



HAL
open science

Relecture des biopsies musculaires de médecine interne suspectes de myosite inflammatoire

Hortense Chassepot

► **To cite this version:**

Hortense Chassepot. Relecture des biopsies musculaires de médecine interne suspectes de myosite inflammatoire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03279116

HAL Id: dumas-03279116

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03279116>

Submitted on 6 Jul 2021

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.

Université Picardie Jules Vernes - UPJV
Faculté de Médecine d'Amiens
Année 2021
Thèse N° 2021-42



Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine
Spécialité : Médecine Interne et Immunologie Clinique

RELECTURE DES BIOPSIES MUSCULAIRES DE
MÉDECINE INTERNE SUSPECTES DE
MYOSITE INFLAMMATOIRE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 21 mai 2021 à 18h
Salle des Thèses
Par **Hortense CHASSEPOT**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Juges : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE
Madame le Professeur Catherine LOK
Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

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)

Cher Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider et de juger ce travail.

Merci pour votre humanité, votre enseignement dans le service tant en médecine que sur

l'Histoire de la médecine, et sur l'importance d'avoir un sens critique.

J'espère que ce travail d'anatomie pathologique sera à la hauteur de vos attentes.

Soyez assuré de l'honneur que vous me faites et de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Cher Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté que je réalise ce travail dans votre service, aidée de votre regard avisé et expérimenté de médecin anatomo-pathologiste spécialisé dans les pathologies neuromusculaires.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Dermatologie-Vénérologie)

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine

Chef du Service de Dermatologie

Chère Professeure,

*Merci pour l'intérêt que vous avez porté sur mon travail, signe de lien
et de complémentarité entre nos deux disciplines.*

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Réanimation, médecine d'urgence)

Assesseur 2ème cycle

Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation

Cher Professeur,

Le sujet de mon travail peut sembler loin de votre discipline, mais la problématique diagnostique nous est commune : merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

*Je garde un souvenir fort de mon semestre dans votre service,
rythmé par vos connaissances et votre humanité.*

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury.

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine interne

Cher Professeur,

Je suis profondément reconnaissante envers vous : pour votre disponibilité, vos conseils et votre accompagnement tout au long de ce travail. Votre sens médical sur tous les points, votre patience et votre humanité resteront également un exemple tout au long de ma pratique.

Veillez croire en l'expression de mes considérations respectueuses.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations	11
1. INTRODUCTION	13
1.1. Introduction générale	13
1.2. Rappel histo-physiopathologie du système musculo-squelettique	15
1.3. Les myosites inflammatoires.....	18
1.4. Sous-type nosologique des myosites inflammatoires: une avancée au fil du temps, mise en parallèle avec les anticorps spécifiques des myosites	20
1.5. La biopsie musculaire, en pratique	26
1.6. Intérêt des marquages immunologiques par le complément et les HLA	28
1.7. Hypothèse	34
2. OBJECTIFS.....	35
3. MATÉRIEL ET MÉTHODES	35
3.1. Population étudié	35
3.2. Recueil de données - méthodes.....	36
4. RESULTATS.....	43
5. DISCUSSION.....	67
5.1. Faisabilité technique et implantation au CHU d'Amiens	67
5.2. Intérêt des marquages.....	68
5.3. Validité externe de la série.....	68
5.4. Diagnostic différentiel	71
5.5. Evolution des diagnostics	72
5.6. Forces et faiblesses	73
6. CONCLUSION	75
7. ANNEXES	76
8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	79
Résumé	88

Liste des abréviations

AAM : Anticorps associés aux myosites
Ac : Anticorps
Ag : Antigène
ANCA : Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody
ASM : Auto anticorps spécifiques des myosites
CADM : Myosite amyopathique
CAM : Complexe d'attaque membranaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMH / MHC : Complexe majeur d'histocompatibilité
C(P)K ou CK-MB : Créatine kinase
DM : Dermatomyosite
DMC : Dystrophies musculaires congénitales
E(N)MG : Electroneuromyogramme
FM: Force motrice
IBM: Inclusion body myositis, Myosite à inclusions
IF : Immunofluorescence
Ig : Immunoglobuline
IHC : Immunohistochimie
IMAM : Myopathie inflammatoire avec macrophages abondants
HE : Hématéine-éosine
HLA : Human leucocyte antigen
HMGCR : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A reductase
MCA : Myosites associées aux cancers
MD : Myopathies distales
MII : Myosite inflammatoire idiopathique
MNAI : Myosite nécrosante auto-immune
OM : Overlaps myositis
PM : Polymyosite
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PNE : Polynucléaires éosinophiles
SAS : Syndrome des anti-synthétases

1. INTRODUCTION

1. Introduction générale concernant les myosites

Il convient tout d'abord de définir le terme de **myopathie**, mot qui émane du grec «myo» signifiant le muscle et «patho», la souffrance : cela regroupe donc toute affection des fibres musculaires, dont la cause peut être multiple : atteinte directe ou indirecte du système musculaire ; une **myosite** concerne quant à elle une inflammation du muscle strié squelettique (1).

