome des anti-synthétases (SAS), ou encore l'overlap myositis sont des sous-groupes de myosites inflammatoires qui ont été définis précisément il y'a moins d'une dizaine d'années, grâce à l'apport des nouveaux auto-anticorps. Ces derniers ont fait évoluer les cadres nosologiques. Ils ont permis d'identifier des myopathies inflammatoires qui ne correspondaient pas à la DM stricto sensu, ressemblaient à la PM, mais avec des caractéristiques différentes, notamment immunologiques.
Il est donc réaliste de penser que le nombre de PM comptabilisées dans notre cohorte a été surestimé, avec des patients étiquetés PM, alors que quelques années plus tard, on s'est aperçu qu'ils étaient en réalité des overlap myositis, des MNAI ou des SAS. C'est pourquoi, que le terme de « PM » est progressivement appelé à disparaitre. (Benveniste O et al, 2007 ; Iaccarino L et al, 2013).

Notre cohorte est composée majoritairement de femmes, ce qui se retrouve dans la littérature : I. Marie et al ont comptabilisé 62% de femmes en 2012 et Hervier et al ont décompté 79% de femmes la même année. (Marie I, 2012; Hervier B et al, 2012).
Bien que notre série ne comprenne pas de cas pédiatrique, nous avons observé un âge moyen au diagnostic de 56,2 ans, ce qui est plutôt élevé par rapport aux essais cliniques qui rapportent un âge moyen entre 45 et 50 ans. (Chinoy H et al, 2007 ; Kang EH et al, 2010).

2) **Caractéristiques cliniques**

Concernant les caractéristiques cliniques, 71% des patients ont présenté un déficit moteur proximal symétrique. Ces résultats sont moins élevés que dans les séries habituelles qui enregistrent plutôt un taux entre 87 et 100% (Koh ET et al, 1993 ; Lynn SJ et al, 2005).
Cette différence est liée au fait que dans les dossiers médicaux analysés, il est relaté une « douleur musculaire » à l'examen clinique, bien plus souvent qu'un réel « déficit moteur ».
Il faut aussi noter que rares ont été ceux qui ont bénéficié d'une mesure objective de leur déficit moteur, avec un testing musculaire à l'entrée. Il existe alors un biais de subjectivité inhérent à l'examinateur.

Par ailleurs, 32% ont présenté une atteinte respiratoire au diagnostic, toutes entités confondues (4PM, 6DM, 6SAS, 3OM) ce qui est plutôt élevé par rapport aux données de la littérature : Troyanov et al ont retrouvé 24% dans leur étude réalisée sur une centaine de patients (DM, PM, OM, connectivites) (Troyanov Y et al, 2005).
Parmi ces patients symptomatiques, un syndrome interstitiel a été objectivé au scanner pour 10% d'entre eux. (17% dans l'étude de Troyanov).
Ces résultats découlent d'une définition plutôt vaste et peu objective de l'atteinte respiratoire (toux, dyspnée) dans notre étude. Dans les essais, cette variable est renseignée à travers des explorations fonctionnelles respiratoires où sont objectivées la capacité pulmonaire totale, la capacité vitale pulmonaire, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, et un test de marche de 6 minutes. Ici, le manque de données trop important ne nous a pas permis d'exploiter ces tests respiratoires.

Notre étude nous a fait remarquer que tous les patients qui ont présenté des signes cutanés évocateurs de DM, n'ont pas tous été étiquetés DM : Il y'a eu deux cas de PM, un cas de MNAI, trois cas de SAS, huit cas d'OM.
Cela souligne la difficulté que le clinicien peut rencontrer pour classer les patients dans les différents sous-groupes de myopathies inflammatoires. Un patient peut être classé à tort dans le groupe DM, sur la présence de lésions cutanées, associées à la myopathie. Alors que ces atteintes dermatologiques peuvent être l'expression d'une maladie auto-immune sous-jacente car elles sont parfois très ressemblantes. C'est le cas dans la sclérodermie cutanée où les lésions peuvent être prises à tort pour des lésions dermatologiques de DM.

3) **Caractéristiques paracliniques**

La majorité des patients ont eu une rhabdomyolyse initiale, mais 27% n'en ont pas présenté. Nos résultats concordent avec les données de la littérature qui précisent qu'il existe de véritable DM sine myositis c'est-à-dire avec des CPK normaux, et qu'à l'inverse ces enzymes musculaires peuvent être augmentées dans d'autres situations de myosites non inflammatoires comme par exemple après un marathon. L'absence de rhabdomyolyse ne doit donc pas remettre en cause le diagnostic. (Lazarou IN et al, 2013).

41% des patients ont présenté un EMG pathologique et la moitié (49%) n'ont pas eu de syndrome myogène au tracé.
C'est un examen de bonne sensibilité pour les myopathies inflammatoires (>= 85%), mais conserve une spécificité médiocre (33%) (Larazou IN et al, 2013). Dans notre étude, cet examen n'a pas été réalisé dans 10% des cas.
Il est important de préciser qu'un EMG réalisé de façon isolée et considéré comme normal, n'exclut pas la possibilité d'une atteinte musculaire. Il doit être corroboré aux autres examens et au tableau clinique.
Il permet de souligner la sélectivité de l'atteinte musculaire et de préciser la topographie (proximale/distale), le caractère symétrique ou asymétrique de la pathologie musculaire. Un tracé myogène peut être faussement positif. L'interprétation de cet examen est donc un exercice difficile, où la sémiologie clinique permet de guider sa réalisation. Il reste un outil indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels comme par exemple, l'amyotrophie spinale (d'origine neurogène), ou encore la myopathie cortico-induite.

L'IRM musculaire lui, sert à la fois à étayer le diagnostic, à compléter le suivi et éventuellement à guider la biopsie musculaire.
Cependant il manque aussi de spécificité. Sa sensibilité est augmentée en sélectionnant la séquence STIR (short-Tau-inversion recovery) pour repérer les lésions inflammatoires.
Dans notre étude, le nombre de données manquantes trop important ne nous a pas permis d'exploiter pertinemment cet examen : Dans 58% des cas, cet examen n'a pas été pas réalisé.
Plusieurs raisons peuvent l'expliquer :
-Le délai d'obtention de cet examen est souvent long, d'autant qu'il est rarement demandé en urgence.
-D'autres outils diagnostiques peuvent être obtenus plus rapidement et ainsi supplanter l'apport de l'IRM musculaire.
-Il n'est pas indispensable pour guider la biopsie musculaire, quand la clinique est criante.
-L'examen histologique se réalise dans des délais plus raisonnables.

4) Caractéristiques histologiques

Nos résultats soulignent la difficulté de l'analyse histologique d'une biopsie musculaire.
La PM et la DM sont les deux entités les mieux décrites sur le plan anatomopathologique parmi les myopathies inflammatoires acquises.
Certains critères sont même spécifiques de la PM (surexpression de la molécule HLA-classe 1 par les fibres musculaires, infiltration inflammatoire faite de macrophages et LT CD8) ou de la DM (dépôts de C5b9 dans les capillaires, atrophie péri-fasciculaire).
Dans presque la moitié des cas, la présence ou l'absence d'atrophie ou de nécrose n'a pas été renseignée. Ce manque de données ne facilite pas de travail d'orientation diagnostique et peut compromettre la véracité du diagnostic histologique.
D'ailleurs il n'est pas rare d'avoir recours à une deuxième lecture de lame lorsque l'interprétation n'est pas concluante, ou que le tableau clinique ne correspond pas aux résultats histologiques.
Nos résultats illustrent un fait notable:
L'interprétation d'une lame de biopsie musculaire est un exercice complexe, qui nécessite du temps, et du matériel adapté ; Sans compter sur l'expérience de l'anatomopathologiste dans le domaine musculaire.

Nous avons également remarqué que les bons d'examen d'anatomopathologie envoyés avec la biopsie étaient souvent incomplets. Les résultats de l'IRM musculaire, de l'EMG, de l'atteinte cutanée, la présence de certains auto-anticorps ou d'un syndrome interstitiel n'étaient presque jamais précisés.
Il est donc primordial de remplir précisément les bons d'anatomopathologie.

5) Outils immunologiques : quelle aide au diagnostic ?

Lorsque le diagnostic est encore incertain, et que la biopsie musculaire ne nous permet pas de nous orienter vers une entité nosologique distincte, les outils immunologiques trouvent ici tout leur intérêt.
En effet, les nouveaux auto-anticorps spécifiques des myosites, ont bouleversé les classifications employées jusqu'à maintenant.
Le CHU d'Amiens utilise un kit d'immunohistochimie qui ne reconnaît qu'une dizaine d'auto-anticorps spécifiques des myosites : anti Mi2, Ku, PM-Scl75, JO1, SRP, PL7, PL12, EJ, OJ, Ro-52.
Dans notre étude la plupart de ces autoanticorps n'ont pas été dosés ou sont revenus négatifs.
Nos résultats ne sont pas toujours en accord avec les données de la littérature.
Par exemple, l'auto-anticorps anti JO1 identifié comme spécifique du syndrome des anti-synthétases, s'est retrouvé présent chez un patient étiqueté PM.
Le diagnostic définitif n'est pas toujours concordant avec les résultats immunologiques.
Ces discordances doivent nous alerter sur la possibilité d'un manque de cohérence dans le dossier. La remise en question doit être facile. Le risque de se tromper de diagnostic engendre des conséquences sur la thérapeutique qui en découle, avec un risque d'échec de prise en charge.
Ce genre de situation n'est malheureusement pas rare.
Ceci souligne bien toute la complexité du diagnostic dans cette pathologie.
Les nouveaux outils immunologiques et histologiques, doivent nous aider à s'orienter vers un diagnostic cohérent avec le tableau clinique.
.

6) Le syndrome des anti-synthétases

Il y'a 10 ans les auto-anticorps anti-ARN-t-synthétase n'étaient pas encore bien identifiés. Nous avons identifié 8 SAS dans notre étude ce qui est plutôt surprenant. Ceci nous conforte dans l'idée que cette entité est bien une myopathie à part entière. Elle doit être différenciée de la PM.

De nos jours, les méthodes de détection sont très hétérogènes avec des préparations antigéniques extrêmement diversifiées mais ces outils immunologiques deviennent indispensables pour caractériser certaines myopathies. C'est ainsi que le syndrome des anti-synthétases a pu être individualisé: les auto-anticorps anti-ARN-t-synthétase sont associés à un phénotype clinique particulier décrit précédemment.

Parfois ces autoanticorps nous permettent de rechercher, non pas un phénotype, mais un risque associé, c'est le cas des autoanticorps anti-TIF1-gamma.

Les auto-anticorps anti-TIF1-Gamma (= anti transcriptional intermediary factor 1-Gamma) sont fortement associés au développement de cancers dans les DM. (Kaji K et al, 2007 ; Trallero-Arguas E et al, 2012).

7) Les auto-anticorps anti-TIF1-gamma

Pour vérifier le risque de développer un cancer chez les sujets séropositifs pour l'anti-TIF1-gamma dans notre cohorte, nous avons décidé de rechercher la présence de cet autoanticorps dans le sérum de nos patients. Ces derniers devaient être vivants, et n'avoir encore jamais développé de cancer. Ils appartenaient à n'importe quel sous-groupe de myopathie. Nous nous sommes entretenus avec la référente du laboratoire d'immunologie pour envisager les modalités pratiques : Nous nous sommes confrontés à un problème d'ordre technique et financier: Le kit d'immunomarquage utilisé au laboratoire d'immunologie du CHU ne peut pas détecter l'auto-anticorps anti-TIF1-Gamma. Un investissement financier serait nécessaire pour acheter un nouveau kit d'immunomarquage qui reconnait cet auto-anticorps. Il faudrait ensuite former les techniciennes du laboratoire à son utilisation. Nous n'avons donc pas pu doser cet auto-

anticorps. Ce travail pourrait servir de soutien bibliographique pour appuyer la demande d'investissement.
Faute de pouvoir le doser, nous nous sommes intéressés à la prévalence des cancers dans notre population.

8) La prévalence des cancers associés aux myosites

13% toutes entités confondues ont développé un cancer. La DM et l'overlap-myositis ont été les sous-groupes les plus représentés. Torres et al en ont trouvé 18% en 2006, Benbassat et al en ont trouvé 16,77% sur une cohorte de PM et DM en 1985, Schiopu et al ont trouvé 11% en 2012 sur une cohorte de DM et PM (Torres C et al, 2006 ; Benbassat J et al, 1985 ; Schiopu E et al, 2012).
Ces deux sous-groupes de myopathies inflammatoires ont un suivi assidu :
La DM, parce qu'il est reconnu dans la littérature que son origine peut être néoplasique, et c'est ainsi qu'à chaque suspicion de DM, un bilan d'extension est réalisé à la recherche d'un cancer.
Dans l'autre cas, la maladie auto-immune sous-jacente, peut être un facteur de risque de développer un cancer, citons comme exemple le cancer du poumon dans la sclérodermie. Le suivi est plus régulier. Il n'est donc pas surprenant que les cancers développés au sein de notre population touchent particulièrement ces deux entités. Un suivi rapproché et régulier, augmente la probabilité de découvrir un cancer.

9) La survie

Les taux de survie dans notre étude se sont échelonnés de 0% à 100%.
Les DM, PM, OM, et les SAS ont globalement tous une bonne probabilité de survie à 5 ans.
Parmi les MNAI, il n'existait qu'un seul patient à risque à 5ans, et il est décédé, ce qui explique la survie nulle à 5 ans sur la courbe de survie.
Le manque de recul ainsi que la taille modérée de notre échantillon ne nous ont pas permis de tirer des conclusions sur le pronostic de ces myopathies en général.
Les données sur la survie dans la littérature pour la PM et DM à 5 ans sont variés : Airo et al ont trouvé 80% et 60% respectivement ; Torres et al ont trouvé 75% et 95% respectivement; Danko

et al ont trouvé 100% et 95% respectivement (Airo A et al, 2006 ;Torres E et al, 2006 ; Danko K et al, 2004).
Kao HA et al, ont trouvés 86% de survie à 5 ans pour leurs MNAI (Kao HA et al, 2004).

Pour compléter notre étude, nous avons souhaité évaluer l'évolution de ces myosites sous traitement en recensant l'amélioration musculaire et de la qualité de vie.