Cette affection, bien que rare, est un motif récurrent de consultation en médecine interne.

Leur diagnostic est parfois complexe; il s'établit selon un faisceau d'arguments cliniques récoltés par le clinicien, s'inscrivant dans un contexte particulier, étoffé par des résultats pathologiques paracliniques (2,3) :

- ❖ antécédents de maladies familiales, pouvant orienter vers une maladie génétique ou épigénétique,
- ❖ antécédents médicaux personnels (maladie systémique déjà connue ?),
- ❖ mode de vie (tolérance à l'effort ? degré d'activité physique ?), exposition professionnelle à des produits ou rayonnements,
- ❖ résultats biologiques :
 - témoins d'inflammation: CRP, fibrinogène, VS, ...
 - témoins de souffrance tissulaire / rhabdomyolyse: créatinine kinase (CK), myoglobine, CKMB,
 - reflet de la masse musculaire notamment si carence: créatinine,
 - marqueurs ± après effort physique de l'activité métabolique musculaire : aldolase, lactate, pyruvate, acides aminés sanguins / urinaires, et dosages de ces derniers après épreuve d'effort (épreuve d'effort métabolique) ou test d'ischémie au brassard... pouvant refléter une maladie mitochondriale ou métabolique,
- ❖ marqueurs immunologiques sanguins / Ac: AAN, ANCA, avec récemment DOT-myosite comprenant : Ac anti-JO1, PL7, PL12, EJ, OJ, Mi-2, TIF1 γ , NXP2, SAE1/2, *SRP* et *MDA5*, Ro/SSA, anti-cD1A,... et réalisation dans les laboratoires spécialisés de la recherche d'Ac pour les MNAI (Ac anti-SRP, anti-HMGCoA réductase (HMGCR),...),
- ❖ imagerie morphologique (IRM, scanner, voire échographie),

- ❖ électro neuro-myogramme (ENMG ou EMG),
- ❖ et enfin anatomo-pathologique après réalisation d'une biopsie de muscle squelettique.

Parmi tous les types de myopathies, on retrouve plusieurs grandes familles étiologiques (4,5) :

- **Myopathies génétiques :**

- **Myopathies congénitales :** myopathies “à central cores” et “multiminicores”, à bâtonnets, par disproportion de fibres, myotubulaires, centronucléaires, à agrégats tubulaires, actinopathies, etc...
- **Myopathies myofibrillaires** (principalement autosomiques dominantes) **et à inclusions**
- **Dystrophies musculaires congénitales (DMC) et progressives :** DMC avec glycosylation anormale de l'alpha-dystroglycan, avec déficit primaire en laminine alpha2 (de type 1A), avec mutation des chaînes du collagène VI, avec mutation dans le gène de l'intégrine alpha7 (ITGA7), *syndrom rigid spine* avec mutation dans le gène de la sélénoprotéine N (SEPN1)
- **Dystrophies musculaires progressives :** dystrophinopathies, dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, dystrophies musculaires des ceintures (limb-girdle muscular dystrophy [LGMD]) autosomiques / récessives comprenant : les sarcoglycanopathies, calpaïnopathies, dysferlinopathies, calvéolinopathies, LGMD par mutation FKRK
- **Myopathies distales (MD) :** myopathie de Myoshi (MM), de type Udd (atteinte tibiale TMD), avec vacuoles bordées (Nonaka NM) et myopathies à inclusions héréditaires (IBM2), autosomique dominante (Laing MPD1), avec atteinte des cordes vocales (MPD2), à début adulte (MPD3), de Welander (WDM), avec pes cavus et aréflexie, avec mutation de la myotiline, de la nébuline, de la cavéoline 3, de la dynamine 2, de début tardif de type Markesbery-Griggs...
- **Autres myopathies héréditaires :** myopathie vacuolaire liée à l'X, maladie de Danon, canalopathies, dystrophie myotonique de Steinert, myopathie oculopharyngée, myopathie facio-scapulo-humérale...

- **Myopathies métaboliques :** glycogénoses, anomalies du métabolisme des lipides (lipidoses), myopathies à polyglucosans, cytopathies mitochondriales.

- **Myopathies endocriniennes :** secondaires à une anomalie du métabolisme calcique et de la vitamine D, en lien avec un hypercorticisme, une dysthyroïdie, un diabète, une acromégalie, une insuffisance hypophysaire.

- **Myosites infectieuses** : parasitoses le plus souvent (trichinose, cysticerose et toxoplasmose).
- **Myosites toxiques** (drogues, venin, plomb, alcool,...) ou **médicamenteuses** (statines, glucocorticoïdes, antimalariques, colchicine, antirétroviraux (Zidovudine),...)
- **Autres myopathies** : troubles de la transmission neuromusculaire (myasthénie), muscle neurogène,...
- **Myopathies inflammatoires et dysimmunitaires (MII)** : polymyosite (PM), dermatomyosite (DM), myosite à inclusion - sporadique (IBM), myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), myopathie inflammatoire avec macrophages abondants (IMAM), myofasciite à macrophages.

L'étude présentée ici portera sur celles-ci en particulier.

2. Rappel histo-physiologique du système musculo-squelettique

Le tissu musculaire est à l'origine du mouvement et de la force du corps humain via un phénomène de contraction musculaire, grâce à ses propriétés fonctionnelles spécifiques d'excitabilité, de contractilité et d'élasticité (6).

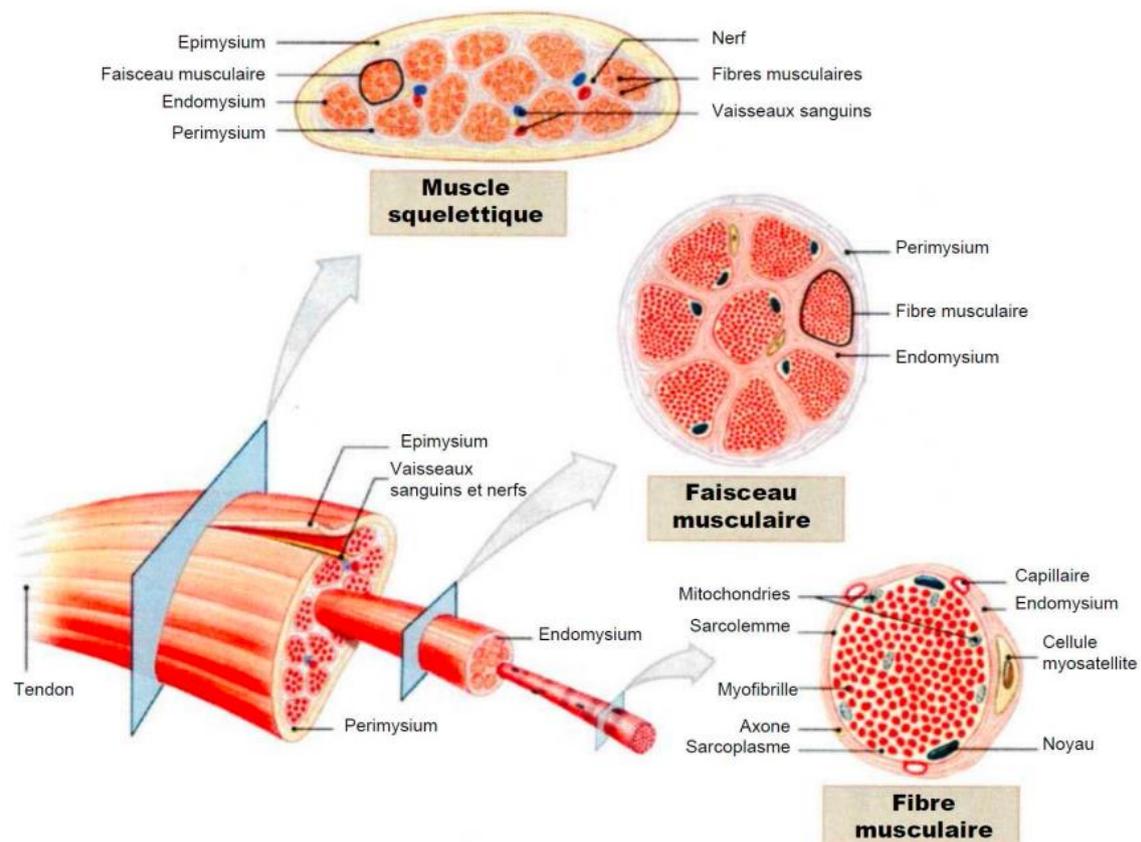
Il est classé en 3 catégories de tissu selon sa fonction et sa structure histologique :

- le tissu musculaire strié volontaire squelettique (muscle rouge, ou de la vie de relation),
- le tissu musculaire strié involontaire cardiaque,
- le tissu musculaire lisse (muscle blanc ou de la vie végétative).

Le système nerveux est indispensable à leur fonctionnement ; ils sont en lien étroit. Nous allons rappeler les caractéristiques histo-physiologiques du muscle strié squelettique uniquement, qui est en relation directe avec la thématique de cette thèse.

Les muscles striés squelettiques, par l'intermédiaire du tendon, se fixent au squelette et permettent ainsi le mouvement de celui-ci dans une direction bien définie. Ils sont composés de cellules musculaires, les rhabdomyocytes (cellules contractiles multinucléées avec des noyaux périphériques) et de cellules satellites (5%) localisées entre la lame basale et le sarcomère, précurseurs myogéniques permettant une régénération post-lésionnelle.

Les rhabdomyocytes sont contractiles grâce à un mécanisme énergétique et discontinu, volontaire, à contraction lente (type I) ou rapide (type II) selon la fonction du muscle. La contraction est contrôlée par une unité motrice, l'intensité de la contraction dans son ensemble est fonction du nombre d'unités motrices activées - une unité motrice étant l'ensemble formé par le neurone, son axone et l'ensemble des fibres qu'il innerve (**Figure 1**).