10) Les différentes difficultés rencontrées au décours du suivi

- Le profil de l'étude :

Notre travail a consisté en une étude rétrospective, or l'évolution et les thérapeutiques sont des données prospectives, et n'ont donc pas été recueillies en temps réel.

Les éléments, concernant l'évolution clinique de la maladie, ont fait appel aux souvenirs des malades joints par téléphone. Nous leur avons demandé de se rappeler dans quel état ils étaient, cinq ans, parfois même dix ans auparavant. Il est donc compréhensible que les éléments cliniques recueillis aient été parcellaires dans bon nombre de cas.

- L'évaluation du déficit musculaire :

La mesure objective du déclin musculaire par un testing musculaire n'a été réalisée que dans 6 cas au total.
Ce manque de données s'explique par un manque cruel d'effectif concernant les kinésithérapeutes à l'hôpital, qui n'ont, de ce fait, pas toujours le temps de réaliser ces tests chronophages. Ces examens ne sont pas toujours réalisés par le même professionnel de santé, mais cela ne limite pas sa reproductibilité.
Nous verrons plus loin, que la kinésithérapie est indispensable dans la prise en charge globale de ces malades.
Il existe également un profond manque de moyens techniques, par exemple, un fauteuil Humac Norm ® (*Annexes : Figure 21*) : il permet de faire des mesures objectives et reproductibles des déficits musculaires en travail isocinétique.

- Les enzymes musculaires

Le problème du suivi des taux sériques de CPK a été le suivant :

Nous avions choisi de recueillir le taux de CPK à un mois, trois mois, six mois, un an, cinq ans, dix ans après l'initiation du traitement, pour le corréler à la rechute.

A la relecture des dossiers, nous nous sommes rendu compte que la définition de la rechute n'était pas clairement codifiée de sorte qu'il a été difficile de trancher entre un symptôme douloureux musculaire en lien avec la rechute de la myopathie ou réactionnel, par exemple, à une neuropathie périphérique évolutive au même moment. Cette différence n'a pas été objectivée par un outil standardisé.

D'autre part, les rechutes n'étaient pas toujours corrélées à un récidive de rhabdomyolyse. Notre frise chronologique de recueil des CPK ne correspondait pas la plupart du temps à la période de rechute. Par exemple, le taux de CPK était recueilli à 6mois de traitement, mais la rechute survenait à 8mois, et nous n'avions pas le taux de CPK à ce moment. (*Annexes : tableau 1*)

Nous n'avons donc pas pu évaluer l'évolution du déficit musculaire de nos patients sous traitement.

- Les échelles d'évaluation de qualité de vie

Il existe des échelles d'évaluation standardisées pour apprécier le retentissement de la maladie sur la qualité de vie des patients.

Malheureusement, nous n'avons pas recensé un seul dossier avec une échelle de ce type renseignée. Ces évaluations sont très chronophages. Le Heath Assessement Questionnaire qui évalue la limitation d'activité, regroupe une dizaine d'items en moyenne, à remplir. Le Nottingham Health Profile (NHP), qui évalue la restriction de participation, en compte trente-huit.

Ce sont des outils pertinents pour apprécier l'évolution de la maladie.

- Le recueil des thérapeutiques

Les écueils les plus fréquents ont été le manque important de données concernant les changements des thérapeutiques, leur date d'introduction, et les causes précises de leur

instauration. Ces limites ne concernent pas les informations relatives au traitement initial qui a été majoritairement bien renseigné.
Nous avons réalisé une revue de la littérature pour vous présenter les différentes stratégies thérapeutiques utilisées pour ces myopathies.

11) Les stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires

Il existe peu d'essais contrôlés. Leur réalisation est rendue difficile de par l'hétérogénéité de ces affections, leur rareté et l'absence de critères d'évaluation simples et validés (Tournadre A, 2014).
De ce fait le choix des traitements s'appuie le plus souvent sur des études ouvertes, non contrôlées ou sur des séries d'observations.

Les corticoïdes restent l'élément fondamental du traitement des myopathies inflammatoires. Toutefois les thérapeutiques immunosuppressives tels que le Méthotrexate (MTX), l'Azathioprine ou les immunoglobulines intraveineuses (IGIV) sont le plus souvent associées aux corticoïdes, soit dans les formes réfractaires, soit à visée d'épargne cortisonique.
Les biothérapies sont en cours d'évaluation.

a) Les corticoïdes

Ce sont des hormones systémiques non sexuelles de synthèse, qui ont comme action principale, un effet anti-inflammatoire et à forte dose, une diminution de la réponse immunitaire.
Il n'existe aucun essai contrôlé randomisé comparant corticoïdes versus placébo dans les myopathies inflammatoires acquises.
Néanmoins, ils restent le traitement de première intention et leur prescription a révolutionné le pronostic de ces maladies. Le taux de mortalité a largement chuté en dessous des 50% observés, avant leur utilisation. Ils ont permis d'améliorer la force musculaire (Sultan S et al, 2002 ; Tymms KE et al, 1985).
La forme intraveineuse est réservée aux formes sévères avec des atteintes extra-musculaires (Marie I et al, 2011 ; Laxer RM et al, 1987).
Dans une étude de 1994 menée par l'équipe de Matsubara, l'efficacité des corticoïdes administrés par voie intraveineuse était supérieure à la forme per os, particulièrement dans les

atteintes sévères avec des troubles de la déglutition ou des atteintes extra musculaires (myocardite).
Une fois la rémission clinique et la normalisation du taux sérique des CPK obtenues (généralement après 4 semaines), une diminution progressive de la corticothérapie est alors initiée.
Même si la corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement, elle est souvent insuffisante pour maintenir une rémission prolongée de bonne qualité, et expose à un risque élevé de rechutes, sans compter sur une morbidité non négligeable liée à de nombreux effets indésirables.
C'est pourquoi, l'association à un immunosuppresseur (IS) est souvent rapidement discutée.
La plupart des auteurs recommandent donc les corticoïdes en phase aigüe à la posologie de 1 à 1.5mg/kg/J per os pour les formes non sévères. Les bolus intraveineux de Methylprednisolone de 500 à 1000mg/J pendant 3 jours sont réservés aux formes sévères avec des troubles de la déglutition ou avec des atteintes extra musculaires (Matsubaras S et al, 1994).

b) **Les immunosuppresseurs conventionnels de première ligne**

Le choix des agents immunosuppresseurs à associer en première ligne aux corticoïdes dans la DM et la PM, relève plus de l'expérience du clinicien plutôt que d'essais randomisés contrôlés.

I) METHOTREXATE (MTX)

C'est un antimétabolite antifolique inhibant la synthèse de l'ADN.
A ce jour, il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé comparant le MTX versus corticoïdes oraux (Prédnisone®) (Marie I et al, 2011).

Seulement quelques études ont comparé l'efficacité du MTX versus celle de l'Azathioprine, associés à la corticothérapie classique :

Leur efficacité est équivalente cependant, le MTX présente un meilleur profil de tolérance. Son utilisation est souvent préférée avant l'Azathioprine (Joffe MM et al, 1993 ; Miller J et al, 2002).
Chez l'adulte, la supériorité d'un traitement associant MTX et corticoïdes par rapport aux corticoïdes seuls, dans la prise en charge initiale des DM et PM n'est pas encore démontrée.
Un essai contrôlé randomisé européen est en cours et a pour but de définir la stratégie thérapeutique initiale. (Prometheus : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651040)
L'association initiale de MTX et corticoïdes est toutefois recommandée pour la PM et DM ainsi que pour les myosites de chevauchement avec les auto-anticorps anti-ARN-t-synthétase ou les anti-SRP du fait de leur caractère chronique ou de leur cortico-résistance (Marie I et al, 2011)
Il n'a pas montré d'efficacité dans la myosite à inclusion.
Il peut être utilisé par voie orale (Novatrex®, Methotrexat Bellon ®, Imeth ®) un comprimé hebdomadaire ; Par voie sous-cutanée (Metoject ®) ou rarement en intramusculaire à des doses comprises entre 7.5 et 25mg/semaine.

II) AZATHIOPRINE (AZA)

Il s'agit d'une prodrogue rapidement transformée en 6-mercatopurine qui agit sur la synthèse de l'ADN des cellules proliératives, en particulier des leucocytes.
Elle abaisse le nombre de LT CD8+ et contribue à réduire la synthèse des immunoglobulines, la sécrétion des interleukines 2 (IL-2) et du TNF-alpha (Tumor necrosis factor).

Il existe à ce jour un seul essai, réalisé en double aveugle, prospectif et randomisé comparant AZA et corticoïdes versus 60mg de Prednisone® seul par jour chez des patients atteints de DM et de PM (Bunch TW et al, 1980).
L'évaluation à 3 mois retrouvait une augmentation de la force musculaire dans le groupe AZA mais non significative. Après 1 et 3 ans de suivi en essai ouvert, les patients ayant reçu AZA avaient des scores fonctionnels musculaires meilleurs et une dose cumulée de Prednisone® plus faible (Bunch TW, 1981).
Absence d'efficacité dans la myosite à inclusion.

Il est habituellement administré à la dose de 2 à 3 mg/kg/J et est souvent associé aux corticoïdes dans le traitement initiale des DM et PM.

III) COMBINAISON AZA et MTX

L'équipe de Villalba et al, en 1998 ont réalisé un essai randomisé, en cross-over comparant l'efficacité de 25 mg de MTX per os hebdomadaire associé à de l'AZA 150mg per os quotidien versus 25mg de MTX intraveineux par semaine combiné à l'AZA même schéma, chez 30 patients atteints de PM et DM (Villalba L et al, 1998).
Après 6 mois de suivi, sur les 15 patients initialement randomisés dans le groupe MTX oral + AZA, 12 (80%) ont amélioré leur force musculaire, tandis que seulement 26.7% dans le groupe MTX IV ont observé une rémission des symptômes musculaires.
Ces résultats suggèrent que la combinaison de ces deux agents peut être utilisée dans les DM et PM réfractaires aux corticoïdes associés en traitement de première ligne.

c) Les thérapeutiques de seconde ligne

I) LES IMMUNOGLOBULINES (Ig)

Ce sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines G (IgG) humaines obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1000 individus sains.

Les IG intraveineuses, sont recommandées chez les patients atteints de DM et PM réfractaires aux corticostéroïdes en association avec un des agents immunosuppresseurs de première ligne (Elovaara I et al, 2008).
Dans une étude rétrospective, elles ont été comparées aux immunosuppresseurs (IS) conventionnels.
Les résultats montrent un meilleur taux de rémission à 6 mois de l'atteinte musculaire et un meilleur contrôle à long terme de l'atteinte musculaire et cutanée (Kampylafka EI et al, 2012).

Une autre étude récente de 73 patients, dirigée par l'équipe d'Isabelle Marie, a rapporté leur efficacité et leur rapidité d'action dans les troubles de la déglutition sévères et réfractaires associés aux PM et DM (Marie I et al, 2010).
Elles sont la pierre angulaire dans le traitement des myosites à inclusion.
La posologie habituelle est de 1 à 2 g/kg/ par voie intra veineuse, sur 48h mensuellement.
L'administration sous-cutanée semble être une alternative à l'administration classique et pourrait permettre de réduire les contraintes et les coûts liés à l'hospitalisation (Danieli MG et al, 2011).

II) LA CICLOSPORINE A (cicloA)

Elle agit essentiellement sur les LT.
Elle inhibe une protéine de régulation, la calcineurine, et bloque ainsi l'activation du gène de l'interleukine 2 (IL-2) et la transcription des ARN messagers codant pour l'IL-2.

Une seule étude randomisée a comparé l'efficacité du MTX versus cicloA chez les patients atteints de DM et PM réfractaires, associée à de la Prednisone®.
Il n'y avait aucune différence significative en terme d'amélioration de la force musculaire ou de diminution du taux sérique des CPK sur les six mois de suivi, par contre, l'amélioration était plus rapide à un et trois mois avec le MTX ($p<0.05$) (Vencovsky J et al, 2000).
Nous retiendrons donc, que son utilisation doit être réservée aux PM et DM réfractaires aux corticoïdes et Immunoglobulines intra veineuses ainsi qu'aux autres IS utilisés à des posologies adéquates.
Les doses habituelles sont de l'ordre de 3 à 5mg/kg en deux prises per os.

III) CYCLOPHOPHAMIDE

Le cyclophosphamide est un alkylant cytotoxique pour les LT, LB et les lymphocytes Natural Killer.

Nous avons recensé quelques cases reports et une étude ouverte sur le Cyclophosphamide.
Son indication dans le traitement des PM et DM a été controversé (Bombardieri S et al, 1989 ; Cronin ME et al, 1989).
Il n'a pas montré d'efficacité spectaculaire sur la force motrice.
A ce jour, les auteurs le recommandent uniquement dans les PM et DM avec une pneumopathie alvéolo-interstitielle diffuse, en association avec de la Prednisone® (Dalaka MC, 2010 ; Marie I et al, 2011).
Il est habituellement administré à la dose de 0.5 à 1g/m² en bolus mensuel par voie intraveineuse (IV), ou bien à la dose de 1 à 2 mg/kg/J per os.

IV) MYCOPHENOLATE MOFETIL

Cette prodrogue inactive, se transforme après hydrolyse en acide mycophénolique qui inhibe la prolifération des LB et des LT en bloquant sélectivement et de manière réversible l'inosine monophosphate deshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques (Dalakas MC, 2010).

Uniquement des cases reports et de petites séries ont été publiés (Pisoni CN et al, 2007 ; Caramaschi P et al, 2007).
Elle serait efficace dans les PM et DM avec atteinte pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse) mais ces résultats sont controversés. La posologie habituelle est de 2 à 3g/J en deux ou trois prises (Swigris JJ et al, 2006).

.

V) TACROLIMUS

C’est un inhibiteur de la calcineurine et il agit comme la ciclosporine sélectivement sur les LT.

Deux essais ont montré une efficacité du Tacrolimus chez les patients atteints de pneumopathies interstitielles diffuses réfractaires et sur le syndrome des anti-synthétases (Oddis CV et al, 1999 ; Shimojima A et al, 2004).

La posologie habituelle est de 0.06 à 0.2mg/kg en deux prises per os.

d) Les thérapeutiques de troisième ligne

I) LES ECHANGES PLASMATIQUES (Plasmaphérèse)

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle permettant de soustraire du sang, des macromolécules pathogènes.