*Figure 1. Organisation du muscle squelettique, adapté d'après Brandebourg
(In the science of meat quality, 2013 (7))*

La fibre musculaire est l'unité structurale de base du muscle squelettique. Les fibres sont groupées en fascicules par le périmysium. Les fascicules sont ensuite regroupés en muscle entier par l'épimysium. Ces couches de tissu conjonctif sont très organisées et leur fonction a des implications sur le développement musculaire.

Un faisceau musculaire est entouré d'un tissu de soutien et nutritif appelé endomysium, riche en vaisseaux sanguins: un capillaire se divisant au sein d'un faisceau en 6-7 artérioles transverses, irriguant chacun une fibre musculaire. Il est organisé en fibres musculaires entourées elles-mêmes de périmysium (tissu plus lâche de collagène).

Chaque fibre musculaire est plurinucléée, polygonale, longue de 1 à 5 cm de long, et 10-100 μm de diamètre. Elle est composée de nombreuses myofibrilles séparées par de l'endomysium, et est innervée par une unité neuro-motrice permettant le déclenchement de la contraction musculaire. Elle contient de nombreux noyaux en périphérie, à proximité de la membrane la délimitant : le sarcolemme, qui présente de fines invaginations tubulaires (tubules T) réparties régulièrement le long de la fibre musculaire, et y pénétrant en profondeur (**Figure 2**).

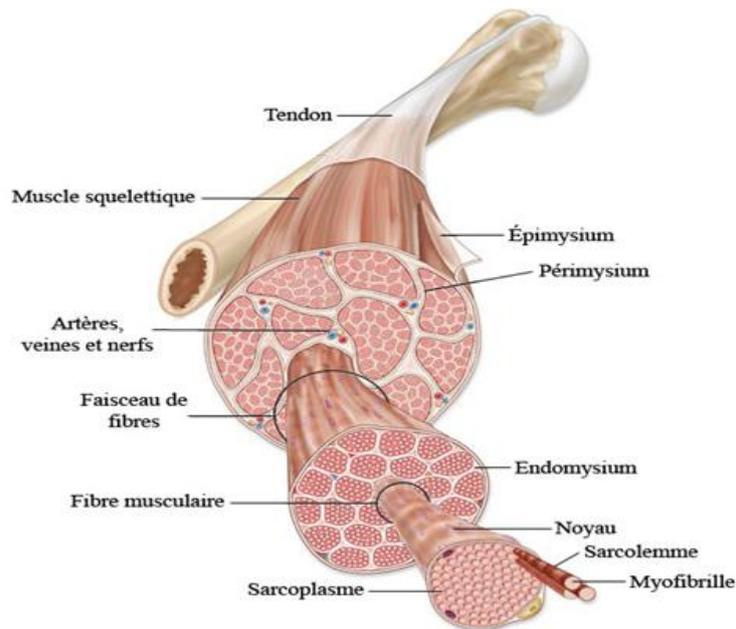


Figure 2. Organisation d'un muscle strié squelettique, d'après www.bacensciencedanslepoche.weebly.com.

*Chapitre La biologie au quotidien > Comment s'explique la rigidité cadavérique
> L'organisation structurale des muscles et des nerfs*

Son cytoplasme, le sarcoplasme, contient les myofibrilles, support de la contraction musculaire : une myofibrille est constituée d'unités contractiles similaires et successives, les sarcomères. L'aspect en coupe longitudinale d'une myofibrille au microscope électronique montre une alternance de bandes foncées (bandes A) et de bandes claires (bandes I). Les bandes A sont entrecoupées en leur milieu par une zone plus claire (zone H); les bandes I sont, elles, entrecoupées par une zone plus foncée (strie Z) (**Figure 3**). Cette striation régulière filamentaire visible au microscope a donné son nom au muscle strié squelettique.

Un sarcomère est délimité par deux stries Z. Il est constitué de protéines de myosines épaisses et d'actines fines, agencées entre elles de manière à permettre une contraction et un raccourcissement de la fibre musculaire lorsque le signal de contraction (acétylcholine-dépendant) est donné, via la consommation d'ATP : la dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire striée squelettique déclenche la libération du calcium (stocké dans le réticulum sarcoplasmique, sous forme ionique) dans le sarcoplasme.

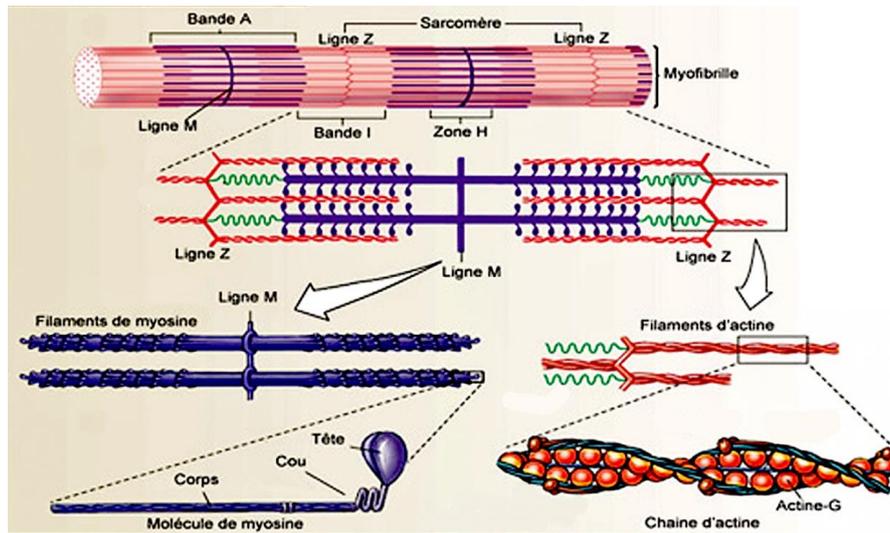


Figure 3. Organisation d'un muscle strié squelettique, d'après Pinterest, Myofibrille

Les précurseurs d'une fibre musculaire sont les myoblastes, des cellules non différenciées à noyau unique, qui en fusionnant entre elles donnent d'abord un myotube avec leurs noyaux positionnés au centre, puis en repoussant ces derniers en périphérie, donnent une fibre musculaire.

Sur un prélèvement musculaire normal, non pathologique, l'expression du HLA-I et HLA-II ne se trouve que sur les noyaux des fibres musculaires et de l'endothélium, étant donné l'absence d'inflammation. De même, le C5b9 est seulement dans la paroi des capillaires périnysiaux, et les marqueurs de nécrose / régénération NCAM/CD56 seront négatifs (hormis sur les cellules satellites).

3. Les myosites inflammatoires

Les myosites inflammatoires primitives (ou idiopathiques [MII]) forment un groupe de maladies rares, acquises, touchant le muscle squelettique strié, retrouvées avec une prévalence annuelle de 1-6 / 100 000 personnes aux Etats Unis (8), ou 14 cas / 100 000 habitants entre 1982 et 2010 soit une incidence annuelle de 7,98 ou 8 nouveaux cas / million d'habitant par an selon la méta-analyse de Meyer et al en 2015 et l'étude épidémiologique en Australie du Sud de Tan en 2013 (9,10).

La classification nosologique des myosites inflammatoires idiopathiques est en évolution, notamment ces dernières années.

Elles se distinguent actuellement chez l'adulte en polymyosite (PM, 10% des MII), dermatomyosite (DM, 20%), myosite nécrosante auto-immune (MNAI), myosite à inclusions (IBM, rare, environ 4,9 patients /million d'habitants en Hollande (11)) ainsi que les *overlap*

syndrome with myositis (OM ou SAS, plutôt myosites dysimmunitaires secondaires, 68%), d'après la dernière révision de la classification de 2017 par l'EULAR et l'ACR (12). On peut y ajouter les myosites associées aux cancers (MCA, 2%) selon Troyanov (13), mais ce sous-groupe semble finalement plutôt réparti entre les autres types.

Elles constituent un groupe hétérogène avec des caractéristiques très variables : épidémiologie, atteinte musculaire et extramusculaire, données paracliniques, réponse au traitement, surrisque de cancer, mécanismes physiopathologiques.

Leur étiologie est effectivement à ce jour inconnue, des hypothèses sur le processus physiopathologique sont actuellement avancées (14), notamment pour la DM et les MNAI (15). Cependant le trigger et /ou les prédispositions génétiques - comme le HLA ou le polymorphisme allélique qui pourraient entraîner un phénotype clinique et des auto-anticorps particulier de myosite (16–19) - ne sont pas encore entièrement prouvées.

La présentation clinique se traduit généralement par un déficit moteur proximal symétrique sans atteinte oculomotrice (hormis pour l'IBM : asymétrie avec atteinte proximale et distale), avec peu ou pas de myalgies, la DM étant la plus douloureuse (mais un sous-groupe de myosites amyopathiques (CADM) existe aussi (20)), et le bilan biologique retrouve des CPK souvent augmentés, marqueurs de lyse musculaire. L'ENMG retrouve un syndrome myogène avec fibrillation (associé parfois à un syndrome neurogène dans l'IBM).

Un contexte dysimmunitaire peut être retrouvé chez le patient, avec parfois déjà un antécédent de maladie systémique. On peut aussi retrouver un cancer associé, pouvant être décelé jusqu'à quelques années après (souvent dans les 2 ans avant / après).

Depuis l'utilisation des immunothérapies anti-cancéreuses, des myosites secondaires à ces traitements apparaissent également.

Bien que la biopsie musculaire pourrait avoir une place moins prépondérante avec la découverte de nouveaux Ac sériques spécifiques et sensibles pour les sous-types de myosite, et le développement de kits commercialisés permettant de les détecter avec spécificité, sensibilité et reproductibilité, l'analyse morphologique et pathologique reste de nos jours essentielle dans l'établissement du diagnostic de myopathie inflammatoire. Elle permet également d'éliminer les cas de dystrophies musculaires et autres causes non immunologiques de myopathies : génétiques, infectieuses, toxiques, tumorales.