Elle a été utilisée dans le traitement des maladies auto-immunes réfractaires, pour éliminer les complexes immuns et les auto-anticorps circulants.
En 1992, Miller et al, n’ont pas montré d’efficacité des échanges plasmatiques dans leur essai randomisé, double aveugle, contrôlé réalisé chez 39 patients atteints de DM et PM réfractaires aux corticoïdes (Miller FW et al, 1992).
En 1995, l’équipe de Chérin et al, ont montré des résultats encourageants dans leur étude ouverte
Etant donnée, l’absence d’efficacité réellement prouvée à ce jour, et le risque de complications sévères qu’ils peuvent entraîner, les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés pour le traitement des PM et des DM (Chérin P et al, 1995).

e) Les biothérapies

Chez les patients atteints de DM et de PM qui ne répondent pas aux traitements de première, et deuxième ligne, il est crucial d'avoir un regard critique sur le diagnostic initial, sans se priver d'une relecture de lame de biopsie musculaire, pour exclure les autres diagnostics comme la myosite à inclusion, les myosites nécrosantes à médiation auto-immune ou encore les dystrophies musculaires inflammatoires.
Si le diagnostic de DM ou PM est définitivement posé, certains agents d'immunothérapie ciblée sont alors à proposer .

Leur mécanisme d'action est complexe.
La formation des anticorps (y compris des autoanticorps) est un processus bien étudié.
L'élément nouveau est représenté par les signaux d'activation qui sont responsables de la prolifération et de la survie des lymphocytes B (*Annexes : figure 22*).
Le mieux connu est le récepteur d'antigène, exprimé sur la surface des lymphocytes B, qui est une immunoglobuline liée à un complexe transmembranaire qui transmet les signaux d'activation à l'intérieur de la cellule.
Les autres voies de signalisation passent par les récepteurs CD40, BAFF-R (B cell-activating factor of the TNF family receptor), BCMA (B cell maturation antigen) et TACI (Transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor), tous les quatre se trouvent dans la famille des «récepteurs TNF» au plan structurel.
Les ligands qui interagissent avec eux sont le CD40L, BAFF et APRIL (a proliferation-inducing ligand).
Les ligands BAFF et APRIL se lient à BAFF-R, BCMA et TACI avec une certaine redondance et les fonctions de chaque paire d'interactions ne sont pas totalement élucidées.
La liaison de BAFF avec son récepteur BAFF-R induit une prolifération des lymphocytes B et une augmentation de la production des immunoglobulines. Une surexpression de BAFF chez la souris est capable de provoquer une forme expérimentale de lupus (Schneider P et al, 1999).

APRIL se fixe à BCMA ou à TACI et est capable de livrer un signal aux lymphocytes B pour déclencher la synthèse des immunoglobulines (Groom JR et al, 2007).

I) ANTAGONISTES DU TNF-A ET DE L'IL-1R-alpha

Les anti-TNF-alpha sont des anticorps monoclonaux, qui en se fixant sur la cytokine circulante, empêchent son interaction avec le récepteur.
L'interleukine-1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Il existe un antagoniste naturel de l'IL1 et de l'IL1-R-alpha.

Voici un exemple des molécules d'anti-TNF-alpha commercialisées et leur mécanisme d'action :

-Infliximab (Rémicade®) : anticorps monoclonal chimérique anti-TNF-alpha humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF-alpha.

-Adalimumab (Humira®) : cet anti-TNF-alpha se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1).

-Etanercept (Enbrel®) : Le mécanisme d'action supposé d'étanercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNF-R de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. L'étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

-Anakinra (kineret®) : C’est un antagoniste du récepteur de l’IL1. Ce composé naturel se fixe sur le récepteur de l’IL1 sans l’activer. Il se comporte donc comme un antagoniste spécifique de l’IL1. IL inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.

De nombreuses études en immuno-histochimie ou en biologie moléculaire suggèrent un rôle des cytokines pro-inflammatoires que sont le TNF-alpha et l’IL1, dans la physiopathologie des myopathies inflammatoires acquises (Chevrel G et al, 2005).
Les études cliniques ouvertes ou non contrôlées, sont contradictoires pour les anti-TNF-alpha et ce, quelle que soit la molécule utilisée : récepteur soluble Etanercept, ou anticorps monoclonal Infliximab (Hengstman GJ, et al, 2008 ; Dastmalchi M et al, 2008 ; Hengstman GJ et al, 2003 ; Iannone F et al, 2006).
Le bénéfice d’un traitement par anti-TNF-alpha dans les PM et DM semble donc modéré.
A noter que certaines observations ont même montré une tendance à l’exacerbation de la maladie musculaire et doit donc rendre leur utilisation prudente.
Enfin, une activation aberrante de la voie de l’Interféron (IFN) de type 1 impliqué dans la pathogénie des myopathies inflammatoires, pourrait intervenir dans ces mécanismes d’aggravation musculaires sous anti-TNF-alpha (Klein R et al, 2010).
Retenons donc qu’à ce jour, les anti-TNF-alpha ne sont pas recommandés pour le traitement des DM et PM cortico-résistantes et réfractaires aux IS conventionnels.

II) RITUXIMAB

C’est est un anticorps monoclonal chimérique capable de se lier à la molécule membranaire CD 20 du LB.
Cette fixation est à l’origine d’une dégradation du LB par un mécanisme complexe : Activation du signal d’apoptose, stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire antigène-dépendante,

et activation du complément. Il en résulte une déplétion rapide et prolongée des lymphocytes B, ainsi que de leur production d'immunoglobulines.

L'analyse des données du registre français Autoimmunité et Rituximab (RAI) montre une amélioration chez plus de la moitié des PM et DM réfractaires (16/30) avec un délai moyen d'efficacité de 3,2 mois (2à 5mois), une tendance à une meilleure réponse en présence d'auto-anticorps spécifiques des myosites, notamment les anti-ARN-t-synthétase mais non significative, et une bonne tolérance (Couderc M et al, 2011 ; Sem M et al, 2009 ; Frikha F et al, 2009).
Ces résultats encourageants ont été confirmés dans un essai randomisé et contrôlé réalisé sur 200 patients (76 PM, 70 DM, et 48 DMJ) réfractaires aux corticoïdes et immunosuppresseurs conventionnels (Oddis CV et al, 2013).
Son efficacité a également été rapportée dans les MNAI, avec auto-anticorps anti-SRP, ou anti-HMG-CoA réductase, particulièrement réfractaires aux corticoïdes et IS conventionnels (Valiyil R et al, 2010 ; Sem M et al, 2009 ; Danieli MG et al, 2011).

Il n'existe pas de consensus sur la dose à administrer :
Soit 375mg/m² à J0-J7-J14-J21, soit 1g à J0 et à J14.

f) Cas particulier de la myosite à inclusion :

Dans la mesure où aucun traitement IS ou modulateur n'a pas réellement fait la preuve de son efficacité, mais aussi puisqu'il existe d'authentiques cas d'amélioration avec les immunoglobulines, il est proposé, l'attitude suivante qui doit être adaptée au cas par cas, notamment en fonction des facteurs de comorbidité et du souhait des patients après leur information éclairée.
Schématiquement, chez les patients plutôt jeunes, en bon état général, présentant des troubles de la déglutition et/ou une infiltration inflammatoire importante des muscles, une corticothérapie, (Prednisone® 1mg/kg/J) peut être proposée avec une évaluation programmée après 2 à 3 mois.

Si elle se révèle inefficace au bout de ce délai, des cures mensuelles d'Immunoglobulines (2g/kg/mois) peuvent être ajoutées.
Cette attitude est assez consensuelle, même si elle n'est pas fondée sur des preuves méthodologiques (Oldfors A et al, 2005).

Pour plus de lisibilité, vous trouverez en annexe un arbre décisionnel résumant les différentes stratégies thérapeutiques utilisées dans la littérature pour les myopathies inflammatoires acquises de l'adulte (*Annexes : Figure 23*).

g) La kinésithérapie

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la kinésithérapie est un outil utile dans la mesure objective du déclin musculaire. Elle est également une pierre angulaire dans le traitement des myopathies inflammatoires et fait partie intégrante de leur prise en charge.
Pourtant, le bénéfice de l'entretien musculaire par cette technique est une donnée qui a beaucoup été controversée.
La kinésithérapie a longtemps été soupçonnée de détruire les fibres musculaires malades, et d'aggraver l'évolution de la maladie. Un certain nombre de patients souffrant de myopathies se sont retrouvés confinés au lit avec interdiction de pratiquer cette technique de soins. Ceci a eu pour effet de limiter leur réadaptation et de réduire leur autonomie, altérant ainsi leur qualité de vie.
Récemment, la kinésithérapie a totalement été réhabilitée et a prouvé son efficacité.
Les myopathies inflammatoires acquises, sont caractérisées par une perte de masse musculaire résultant de différents mécanismes :
-lésions musculaires par des processus auto-immuns
-inactivité physique qui aggrave l'amyotrophie
-effets secondaires de la corticothérapie au long cours.
Le renforcement musculaire dynamique, le réentrainement à l'effort en endurance, et le développement d'activités physiques adaptées sont des outils bénéfiques dans la prise en charge au long cours d'un patient atteint de myopathie inflammatoire.
Des programmes de réentraînement permettent, non seulement de limiter la perte musculaire mais aussi de lutter contre les rétractions tendineuses. Ils favorisent la synthèse des protéines musculaires et entretiennent la vascularisation des myocytes.

Le bénéfice de cette prise en charge est global : il agit sur la composition corporelle, sur les facteurs de risque cardiovasculaire, sur la résistance à l'insuline et le risque d'ostéoporose (de Salles Painelli V et al, 2009).
Seulement quelques études ont évalué l'efficacité de programmes d'exercices pour améliorer la force musculaire, l'endurance et l'aptitude cardiovasculaire chez les patients atteints de DM et PM (Alexanderson H et al, 2000).
Leurs résultats confirment les effets bénéfiques de ces programmes de réentraînement à l'effort, sans exacerber la maladie, ni augmenter les signe inflammatoires musculaires à l'histologie (Alexanderson H et al, 2007).
Il est donc important de retenir qu'un patient atteint de myopathie inflammatoire quel que soit son type, doit suivre un programme de kinésithérapie en association avec ses traitements médicamenteux.

IX) CONCLUSION

Notre étude a permis de préciser les caractéristiques des myopathies inflammatoires recensées au CHU d'Amiens ces dix dernières années, à travers leur prise en charge diagnostique.
Notre cohorte s'est composée à la fois de dermatomyosites, de polymyosites, de myosites à inclusions, mais aussi de nouveaux phénotypes particuliers : les overlap-myositis, les syndromes des anti-synthétases et les myopathies nécrosantes à médiation auto-immune.
Ces nouvelles entités découlent de l'évolution des classifications des myopathies inflammatoires.
De nouveaux outils immunologiques, les autoanticorps spécifiques des myosites, permettent aujourd'hui d'orienter le clinicien dans sa démarche diagnostique.
La biopsie musculaire reste bien sûr l'examen de choix dans ce domaine, et son analyse est complexe.
Lorsqu'elle ne concorde pas avec le tableau clinique, il est souvent utile de pratiquer une deuxième lecture de lame pour éviter les erreurs de classification.
Une fois la première étape réalisée, il reste la prise en charge thérapeutique.
Elle repose sur les corticoïdes dans la plupart des myopathies inflammatoires, associée à des immunosuppresseurs et/ou immuno-modulateurs pour éviter les rechutes et à visée d'épargne cortisonique.
La kinésithérapie d'entretien musculaire, doit être instaurée précocement, et suivie au long cours pour une prise en charge globale et optimale.

- ✓ **Perspectives**

  Notre étude rétrospective nous a confronté au manque de données cliniques et concernant l'évolution sous traitement.
  A ce titre, il nous a paru intéressant de réfléchir à une solution pratique pour pallier à cet inconvénient.

Lorsqu'un ensemble d'arguments cliniques et biologiques nous feront suspecter une myopathie inflammatoire, il sera proposé au clinicien de remplir une grille standardisée pour le CHU d'Amiens, spécialement créée à cet effet.
Elle sera composée de plusieurs feuillets comportant les renseignements nécessaires pour le diagnostic, le suivi et l'évolution.
Cette grille servira de fil conducteur tout au long de la prise en charge du malade.
Elle permettra de recueillir un ensemble de données conséquent exploitable pour de futurs essais cliniques à ce sujet.
La première partie renseignera sur les caractéristiques cliniques et démographiques collectées lors du premier entretien.
La deuxième partie portera sur les explorations paracliniques.
La troisième partie sera dédiée aux thérapeutiques.
La quatrième partie détaillera les courbes sériques des enzymes musculaires et l'évolution subjective du déficit musculaire, évaluée par le clinicien en consultation grâce à des tests pratiques.
Dans un souci d'objectivité, la cinquième partie sera remplie par les kinésithérapeutes lors d'une consultation spécialisée à M1, M6, 1an, 3ans, 5ans, 10 ans.
Cette consultation est en cours d'organisation en collaboration avec le centre de rééducation des trois Vallées à Corbie, où ils possèdent un fauteuil de mesure isométrique. Ils réaliseront dans le même temps, un testing musculaire complet, et évalueront la qualité de vie du patient sur le long terme à travers des échelles standardisées.

X) BIBLIOGRAPHIE

Airo A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheum 2006; 25:234-239.

Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. Arthirtis Rheum 2007; 57: 768-77.

Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercice program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. Scand J Rheumatol 2000; 29:295-301.

Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. La Revue de Médecine Interne 2014 ; 35 : 437-443.

Amore M, Favia I, D'Amore S, Scagliusi P, Minenna G. Asymptomatic hyper-creatine-phosphokinasemia: a veritable disease? Observation in some cases. Recenti Prog Med 2005;1 :23-6.

Amoura Z, Duhaut P, Huong Du LT et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1279-1282.

Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myoptahies. III. Immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. Ann Neurol 1986; 19:112-125.

Badrisin UA, Maat-Schieman M, Van Duinen SG, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. Neurology 2004 ; 63:2396-8.

Badrising UA, Schreuder GM, Grpahart MJ et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. Neurology 2004; 63: 2396-2398.

Banker BQ. Dermatomyositis of childhood, ultrastructural alterations of muscle and intramuscular blood vessels. J Neuropathol Exp Neuro 1975, 34: 46-75.