Contrairement aux critères histologiques des dermatomyosites juvéniles, les critères de classification des myosites inflammatoires sont à ce jour peu standardisés sur le plan européen ou mondial (dernières recommandations datant de 2017 de l'European League Against

Rheumatism/American College of Rheumatology *Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups*, American College of Rheumatology (12)).

Concernant leur pronostic, il semblerait dépendre du type de myosite inflammatoire, et surtout de la gravité de l'atteinte musculaire (atteinte respiratoire / myocardique...). Certains Ac semblent aussi liés à ce pronostic (21), notamment de par leur forte association avec une pathologie tumorale sous-jacente.

Le traitement des myosites inflammatoires est basé principalement sur des corticoïdes, associé à des immunosuppresseurs tels que le Méthotrexate, l'Azathioprine ou les immunoglobulines intraveineuses dans les formes réfractaires ou en épargne cortisonique ; d'autres immunosuppresseurs et les biothérapies sont en cours d'évaluation. Il existe peu d'essais contrôlés pour appuyer ces choix thérapeutiques étant donné la rareté de ces pathologies et l'hétérogénéité de leurs présentations cliniques : ils se basent alors sur des études ouvertes, non contrôlées, ou sur des séries d'observations (22–24).

4. Sous-type nosologique de myosites inflammatoires: une avancée au fil du temps, mise en parallèle avec les Ac spécifiques des myosites

Les MII présentent des caractéristiques très variables, pourtant elles semblent toutes relever d'un processus immunitaire et / ou inflammatoire ; les MII aux paramètres semblables ont donc été regroupées dans des sous-types d'une classification précise afin de regrouper les patients dans des groupes homogènes. Le but étant d'améliorer la prise en charge personnalisée des malades, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques en cause et de perfectionner la modélisation des essais thérapeutiques.

La classification des MII est toujours controversée, la multiplicité des classifications et leurs révisions témoignent de la difficulté à établir des sous-types homogènes. Elle a particulièrement évolué en entités nosologiques ces dernières années grâce aux progrès de l'immunologie, de l'imagerie et de l'histologie (**Figure 4**).

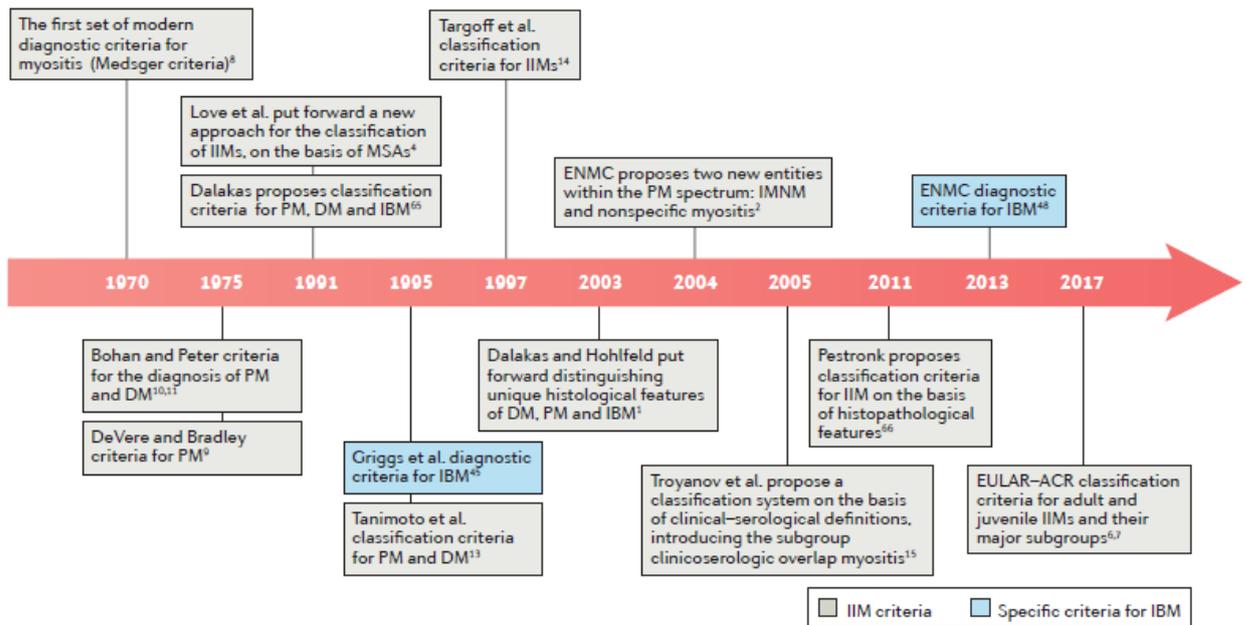


Figure 4. Développement de la classification et des critères diagnostiques des myopathies inflammatoires au cours du temps,

adapté d'après Lundberg (Nature Reviews Rheumatology, 2018 (25))

Depuis les années 70, de multiples ensembles de critères ont été publiés pour la classification et/ou le diagnostic des MII, incluant les critères spécifiques pour les IBM (en bleu).

(ENMC: European Neuromuscular Center, IMNM: immune-mediated necrotizing myopathy)

Les Dr Bohan et Peter ont essayé en premier de les classer en 1975, en séparant les dermatomyosites (DM) et les polymyosites (PM) selon la présence ou non de signes cutanés. Ils y décrivaient déjà le concept de myosite inflammatoire juvénile, et de myosite associées aux cancers ou aux connectivites (26,27). Par la suite, la classification s'est élargie avec l'introduction des entités myosites à inclusions sporadiques, puis myosites associées aux cancers. Plus tard, les PM ont été divisées en différents cadres nosologiques, pouvant parfois se recouper entre eux : myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI), myosite de chevauchement / *overlaps myositis* (OM), syndrome des antisynthétases (SAS) (SAS et OM parfois) ; l'existence d'authentiques polymyosites est même remise en question, sa prévalence semble bien plus faible que celle initialement avancée (28,29). Les myosites associées aux cancers y sont réparties dans un sous-groupe des DM et des MNAI ; les DM peuvent également se différencier dans un groupe amyopathique.

L'évolution de la détection des autoanticorps spécifiques des myosites (ASM) a également permis d'aider à la distinction nosologique.

On décrit traditionnellement deux types d'auto-anticorps retrouvés chez les patients atteints de MII : les anticorps spécifiques des myosites (ASM) et les anticorps associés aux myosites (AAM) (30).

Les ASM sont exclusivement associés aux myosites inflammatoires, contrairement aux AAM retrouvés dans différentes connectivites (sclérodermie, syndrome de Sharp, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus). Les ASM ciblent des antigènes intracellulaires ubiquitaires, impliqués dans des processus cellulaires clés comme la transcription de l'ADN, la synthèse et la translocation protéique ou le métabolisme. Leur dénomination "spécifique" est cependant discutable du fait de leur présence possible dans des contextes systémiques sans atteinte du muscle squelettique (ex: syndrome des anti-synthétases).

Les premiers anticorps spécifiques des myosites sont décrits en 1976 par Targoff et Reichlin : les anticorps anti-Mi2 (31).

Depuis, de nombreux auto-anticorps ont été décrits, ASM ou AAM, dans des contextes variables : myosite inflammatoire associée aux cancers, associée aux statines, pneumopathie interstitielle diffuse d'étiologie indéterminée, etc... (**Figure 5**).

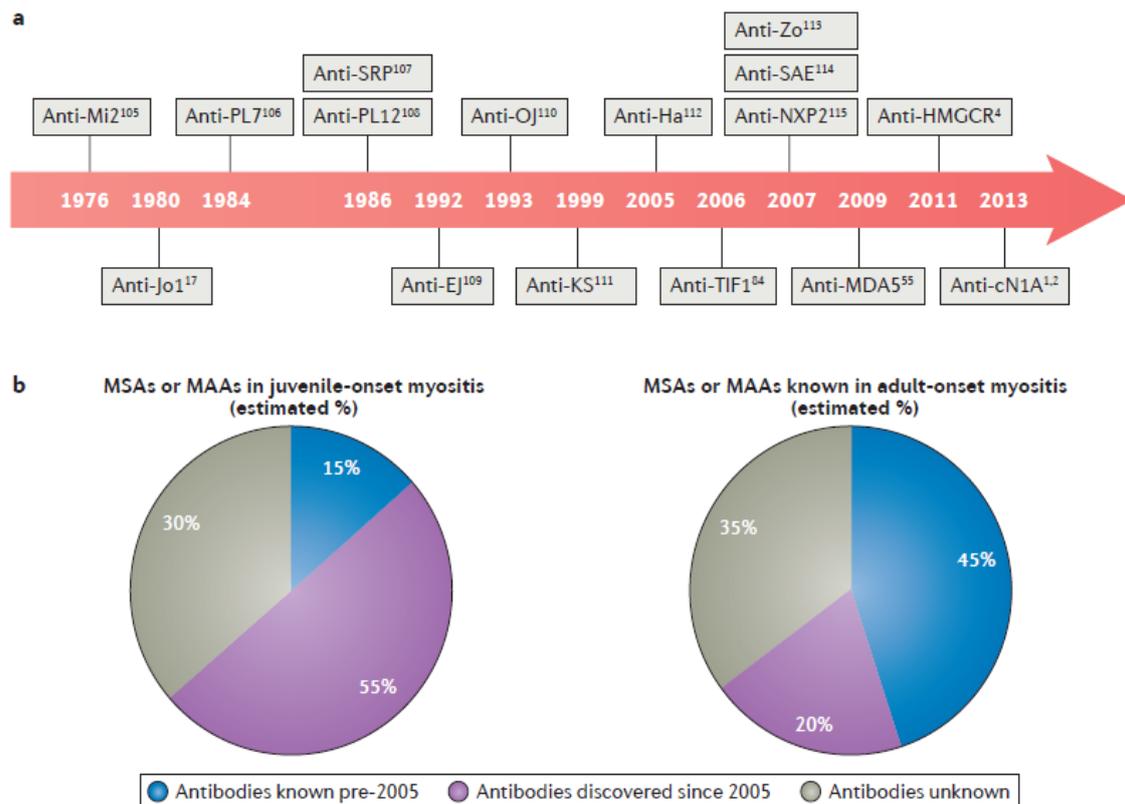


Figure 5. Découverte des ASM et fréquence attendue dans les myosites, adapté d'après McHugh & Tansley (Nature Reviews Rheumatology, 2018 (32))

a. Frise chronologique de la découverte des ASM

b.c. Fréquence des AAM et ASM connus avant et après 2005 dans les myosites juvéniles (**b**) et adulte (**c**)