Basset-Séguin N, Roujeau JC, Guerardi R et al. Prognostic factors and predictive signs of maligancy in adult dermatomyositis. A study of 32 cases. Arch Dermatol 1990; 126:633-637.

Basta M., Dalakas M.C: High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. J. Clinical Invest 1994; 94: 1729-1735.

Benbassat J, Geffel D, Larholt K, Sukenik S, Morgenstern V, Zlotnick A. Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis; A computer-assisted analysis of ninety-two cases. Arthritis Rheum 1985; 28:249-55.

Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires 2007, 28: 603-612.

Benveniste O. Inflammatory myopathies: Recent advances. La Revue de Médecine Interne 2014 ; 35 : 411-412.

Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two part). N Engl J Med 1975; 292:344-7.

Bombardieri S, Hughes GR, Neri R, Del Bravo P, Del Bono L. Cyclophosphamide in severe polymyositis. Lancet 1989; 1:1138-9.

Brandao M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: Definition and management of refractory disease. Autoimmunity Review 2001; 10: 720-724.

Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001; 60:116-23.

Buchbinder R, Forbes A, Hall S et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A populations-based cohort study. Ann Intern Med 2001; 134:1087-1095.

Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, ILstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. Ann Intern Med 1980; 92:365-9.

Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term follow-up. Arthritis Rheum 1981; 24:45-8.

Caramaschi P, Volpe A, Carlette A, Bambara LM, Biasi D. Long-standing refractory polymyositis responding to mycophenolate mofétil: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2007; 26:1795-6.

Chakour R, Leimgruber A, Bart PA, Spertini F. Stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires. Rev Med Suisse 2009 ;5 :812-818.

Chauvet E, Sallier L, Madaule S, Astudillo L, Delisle MB, Arne-Bes MC et al. Muscle diseases in an internal medicine department. Rev Med Interne 2004 ;6 :429-34.

Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. Br J Dermatol, 2001; 144: 825-831.

Chérin P, Auperin I, Bussel A, Pourrat J, Herson S. Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis : a multicenter study of 57 cases. Clin Exp Rheumatol, 1995;13: 270-1.

Cherin P, Herson S, Wechsler B, Bletry O, Piette JC, Godeau P : Autoimmune diseases, IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment. Am. J. Med 1992, 93 : 114-115.

Chérin P, Lafroret P, Ghérardi RK, Authier FJ, Coquet M, Maisonobe T, et al. Macrophagic myofasciitis: description and etiopathogenic hypotheses. Study and Research Group on Acquired and Dysimmunity-related Muscular Diseases (GERMMAD) of the French Association against Myopathies (AFM). Rev Med interne 1999 ; 20 :483-9.

Cherin P, Piette J.C, Wechsler B, Bletry O, Ziza J.M, Laraki R, Godeau P, Herson S: Intravenous gammaglobulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: a report of 11 cases. J. Rheumatol 1994; 21: 1092-1097.

Chevrel G, Granet C, Miossec P. Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta to IL production, NK-kappa B nuclear translocation and class I MHC expression in muscle cells : in vitro regulation with specific cytokine inhibitors. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1257-62.

Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. Diagnostic utility of myositis autoantibody testing the risk of cancer-associated myositis. Ann Rheum Dis 2007;66:1345-9.

Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry. Rheumatology (Oxford) 2011; 50:2283-9.

Cox NH, Lawrence CM, Langtry LA, et al. Dermatomyositis Disease associations and an evaluation of screening investigations for malignancy. Arch Dermatol 1990 ; 126 : 61-65.

Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, Dalakas M, Plotz PH. The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idioptathic inflammatory myopathy. J Rheumatol 1989; 16:1225-8.

Dalaka MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. Nat Rev Rheumatol 2010; 6:129-37.

Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991; 325: 1487-98.

Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis-diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategie. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2: 437-447.

Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. The Lancet 2003, 362: 971-981.

Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. Nat Rev Rheumatol 2010; 6 :129-37.

Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. : A controlled trial of high dose intravenous immune globulin, infusions as treatment for dermatomyositis. N. Engl. J. Med. 1993 329 : 1993-2000.

Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A. Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application. Autoimmun Rev 2011; 10:144-9.

Danko K, Pony A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases. Medicine 2004; 83 (1): 35-42.

Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. ANN Rheum Dis 2008; 67:1670-7.

De Bleecker JL, De Paepe B, Vanwalleghem IE, Schroder JM. Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies. Neurology 2002 ; 58:1779-85.

De Bleecker JL, Engel AG. Immunocytochemical study of CD45 T cell isoforms in inflammatory myopathies. Am J Pathol 1995; 146:1178- 87.

De Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha Junior AH, et al. The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies. Autoimmun Rev 2009; 8:355-9.

Dion E, Chérin P, Payan C et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. J Rheumatol 2002; 29:1897-1906.

Elovaara I, Apostolski A, van DoornP, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 2008; 15:893-908.

Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. Ann Neurol 1990; 27:343-56.

Engel AG, Arahata K. Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. Hum Pathol 1986, 17: 704-721.

Euwer RL, Sonthermer RD. Amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis). Presentation of six new cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991 ; 24: 959-966.

Figarella-Branger D, Lacroix C, Coquet M, Gherardi R, Pellissier JF. Myopathies inflammatoires idiopathiques. Ann Pathol 2001 ; 21 : 279-84.

Frikha F, Rigolet A, Behin A, Fautrel B, Herson S, BenvenisteO. Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-Jo1 antibodies: a report of two cases. Rheumatology (Oxford) 2009;48: 1166-8.

Gallais V, Crickx B, Belaich S. Facteurs de pronostic et signes prédictifs de cancer au cours de la dermatomyosite de l'adulte. Ann Dermatol Vénéréol 1996 ; 123 :722-726.

Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S et al. Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. Rheumatology, 2010 ;49: 2370-4.

Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L et al. Anti-Mi-2 antibodies. Autoimmunity 2005; 38:79-83.

Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. J Clin Invest 1996; 97:2905-2910.

Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. Ann Neurol 2005; 57: 664-678.

Griggs RC, Askanas V, Dimauro S et al. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995; 38: 705-713.

Griggs. RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, Rowland LP. Inclusion body myositis and myopathies. Ann Neurol 1995; 38:705-13.

Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupus like disease independent of T cells. J Experiment Med 2007; 204:1959-71.

Guerne PA ; Myosites : données actuelles sur la classification le diagnostic et le traitement. Rev Med Suisse 2008 ; 4 :718-727.

Hengstman GJ, De BleeckerJL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN et al. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrextate. Eur Neurol 2008; 59:159-63.

Hengstman GJ, Van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. Eur Neurol 2003; 50:10-5.

Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome : phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Autoimmun Rev 2012; 12:210-7.

Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P et al. Anti-synthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. Eur Respir J 2011; 37:714-7.

Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis : a population-based study. Lancet 2001; 357:96-100.

Hilton-Jones D. Inflammatory muscle diseases. Curr Opin Neurol, 2001, 14: 591-596

Holfeld R, Engel AG. Coculture with autologous myotubes of cytotoxic T cells isolated from muscle in inflammatory myopathies. Ann Neurol 1991; 29: 498-507.

Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy E.H, Lundberg I.E, Rose M.R, Vencovsky J, de Visser M, Hughes R;A. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 october 2003, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord, 2004; 14: 337-345.

Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Overlap connective tissue disease syndromes. Autoimmunity Reviews 2013; 12: 363-373.

Iannone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis : a case series. J Rheumtaol 2006; 33:1802-4.

Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med 1993; 94: 379-87.

Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology 2007; 46: 25-28.

Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Dalakas MC, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. The effect of intravenous immunoglobulin treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study. Clin Exp Rheumatol 2012; 30:397-401.

Kang EH, Nakashima R, Mimori T, Kim J, Lee VJ, Lee EB, et al. Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide anti-body is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis. BMC Musculoskelet Disord 2010;11:223.

Kao AH, Lacomis D, Luca M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum 2004;50:209-15.

Kimball AB, Summers RM, Turner M et al. Magnetic resonance imaging detection of occult skin and subcutaneous abnormalities in juvenile dermatomyositis. Implications for diagnosis and therapy. Arthritis Rheum 2000, 43: 1866-1873.

Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. N Engl J Med 1986, 314: 329-334.

Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Werth VP, Dunham J. Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis. Arch Dermatol 2010; 146: 780-4.

Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis; insights into clinical features and outcomes. Arthritis Res Ther 2007; 9:R78.

Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immun-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. Muscle Nerve 1998; 21:115-117.

Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chung HH. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. Ann Rheum Dis 1993;52:857-61.

Laccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. Journal of Autoimmunity 2014; 48: 122-127.

Lakhanpal S, Bunch TW, Ilstrup DM et al. Polymyositis-dermatomyositis and malignant lesions: does an association exist? Mayo Clin Proc 1986; 61:645-653.

Laxer RM, Stein LD, Petty RE. Intravenous pulse methylprednisolone treatment of juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheumatol 1987; 30:328-334.

Lazarou IN, Guerne PA. Classification, diagnosis, and management of idiopathic inflammatory myopathies. J Rheumatol 2013 ;40(5):550-64.

Lazarou IN, Guerne PA. Classification, Diagnosis, and Management of Idiopathic Inflammatory Myopathies. The Journal of Rheumatology 2013, 40: 550-564.

Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis. Int J Dermatol 1997; 36:904-907.

Levin MI, Mozaffar T, AL-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathies: clinical and pathological features. Neurology 1998; 50:764-7.

Lindberg C, Oldfors A, Tarkowski A et al. A restricted use of T cell receptor V genes in endomysial infiltrates of patients with inflammatory myopathies. Eur J Immunol 1994; 24:2659-2663.

Lynn SJ, Sawyers SM, Moller PW, O'Donnell JL, Chapman PT. Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989-2001. Intern Med J 2005;35:170-3.

Maillard SM, Jones R, Owens C et al. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 2004, 43: 603-608.

Mammen A.L. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010; 1184: 134-153.

Manchul LA, Jin A, Pritchard KI, et al. The frequency of malignant neoplasms in patients with polymyositis-dermatomyositis. A controlled study. Arch Intern Med 1985; 145:1835-1839.

Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2002; 47:614-22.

Marie I, Hatron PY, Dominique S, Chérin P, Mouthon L, Menard JF. Short term and long term outcome of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a serie of 107 patients. Arthritis Rheum 2011 ; 63(11):3439-47.

Marie I, Hatron PY, Levesque H et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. Medicine (Baltimore) 1999; 78:139-147.

Marie I, Jossse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C et al. Comparaison of long-term outcome between JO-1 and antiPL7-PL-12 positive patients with antisynthetase syndrome. Autoimmun Rev 2012;11:739-45.

Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis : a series of 73 patients. Arthritis Care Res 2010; 62: 1748-55.

Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. Autoimmuity Reviews 2011; 11:6-13.

Marie I. Morbidity and Mortality in Adult Polymyositis and Dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep 2012; 14:275-285.

Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:1008.

Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J.E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology 2015; 54: 50-63.

Meyer O, Cremer-Legmann F, Haim T, Ryckewaert A. The principal antinuclear and anti-cytoplamic antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Study of 42 cases. Press Med 1987;16:155-8.

Meyer O, Kaiser P, Haim T et al. Anti-vascular endothelial cell antibodies (AECA): comparison of two assay methods and clinical applications. Rev Rhum (Engl Ed) 1995, 62: 737-747.

Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1992; 326: 1380-4.

Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky BRF, Winer JB. Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. J Neurol Sci 2002; 199 (suppl 1):S53.

Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. J Neuro Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 472-8.

Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, Akiyama M. Clinical features of anti-TIF1-alpha antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1-gamma or anti-Mi-2 autoantibodies. Rheumatology 2012; 51:1508-1513.

Nagaraju K, Raben N, Loeffler L et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining auto-immune myositis and myositis-specific autoantibodies. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:9209-9214.

Nagaraju K, Rider LG, Fan C, Chen YW, Mitsak M, Rawat R et al. Endothelial cell activation and neovascularisation are prominent in dermatomyositis. J Autoimmune Dis 2006, 3: 2.

Nishikai M, Ohya K, Kosaka M, Akiya K, Tojo T. Anti-JO-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein JO-1 as antigen. Br J Rheumatol 1998; 35:357-61.

Oddis CV, Reed AM, Aggaarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. Arthritis Rheum 2013; 65:314-24.

Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. Lancet, 1999; 353: 1762-3.

Oldfors A, Lindberg C. Diagnosis, pathogenesis and treatment of inclusion body myositis. Curr Opin Neurol 2005;10: 497-503.

Pautas E, Chérin P, Piette JC et al. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. Clin Exp Rheumatol 2000; 18; 241-244.

Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophénolate mofétil treatment in resistant myositis. Rheumatology (Oxford) 2007; 46:516-8.

Ponyi A, ConstantinT, Garami M et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. Ann NY Acad Sci 2005; 1051; 64-71.

Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. Autoimmunity Reviews 9 (2010) 330-334.

Prometheus : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00651040

Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am 2002, 28: 891-916.

Roebker JJ, Case JD, Lear SC et al. Immunoperoxidase technique on paraffin sections fails to demonstrate immunoglobulin deposition in cutaneaous lesions from patients with dermatomyositis. Am J Dermatopathol 1988, 10: 297- 299.

Rose AL, Walton JN. Polymyositis: a survey of 89 cases with particular reference to treatment and prognosis. Brain 1996; 89:747-68.

Rose C, Hatron PY, Brouillard M et al. Signes prédictifs de cancers au cours de la dermatomyosite ; étude de 29 observations. Rev Med Interne 1994 ; 15 :19-24.

Roux S, Seelig HP, Meyer O. Significance of MI-2 autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1998; 25: 395-396.

Sallum AM, Marie SK, Wakamatsu A et al. Immunohistochemical analysis of adhesion molecule expression on muscle biopsy specimens from patients with juvenile dermatomyositis. J Rheumatol 2004; 31:801-7.

Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005; 52:1571-6.

Schiopu E, Phiillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate, and azathioprine. Arthritis Res Ther 2012; 14(1):R22.

Schneider C, Gold R, Dalakas MC et al. MHC class I-mediated cytotoxicity does not induce apoptosis in muscle fibers nor in inflammatory T cells: studies in patients with polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55:1205-1209.

Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. J Experiment Med 1999;189:1747-56.

Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. Rheumatology (Oxford) 2009; 48:968-71.

Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 482-491.

Shimojima A, Gono T, Yamamoto K, Hoshi K, Matsuda M, Yoshida K, Ikeda S. Efficacy of tacrolimus in treatment of polymyositis associated with myasthenia gravis. Clin Rheumatol 2004; 23:262-5.

Sibilia J, Chatelus E, Meyer A, Gottenberg JE, Sordet C, Goetz J. Comment faire le diagnostic et mieux comprendre les myopathies inflammatoires ? L’utilité des auto-anticorps. Press Med 2010 ;39 :1010-1025.

Sparsa A, Liozon E, Herrmann F et al. Routine vs extensive malignancy search for adult dermatomyositis and polymyositis: a study of 40 patients. Arch Dermatol 2002; 138: 885-890.

Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Touitou D, Beigelman C, Rigolet A et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo-1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. J Rheumatol 2012; 39: 1835-9.

Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Luca M, Vogt M et al. Anti-Jo1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum 2007; 56: 3125-31.

Sultan S, Ioannou Y, Moss K et al. Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. Rheumatology 2002; 41:22-6.

Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in pateitns with connective tissue disease-related interstitial lung disease. Chest 2006; 130: 30-6.

The Muscle Study Group. A randomized pilot tiral of etanercept in dermatolomyositis. Ann Neurol 2011; 70:427-436.

Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S. Metabolic causes of myoglobinuria. Ann Neurol 1990; 27:181-5.

Tormey WP. Serum aldolase with creatine kinase in current clinical practice. Br J Clin Prat 1990;44:582-4.

Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gomez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, Cabello A Carreira PE. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. Autoimmunity 2006;39(3):205-215.

Toumi S, Ghnaya H, Braham A, Harrabi I, Laouani-Kechrid C. Les polymyosites et dermatomyosites de l’adulte. Etude multicentrique tunisienne. La Revue de Médecine Interne 2009 ; 30 : 747-753.

Tournadre A. Prise en charge thérapeutique des polymyosites, dermatomyosites, myosites de chevauchement et myopathies nécrosantes auto-immunes. La Revue de Médecine Interne 2014 ; 35 : 466-471.

Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M et al. Usefulness of Anti-p155 Autoantibody for Diagnosing Cancer-Associated Dermatomyositis. A systematic Review and Meta-analysis. Arthritis and Rheumatism 2012; 64: 523-532.

Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies : analysis of 100 French Canadian patients. Medicine (Baltimore) 2005, 84: 231-249.

Troyanov.Y, Targoff.I.N, Tremblay J.L, Goulet J.R, Raymond Y, Senécal J.L.Novel Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Overlap Syndrome Features and Autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian Patients. Medicine(Baltimore) 2005, 84: 231-249.

Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. J Rheumatol 1985; 12: 1140-1148.

Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen AL, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62:1328-34.

Van de Velkkert J, Hoogendijk JE, De Haan RJ, Algra A, Van der Tweel I, Van der Pol WL et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trail. Neuromuscul Disord 2010; 20:382-9.

Van Der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al. Polymyositis : an overdiagnosed entity. Neurology 2003, 61: 316-321.

Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. Scand J Rheumatol 2000; 29: 95-102.

Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. Arthritis Rheum 1998; 41:392-9.

Wakata N, Kurihara T, Saito E et al. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. Int J Dermatol 2002; 41:729-734.

Wang SY, Lomasney LM, Demos TC et al. Radiologic case study. Traumatic myositis ossificans. Orthopedics 1999; 22: 991-995.

Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. Lab Invest 1972; 25:240-8.

Zantos D, Zhang Y, Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. J Rheumatol 1994; 21: 1855-9.

XI) ANNEXES

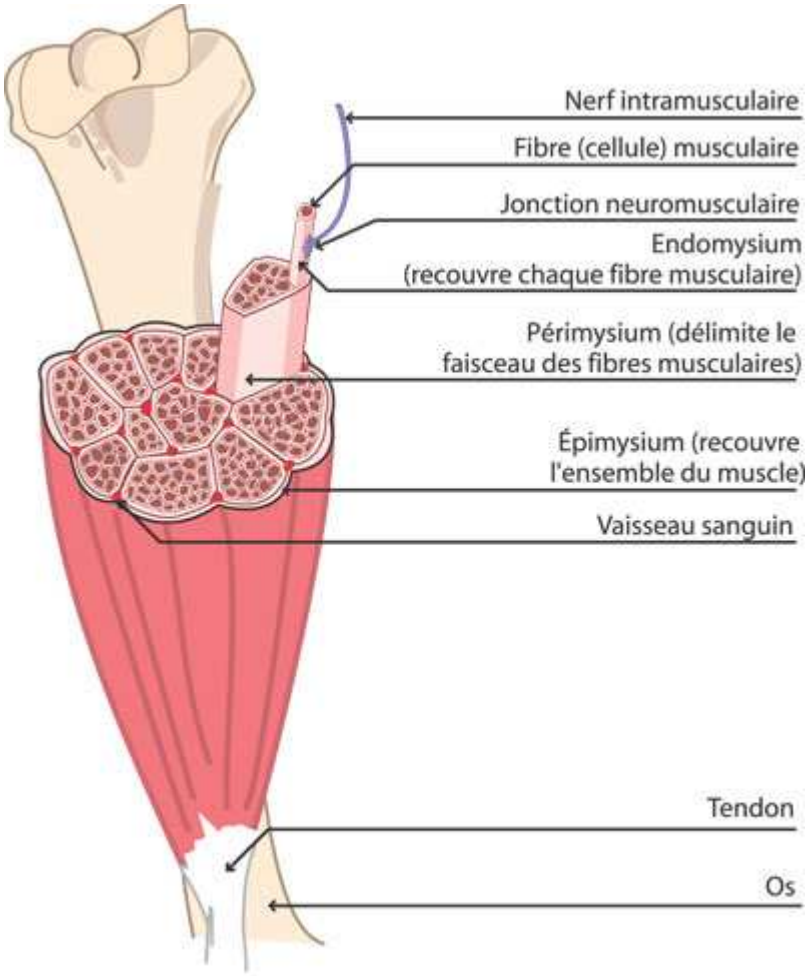


Figure 1. **Anatomie du muscle strié squelettique**.

Après avoir traversé l'épimysium, les vaisseaux sanguins (artérioles, veinules) qui assurent la vascularisation du muscle, donnent naissance à un fin réseau de capillaires qui gagne le périmysium, puis l'endomysium pour vasculariser chaque fibre musculaire. Les prolongements des nerfs gagnent également le périmysium. Ils se terminent en arborisation dont les ramifications se terminent dans la jonction neuromusculaire pour innerver les différentes fibres musculaires. (*http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le_muscle_squelettique_0306.pdf*)

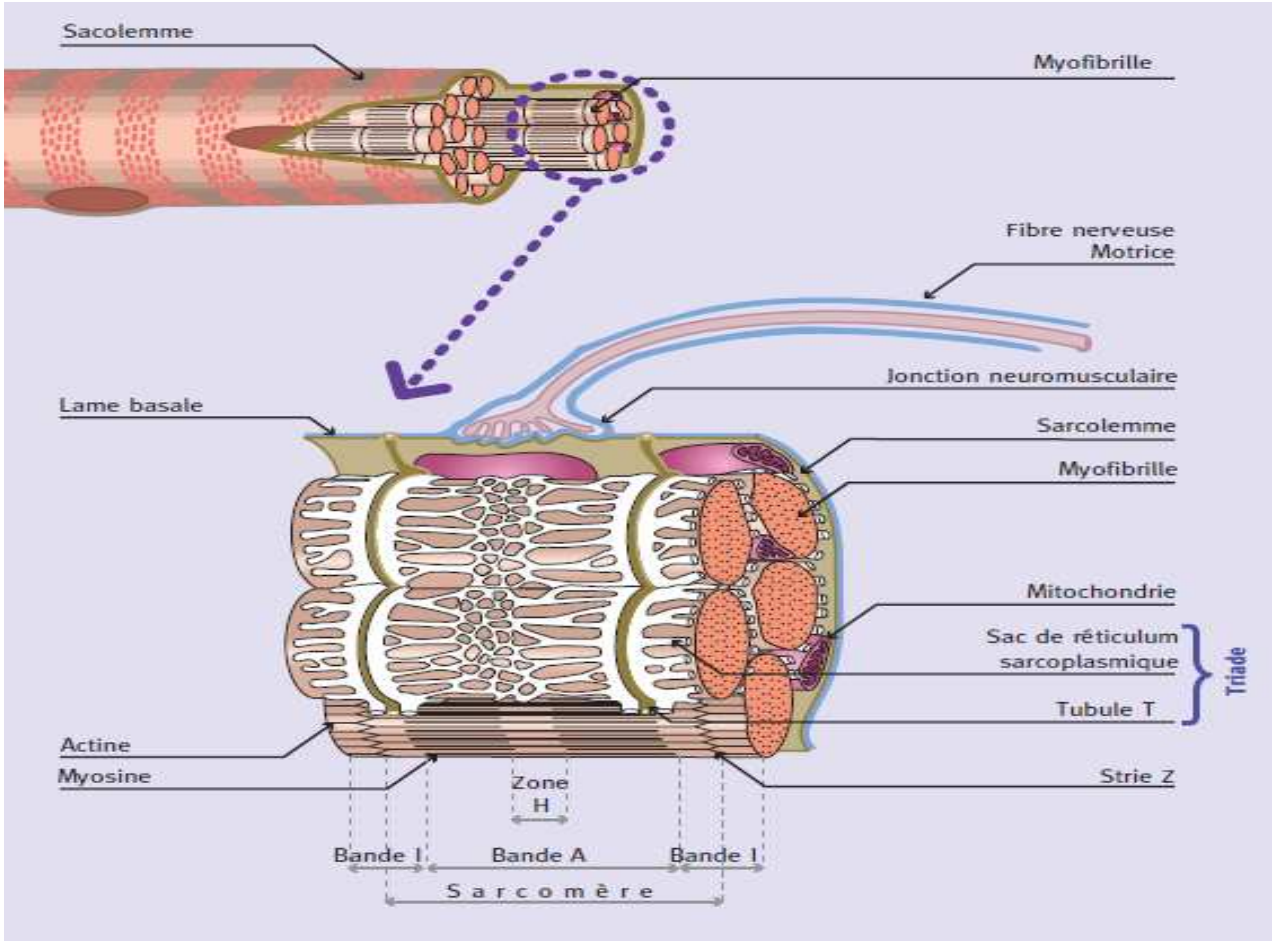


Figure 2. **De la fibre musculaire au myofilament.**

De nombreuses myofibrilles occupent l'intérieur des fibres musculaires et en constituent les éléments contractiles. Les sarcomères se caractérisent par l'association en une trame hexagonale, de filaments protéiques fins (actine) et épais (myosine). C'est le glissement des filaments les uns sur les autres qui réalise la contraction des myofibrilles.

(*http://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/le_muscle_squelettique_0306.pdf*).

Figure 3. Classification des myopathies inflammatoires approuvé par l'ENMC workshop.

(*Hoogendijk J.E et al, 2004)*

Inclusion body myositis as per Griggs et al. (Ann Neurol 1995;38:705–13)	
Polymyositis	
Definite polymyositis	1. All clinical criteria with the exception of rash 2. Elevated serum CK 3. Muscle biopsy criteria include *a*, and exclude *c*, *d*, *h*, *i*
Probable polymyositis	1. All clinical criteria with the exception of rash 2. Elevated serum CK 3. Other laboratory criteria (1 of 3) 4. Muscle biopsy criteria include *b*, and exclude *c*, *d*, *g*, *h*, *i*
Dermatomyositis	
Definite dermatomyositis	1. All clinical criteria 2. Muscle biopsy criteria include c
Probable dermatomyositis	1. All clinical criteria 2. Muscle biopsy criteria include *d* or *e*, or elevated serum CK, or other laboratory criteria (1 of 3)
Amyopathic dermatomyositis	1. Rash typical of DM: heliotrope, periorbital oedema, Gottron's papules/sign, V-sign, shawl sign, holster sign 2. Skin biopsy demonstrates a reduced capillary density, deposition of MAC on small blood-vessels along the dermal–epidermal junction, and variable kerotinocyte decoration for MAC 3. No objective weakness 4. Normal serum CK 5. Normal EMG 6. Muscle biopsy, if done, does not reveal features compatible with definite or probable DM

Possible dermatomyositis sine dermatitis	
	1. All clinical criteria with the exception of rash 2. Elevated serum CK 3. Other laboratory criteria (1 of 3) 4. Muscle biopsy criteria include *c* or *d*
Non-specific myositis	
	1. All clinical criteria with the exception of rash 2. Elevated serum CK 3. Other laboratory criteria (1 of 3) 4. Muscle biopsy criteria include *e* or *f*, and exclude all others
Immune-mediated necrotizing myopathy	
	1. All clinical criteria with the exception of rash 2. Elevated serum CK 3. Other laboratory criteria (1 of 3) 4. Muscle biopsy criteria include *g*, and exclude all others

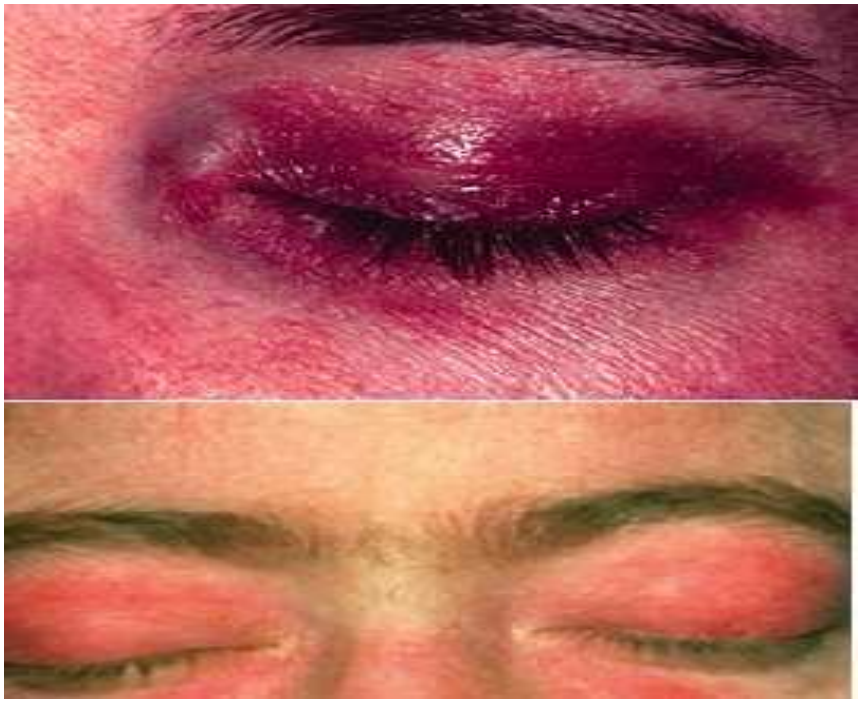


Figure 4. Erythème lilacé des paupières.

(*http://www.fumed1.com/t9765-resolucollagenoses*)

Figure 5. Erythème douloureux de la scissure des ongles. (*http://internalmedicine.pagesperso-orange.fr/derm.htm*)

Figure 6. Erythème en bande du dos des mains et des doigts.

Il prédomine sur les articulations métacarpophalangiennes (MCP) et inter-phalangiennes proximales (IPP) en respectant les phalanges.(*http://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml*)

Figure 7. Papules de Gottron.

(*http://internalmedicine.pagesperso-orange.fr/derm.htm*)

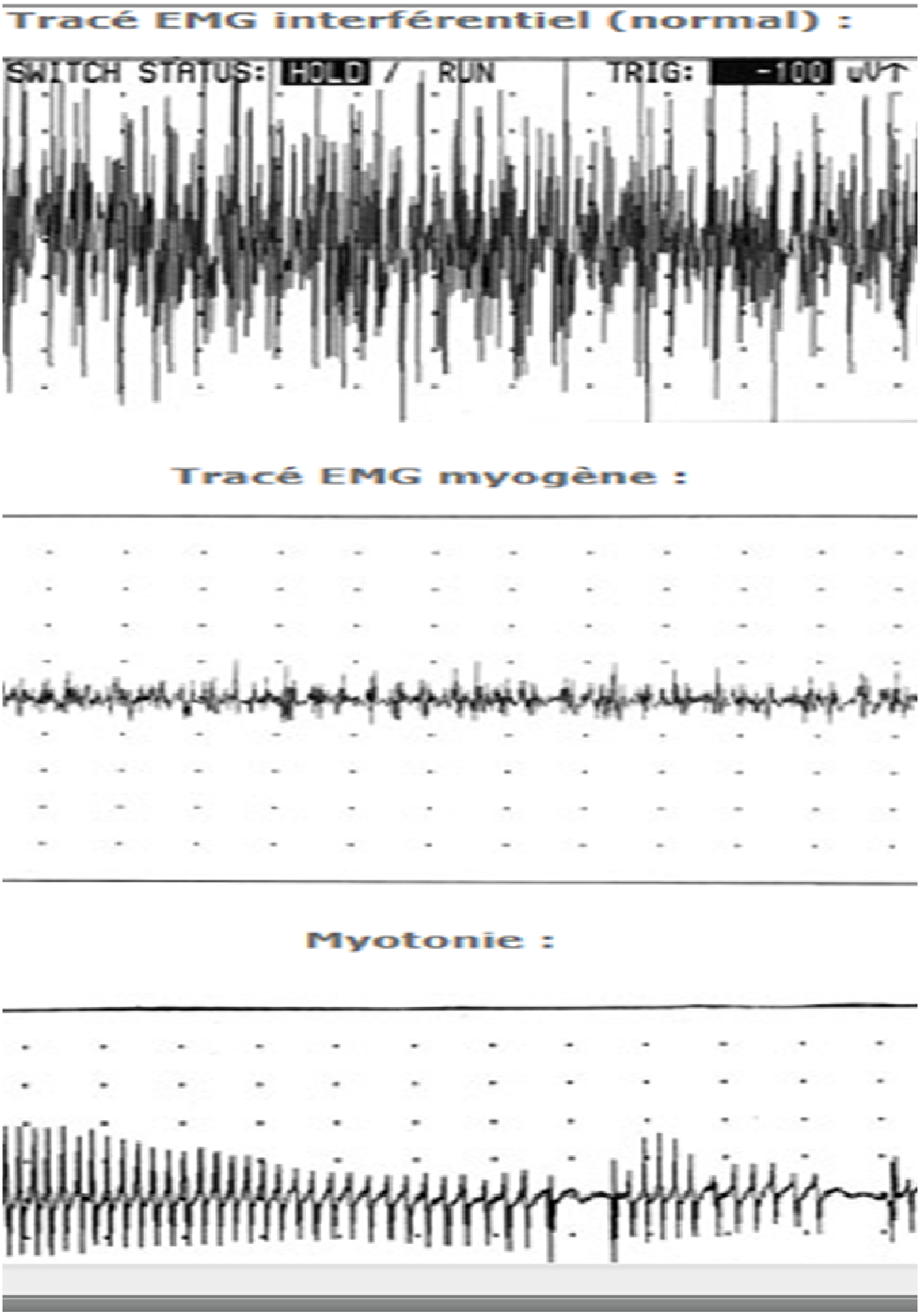


Figure 8. Syndrome myogène à l'EMG au cours des myopathies inflammatoires.

(http://www.cen-neurologie.fr/1er-cycle/propedeutique/analytique/myogene/index.phtml)

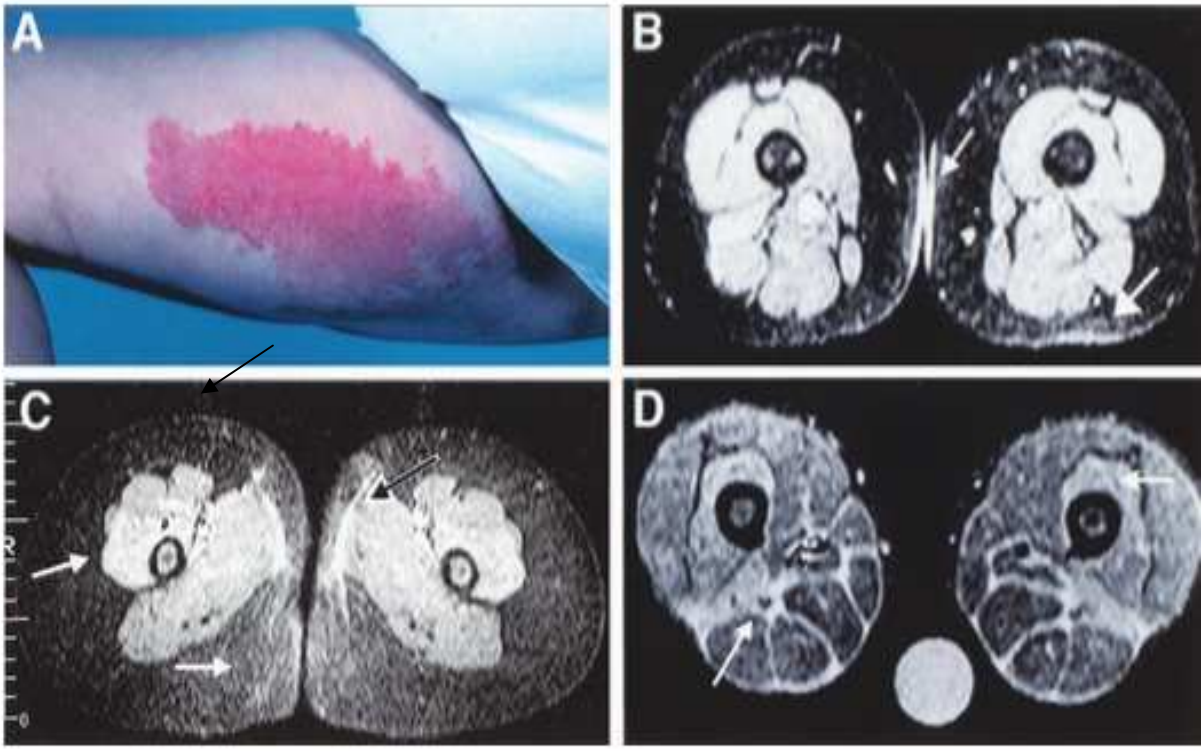


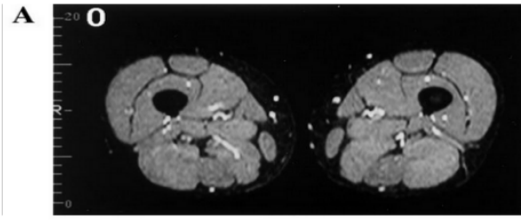
Figure 9. Anomalies cutanées et en IRM musculaire dans la DM juvénile en séquence STIR.
(Kimball AB et al, 2000)

A) érythème cutané de la cuisse sur sa partie médiane, bilatéral, chez une fillette de 9 ans.

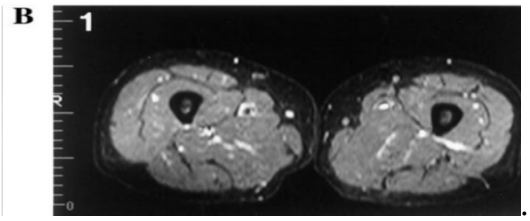
B) IRM musculaire (STIR) de la même patiente, montrant un œdème sous cutané dans le territoire pathologique de la cuisse dans sa partie médiale. Un œdème sous cutané est aussi présent dans la région postérieure de la cuisse gauche.

C) Œdème sous cutané dans la région postéro-médiale et antéro-médiale de la cuisse, avec un œdème du muscle vaste latéral et du fascia chez une autre fillette de 9 ans.

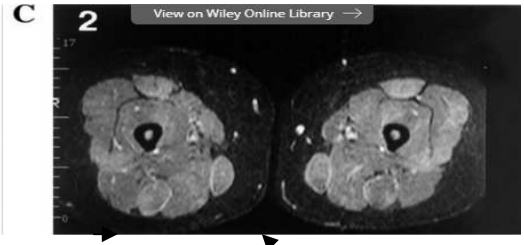
D) Œdème du muscle vaste latéral et intermédiaire chez un garçon âgé de 10 ans.



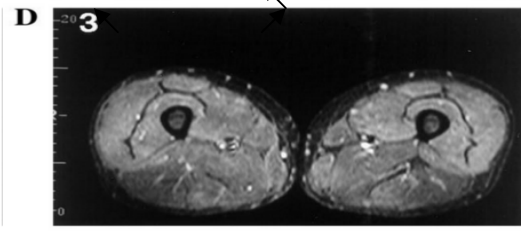
A. **Score 0** : intensité de signal musculaire normal.



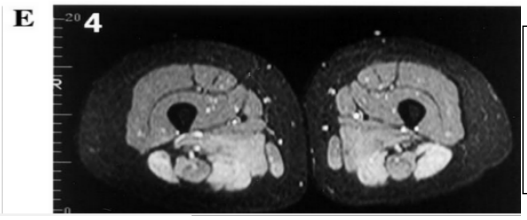
B. **Score 1** : hypersignal d'intensité modérée, présente dans les muscles vaste latéral et intermédiaire droit.



C. **Score 2** : hypersignal d'intensité modérée, présente aux niveaux des deux muscles droits fémoraux et des muscles vastes latéraux. Œdème du fascia du muscle gracilis et semi-tendineux.



D. **Score 3** : hypersignal d'intensité modérément sévère diffuse, au niveau du muscle vaste latéral, intermédiaire et médian, ainsi que du muscle gracilis et des grands adducteurs.



E. **Score 4** : hypersignal d'intensité sévère et homogène anormal, sur le biceps fémoral, le muscle semi-membraneux et les muscles grands adducteurs.

Figure 10. Echelle de graduation des différentes intensités de signaux d'inflammation musculaire en IRM séquence STIR, allant de 1 à 4 en fonction de la sévérité de l'atteinte.*(Maillard SM et al, 2004)*

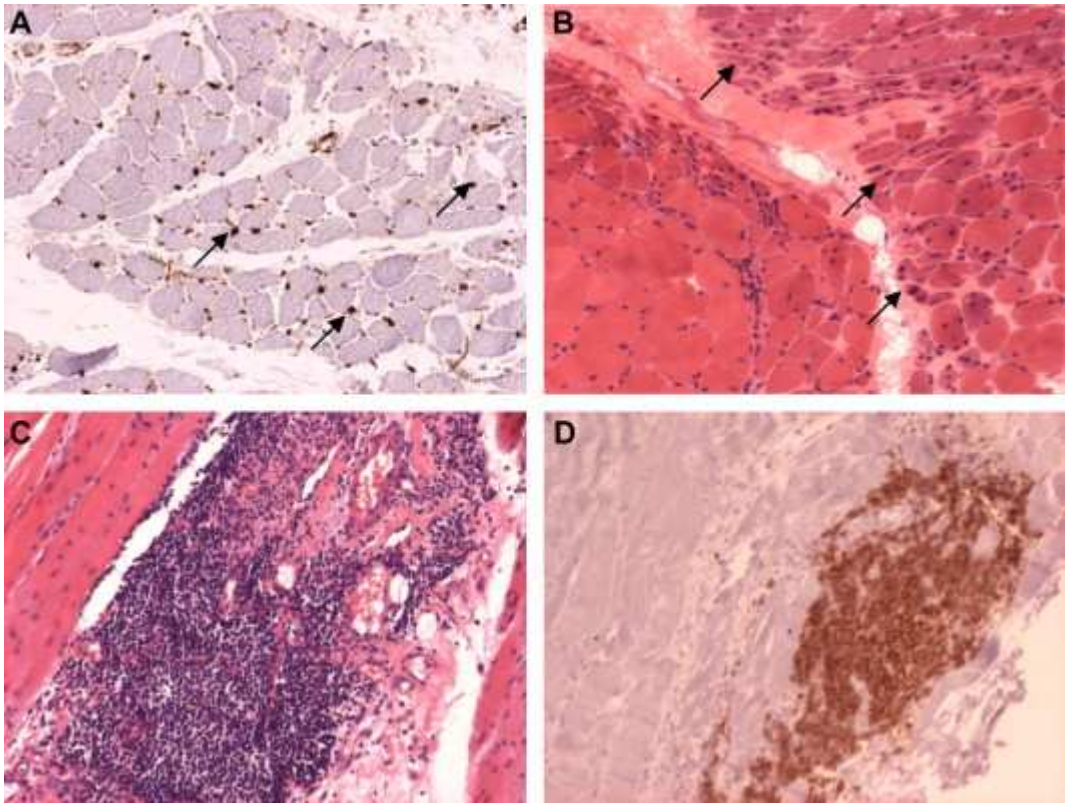


Figure 11. Lésions anatomopathologiques typiques de la dermatomyosite :
dépôts de complément dans les capillaires musculaires (immunohistochimie avec un Anticorps anti-C5b-9, flèches, A), atrophie périfasciculaire due à l'ischémie (hématoxyline-éosine, flèches, B), infarctus musculaire avec infiltrat inflammatoire périvasculaire (C), riche en lymphocytes B (immunohistochimie avec un Ac anti-CD20, D).
(Benveniste O, 2007)

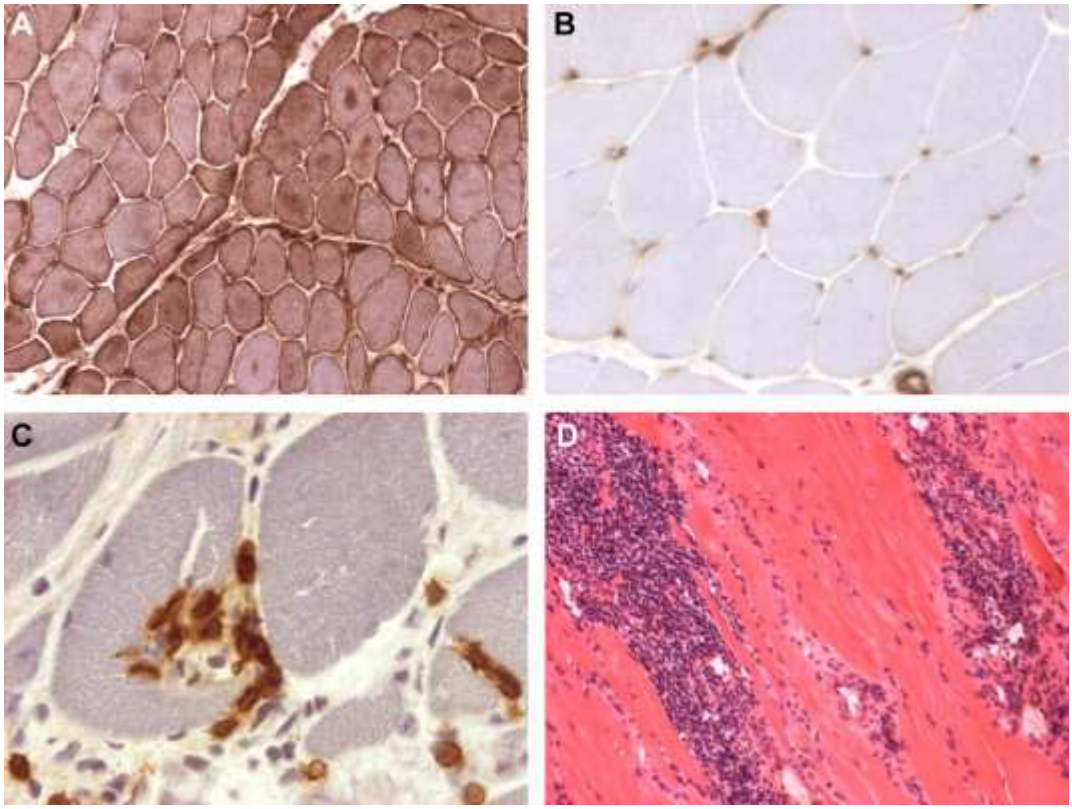


Figure 12. Lésions anatomopathologiques typiques de la polymyosite :
Expression intense et diffuse de l'HLA de classe I, même en zone non lésée (immunohistochimie avec un Ac anti-HLA-I, A), immunohistochimie identique chez un sujet sain (absence de marquage des fibres et marquage attendu des capillaires) (B), fibre partiellement envahie par des lymphocytes T CD8+ (immunohistochimie avec un Ac anti-CD8, C), et infiltrat inflammatoire endomysial (hématoxyline-éosine, D).
(Benveniste O, 2007)

Figure 13. Atteintes musculaires et amyotrophiques typiques de la myosite à inclusions : atteinte proximale avec amyotrophie des deltoïdes, des biceps (A), et des quadriceps (B), et atteinte distale avec amyotrophie majeure des longs fléchisseurs des doigts, rendant impossible la flexion des doigts (A).

(Traité des maladies et syndromes systémiques de Loïc Guillevin, Olivier Meyer et Jean Sibilia, aux édition Médecine-Sciences Flammarion, 5em édition)

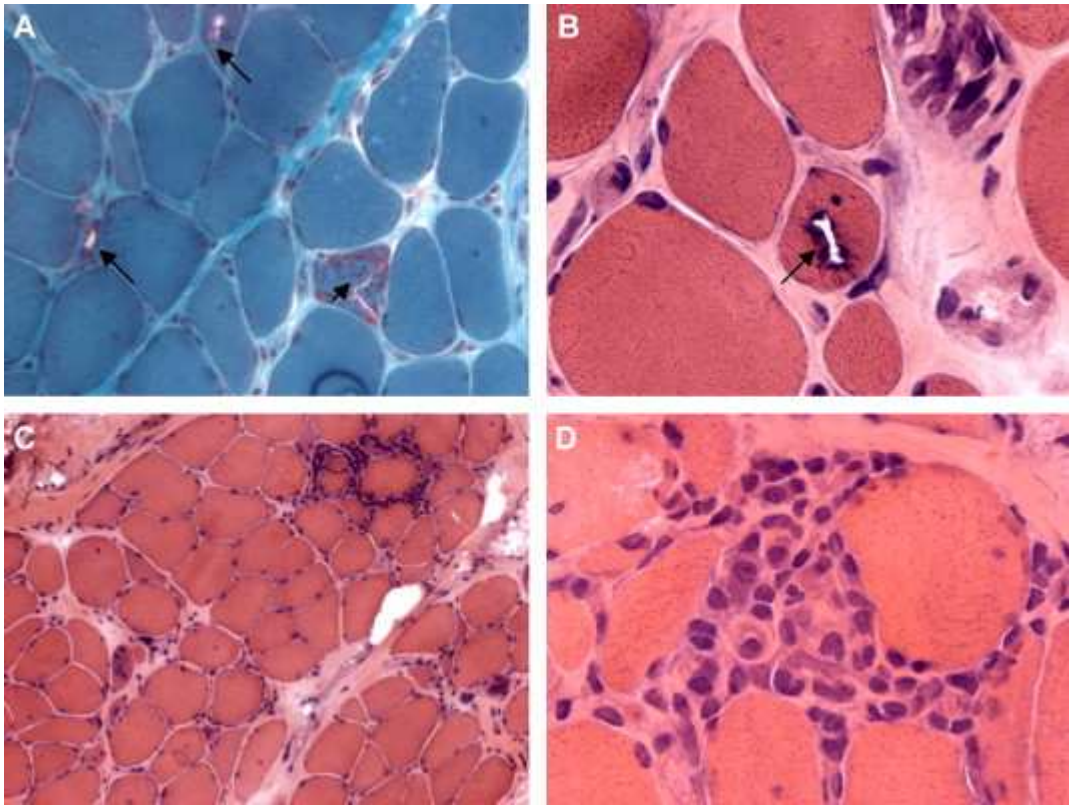


Figure 14. Lésions anatomopathologiques typiques de la myosite à inclusions :
Vacuoles bordées (trichrome Gomori A, hématoxyline-éosine B, flèches), fibre rouge déchiquetée (pointe de flèche, A), infiltrat inflammatoire endomysial (hématoxyline-éosine, C, D) avec une fibre partiellement envahie (D).
(Benveniste O, 2007)

Figure 15. Syndrome de Raynaud.

(*http://www.medical-actu.com/cours/dermatologie/phenomene-de-raynaud/)*

F**igure 16. Mains de mécaniciens ou « Mechanic's hands ».***(Guerne PA et al; Myosites : Données actuelles sur la classification le diagnostic et le traitement. Rev Med Suisse, 2008 ; 4 :718-727.)*

Figure 17. Health Assessement Questionnaire.

(http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/161-polyarthrite-rhumatoide/1684-haq)

« Sans aucune difficulté / Avec quelque difficulté / Avec bcp de difficulté / Incapable »

Habillement soins corporels : Etes-vous capable de :

- Vous habiller y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?
- Vous laver les cheveux ?

Se lever : Etes-vous capable de :

- Vous lever d'une chaise - Vous mettre au lit et vous lever du lit

Les repas : Etes-vous capable de :

- Couper votre viande - Porter à votre bouche 1 tasse / 1 verre bien plein ?
- Ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?

La marche : Etes-vous capable de :

- Marcher en terrain plat à l'extérieur ? - Monter 5 marches ?

Hygiène: Etes-vous capable de :

- vous laver et vous sécher entièrement - prendre un bain ?
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?

Attraper: Etes-vous capable de :

-Prendre 1 objet de 2.5 kg situé au-dessus de votre tête?

-Vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?

Préhension : Etes-vous capable de :

- Ouvrir une porte de voiture ? - Dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?
- Ouvrir et fermer un robinet ?

Autres activités: Etes-vous capable de :

- Faire vos courses ? - Monter et descendre de voiture ?
- Faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.

Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :

Canne, Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair chausse-pied à long manche..), Déambulateur, Ustensiles spécialement adaptés, Béquilles, Chaise spécialement adaptée, fauteuil roulant, Autres préciser……

Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :

S'habiller et se préparer, Manger, Se lever, Marcher

Veuillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :

Siège de WC surélevé, Poignée ou barre de baignoire, Siège de baignoire, Instrument à long manche pour attraper les objets, Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts), Instrument à long manche, Autres préciser……

Veuillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :

Hygiène, Saisir et ouvrir des objets, Atteindre et attraper, Courses et tâches ménagères.

Figure 18. The Short Form 36 Health Survey.

(*http://www.cofemer.fr/article.php?id_article=355)*

Medical Outcome Study Short Form-36 (MOS SF-36)

- Ces items peuvent être regroupés en trois catégories :

Le statut fonctionnel

Il comprend 10 items sur l'activité physique (PF), 2 items sur la vie et relations avec les autres (SF), 4 items sur les limitations dues à l'état physique (RP) et 3 items sur les limitations dues à l'état psychique (RE).

Le bien-être

Il comprend 5 items sur l'évaluation de la santé psychique (MH), 4 items sur l'énergie et la vitalité (VT) et 2 items sur les douleurs physiques (BP).

L'évaluation globale de la santé

Elle est fondée sur 5 items de perception globale de l'état de santé (GH) et un item servant à décrire les modifications de l'état de santé au cours de l'année écoulée (HT).

Figure 19. Echelle modifiée de Rankin.

(http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Evaluation%20clinique%20et%20fonctionnelle%20d'un%20handicap%20moteur/index.phtml)

0	Pas de symptômes
1	Pas d'incapacité Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle, mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès

Figure 20. Cotation du bilan musculaire manuel selon l'échelle modifiée du *Medical Research Council.*

(http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24850/ch05.html)

Cotation du bilan	Description	Cote du test
0	Aucun mouvement	0
1	Trace de mouvement	1
2	Sans gravité	2
3-	Contre gravité, amplitude articulaire restreinte	3
3	Contre gravité, amplitude articulaire complète	4
3+	Résistance minimale transitoire	5
4-	Même que 4, mais moins fort	6
4	Résistance moyenne	7
4+	Même que 4, mais plus fort	8
5-	Faiblesse à peine détectable	9
5	Force normale	10

Figure 21. Fauteuil de mesure isométrique, utilisé au centre de rééducation des trois Vallées à Corbie.

Tableau 1. Cinétique du taux sérique des CPK à un mois (=M1), M3, M6 ; 1an, 5 ans, 10 ans après l'instauration d'un traitement et retentissement de l'atteinte musculaire sur la qualité de vie évaluée à 1 mois, 3 mois, 6 mois, un an après le début du traitement.

CK initiaux UI/L (N<239)	M+1	M+3	M+6	M+12	5ans	10ans	clinique à M1	clinique à M3	clinique à M6	clinique à 1 an
2732	1554	2839	5000	2385			asymptomatique	n' plus aucune douleur/CPK juin= 4000	aucun déficit	asymptomatique/ doureurs
8674	N	N	N	N	N		nettement améliorée	amélioré++	asymptomatique	asymptomatique
1851	1697	N	N	N	243		asymptomatique	asympto	asymptomatique	qq myalgie/cpkN
16000	6220	2489	1338	4048			amlioration modérée	stable	MS mieux/MI encore déficitaire	persistance déficit musuc MI
N		N								
N	N	N	N	N	N		amélioré			
648	N	N	N	N			peu améliorée	faiblesse musculaire gene+asthénie	nettement améliorée assis-debout ok	asymptomatique
N	N	N	N	N			amélioration significative	asymptomatique	asymptomatique	
390	N	N	N	N	N	N	amélioration	N	N	N
1440	600	187 (N<143)	N	258 (N<143)	700		peu ameliorée	améliorée	améliroé	
2954	N	N	N	298(N<170)			reprise activités habituelles	macrhe	asymptomatique	asymptomatique
N	N	N	N	N	N		inefficace	faiblesse musculaire	faiblesse encore	recidive faiblesse cuisses CK =N , EMG=pas att myogène
498										
3724	N	N	207 (N<167)	461			améliorée	asymptomatique	asymptomatique 2km marche sans pb	asymptomatique
740	490	355	891	688		484	amélioré			
N							amélioré		asympto	asympto
124					N					
N							amélioration spectaculaire			
8210	N	N	N	300	normaux		amélioration	asymptomatique	asympto	asympto
341	N	N					amélioration	asymptomatique		
N	N	N					peu d'amélioration	va bcp mieux	tjs lesions cutanées invalidantes	va bcp mieux
1500						N				
500	N	N	N	N			peu d'amélioration	peu efficace	début amélioration	amelioration
N	N							disparition des lesions cuta		asymptomatique
							amélioration spectaculaire	stable		
N	N	N	N	N						
477	N	N					amelioration modérée	satble	pas d'amélioration	pas améliorée
2700	N				NORMAUX		amélioration modérée	parfait		
2511	N	N	262	258			asymptomatique			
602	N	N	277	1000			pas d'amélioration		amélioration sur le plan musculaire	rechute
11388	4674	N	N	N			pas d'amélioration	stable	stable	asymptomatique
N										
1431	N	N	N				testing N	N	asympatomatique muscul/mieux pulmonaire	
N	N	N	N	N	N		pas d'amélioration	stable	reapparition la toux	n'a pas tout recuperée/faiblesse muscul
12859	1379									
632	N									
N				N			amélioration modérée			
873	289		483	N			amelioration		amélioration partielle avec novatrex	asymptomatique
1845										
603	275						amélioration spéctaculaire		super	super
N	N						amélioration		va bien	
2361	N	N		N			amélioration importante	va tres bien	qq myalgies à l'arret des cs --> repris .ck no	asymptomatique
348	N	N		270			amélioration modérée		peristance difficultes à la marche (polynev	ne peut pas monter les escaliers
254	193	388	239	N			amélioration spéctaculaire	tjs aussi bien	asymptomatique	
	4115	N		N						
1344	N	N	N				amélioration modérée	stable	encore fauteuil roulant pour se déplacer	reprise de la marche / kine 2/ sem
695	N	N								
3606	N	N	N	N	N		amélioration importante	rechute	transformée	asymptomatique
3493	1405	N	N	N			amélioration modérée	amélioration nette	rechute	améliorée
8096	3000	584	N	464			pas d'amélioration	amélioration	persitance d'une defictit 4/5em	persitance d'un deficit moteur--> ajt mTX
N	?						amélioration modérée	marche avec canne mais amplitude ok		
N										
363				317			amélioration modérée	stable	degradait	stable
11866	3000						amélioration importante	stable		

Figure 22. Signalisation et activation des lymphocytes B.

(http://titan.medhyg.ch/mh/formation/art/33067.html)

BAFF et APRIL sont des protéines membranaires qui, après clivage par une protéase «furin», sont larguées dans l'espace extracellulaire. Les multimères se fixent aux récepteurs respectifs et activent le lymphocyte B à proliférer et à produire des anticorps. Le CD40L est exprimé sur le lymphocyte T. CD19 et CD20 sont deux antigènes qui sont exprimés par les lymphocytes B matures et servent comme cible pour une biothérapie.

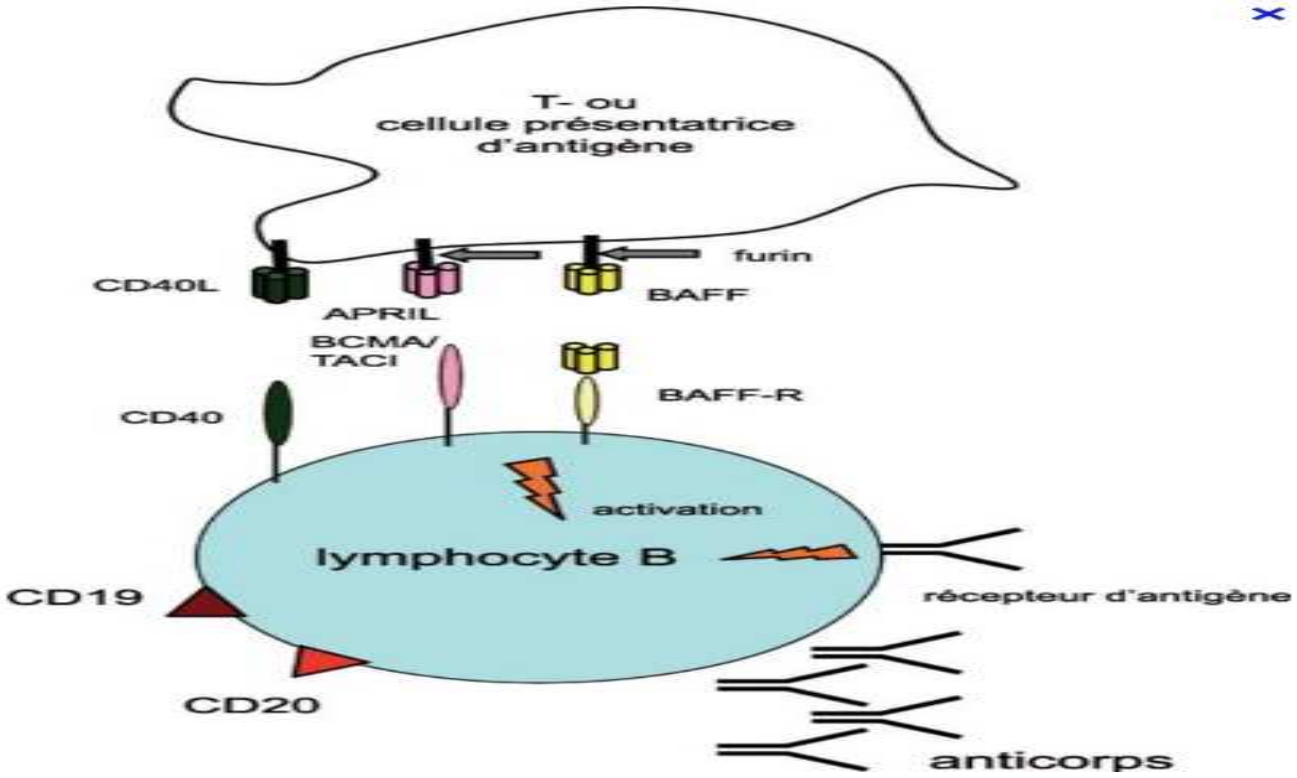


Figure 23. Les différentes stratégies thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires.

DM PM OM

CORTICOTHERAPIE :

FORMES SEVERES

OU

TROUBLES DE LA DEGLUTITION

OU

PNP INTERSTITIELLE DIFFUSE (PID)

BOLUS DE METHYLPREDNISOLONE 500mg/J (3j)

+ IG IV

PUIS RELAIS PER OS PREDNISONE 1MG/K/J PDT 4 SEMAINES AVEC

+ METHOTREXATE OU AZATIOPRINE (préférer ENDOXAN si PID)

AVEC DECROISSANCE PROGRESSIVE DES CORTICOIDES

FORMES NON SEVERES

PREDNISONE 1MG/K/J ,4sem

+ METHORTREXATE OU AZATIOPRINE

DECROISSANCE DES CORTICOIDES

CORTICOIDES

SI ECHEC

SWICHER METHOTREXATE PAR AZATHIOPRINE OU INVERSEMENT

SI ECHEC

SI ECHEC

RELAYER L'IMMUNOSUPPRESSEUR PAR CICLOSPORINE A (pas d'échanges plasmatiques)

SI ECHEC

SI ECHEC

RITUXIMAB + CORTICOTHERAPIE OU IMMUNOSUPPRESSEUR TYPE METHOTREXATE OU AZATIOPRINE

(pas d'anti-TNF-alpha)

MNAI	SAS	MI
CORTICOIDES + RITUXIMAB	CORTICOTHERAPIE + METHOTREXATE	IG IV MENSUELLES + KINESITHERAPIE. (pas de corticothérapie, ni de rituximab, ni d'azatioprine.)

Si échec

TACROLIMUS :
0,06-0,2 mg/K/J

XII) ABSTARCT

OBJECTIVE: Evaluate inflammatory myopathies of adults through their diagnostic and follow-up at the University Hospital of Amiens during the last decade.

METHODS: We performed a retrospective, single-center, descriptive study at the University Hospital of Amiens between 2004 and 2014. The cohort was issue from the electronic medical records of the Hospital, matching the definitions of inflammatory myopathies as defined by the 119th workshop of the Neuromuscular in 2003, the 2005 Troyanov classification and that of Grigg's in 1995. Data collection was focused on the clinical, para-clinical, histo-immunological characteristics and changes under treatment.

RESULTS: 59 cases of inflammatory myopathies have been identified of which 18 cases of dermatomyositis (DM), 17 cases of polymyositis (PM), 3 cases of autoimmune mediated necrotizing myophaty (MNAI), 8 cases of anti-synthetase syndrome (SAS), 12 cases of overlap-myositis (OM) and one case of inclusion body myositis (IM). 41 women and 18 men were followed for an average period of 5 years. The mean age at diagnosis was 56 years. In each subgroup over 50% of patients had a symmetrical proximal muscle weakness; The Respiratory disease has preferentially affected the SAS (75%). The skin lesions evocative of DM did not affect only the DM subgroup: 12% PM, 33% MNAI, 38% of SAS, 67% OM. 69% experienced rhabdomyolysis upon diagnosis. 14% developed cancer all myopathy included, and a fourth of the cohort died during follow-up (25%), mainly from infectious causes (29%). The survival rate at years five was of 0% and 100% in all entities. 13% of diagnostic discrepancies were found between the histological finding of muscle biopsy and the definitive diagnosis. In 19% of cases, despite an evocative clinical picture suggestive, biopsies blades were considered normal. Myositis-specific autoantibodies were negative in the majority of cases (> 50%) for all entities. Because of the retrospective nature of our work, we have not been able to use data about evolutions under treatment.

CONCLUSION: properly diagnose an inflammatory myopathy remains a complex exercise. Clinical, para-clinical and histological caracteristics, when available, allow the clinician to classify the patient in an inflammatory myopathy category. These classifications have much evolved. New

immunological tools, the specific autoantibodies of myositis have drastically moved these nosological frameworks. New distinct entities appeared and the term polymyositis will disappear. Henceforth we differentiate dermatomyositis, inclusion body myositis, autoimmune mediated necrotizing myophaty (MNAI), overlap myositis, or anti-synthetase syndrome. Our study pointed out some difficulties in the diagnosis and comprehensive care of these inflammatory myopathies. The immuno-histological tools would need to be upgraded to facilitate the diagnostic process and minimize misclassification. Consequences in terms of therapy may be harmful for these patients. Finally, the drug therapy varies from myopathy to another. Corticosteroids associated with immunosuppressive remain the cornerstone for most inflammatory myopathies except for the inclusion body myositis and MNAI. The maintenance of muscle physiotherapy should be initiated early and continued long-term, for a comprehensive and optimal care.

KEYWORDS : idiopathic inflammatory myopathies ; polymyositis ; dermatomyositis ; autoimmune mediated necrotizing myophaty; inclusion body myositis; classification; auto-antibody; treatement

RESUME DE THESE

BUT : Faire l'état des lieux des myopathies inflammatoires de l'adulte à travers leur prise en charge diagnostique et évolutive au centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens ces dix dernières années.

MATERIEL ET METHODE : Nous avons réalisé une étude rétrospective, mono centrique, descriptive au CHU d'AMIENS entre 2004 et 2014. La cohorte a été sélectionnée à partir des dossiers médicaux informatisés du CHU, répondant aux définitions des myopathies inflammatoires selon la classification du 119èm Neuromuscular Centre workshop de 2003, la classification de Troyanov de 2005 et celle de Grigg's de 1995. Le recueil des données s'est porté sur les caractéristiques cliniques, paracliniques, histo-immunologiques et sur l'évolution sous traitement.

RESULTATS : 59 cas de myopathies inflammatoires ont été recensés dont 18 cas de dermatomyosite (DM), 17 cas de polymyosite (PM), 3 cas de myosite nécrosante à médiation auto-immune (MNAI), 8 cas de syndrome des anti-synthétases (SAS), 12 cas d'overlap myositis (OM) et un seul cas de myosite à inclusions (MI). 41 femmes et 18 hommes ont été suivis sur une durée moyenne de 5,8 ans. L'âge moyen au diagnostic était de 56 ans. Dans chaque sous-groupe plus de 50% des patients ont présenté un déficit moteur proximal symétrique. L'atteinte respiratoire a touché préférentiellement les SAS (75%). L'atteinte cutanée évocatrice de DM n'a pas touché uniquement le sous-groupe de DM : 12% de PM, 33% de MNAI, 38% de SAS, 67% d'OM. 69% ont présenté une rhabdomyolyse au diagnostic. 14% ont développé un cancer, toute myopathie confondue, et ¼ de la cohorte est décédé au cours du suivi (25%), principalement de causes infectieuses (29%). Les taux de survie constatés à 5 ans allaient de 0% à 100%, toutes entités confondues. 13% de discordances diagnostiques ont été mises en évidence entre la conclusion histologique de la biopsie musculaire et le diagnostic définitif. Dans 19% des cas, malgré un tableau clinique évocateur, les lames de biopsie ont été considérées comme normales. Les auto-anticorps spécifiques des myosites se sont révélés négatifs dans la majorité des cas (>50%), toutes entités confondues. Du fait du caractère rétrospectif de notre travail, nous n'avons pas pu exploiter les données concernant l'évolution sous traitement.

CONCLUSION : diagnostiquer correctement une myopathie inflammatoire reste un exercice complexe. Lorsqu'elles sont présentes, les caractéristiques cliniques, paracliniques et histologiques permettent au clinicien de classer le malade dans une catégorie de myopathie inflammatoire. Ces classifications ont beaucoup évolué. De nouveaux outils immunologiques, les auto-anticorps spécifiques des myosites ont bouleversé ces cadres nosologiques. De nouvelles entités bien distinctes ont fait leur apparition et le terme de polymyosite est appelé à disparaître. Dorénavant on différenciera la dermatomyosite, de la myosite à inclusion, de la myopathie nécrosante à médiation auto-immune (MNAI), de la myosite de chevauchement, ou du syndrome des anti-synthétases. Notre étude a souligné différentes difficultés dans la prise en charge diagnostique et globale de ces myopathies inflammatoires. Les outils immuno-histologiques nécessiteraient d'être réadaptés pour faciliter la démarche diagnostique et limiter les erreurs de classification ; Les conséquences en terme de thérapeutique pouvant être préjudiciables pour les malades. Enfin, la prise en charge médicamenteuse est variable d'une myopathie à l'autre. Les corticoïdes associés aux immunosuppresseurs restent la pierre angulaire pour la plupart des myopathies inflammatoires à l'exception de la myosite à inclusion et de la MNAI. La

kinésithérapie d’entretien musculaire doit être initiée précocement et poursuivie au long cours, pour une prise en charge globale et optimale.

MOTS CLES: myopathies inflammatoires; polymyosites; dermatomyosites ; myopathies nécrosantes auto-immunes ; myosites à inclusions ; classifications ; auto-anticorps ; traitement