Les ASM présentent cependant un avantage diagnostique dans le cadre d'une suspicion de myosite inflammatoire : leur positivité permet de préciser le phénotype de la maladie (association au cancer, atteinte extra-musculaire notamment) afin de guider le traitement et la surveillance, et d'avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux différentes myosites.

Au final, les ASM ont été retrouvés chez 60 à 70% des patients atteints de myosites inflammatoires juvéniles ou chez l'adulte (10).

Leur présence, associée à d'autres arguments diagnostiques et notamment cliniques faisant fortement évoquer un sous-type de myosite inflammatoire (34), peut même parfois éviter la réalisation d'une biopsie musculaire, et pour certains sont corrélés avec le type de la myopathie (DM, SAS, MNAI). On peut alors les répartir comme il suit (**Figure 6**) :

- anti-Mi2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-SAE1/2 et anti-MDA5 spécifiques des DM (ASM-DM) ;
- anti-JO1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ et anti-OJ spécifiques des SAS (ASM-SAS) ;
- anti-HMGCR et anti-SRP spécifiques des MNAI (ASM-MNAI).

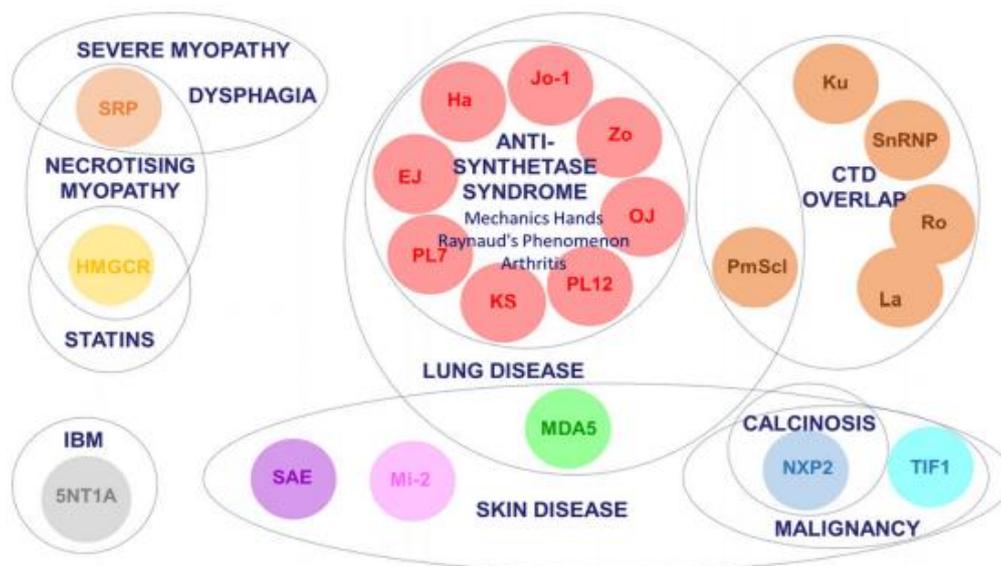


Figure 6. ASM et leurs associations cliniques clé, adapté d'après Betteridge (Journal of Internal Medicine, 2016 (34))

(CTD: connective tissue disease; SRP, signal recognition particle; TIF1, transcription intermediary factor 1; NXP2, nuclear matrix protein 2; MDA5, melanoma differentiation-associated gene 5; SAE, small ubiquitin-like modifier activating enzyme; 5NT1A, cytosolic 5' nucleotidase 1A; Mi-2, nucleosome-remodelling deacetylase complex; Jo-1, histidyl tRNA synthetase; PL7, threonyl tRNA synthetase; PL12, alanyl tRNA synthetase; OJ, isoleucyl tRNA synthetases; EJ, glycyl tRNA synthetase; KS, asparaginyl tRNA synthetase; Zo, phenylalanyl tRNA synthetase, Ha; tyrosyl tRNA synthetase; snRNP, small nuclear ribonucleic protein.)

De plus, au sein de chaque type de myosite inflammatoire, les ASM précisent des sous-types de phénotype clinique, pronostique et histologique (35).

Ils ont pour certains montré une association significative avec une pathologie tumorale ou une atteinte pulmonaire interstitielle, facteurs associés à plus de mortalité (36) : ainsi dans plus de 50% des cas (jusqu'à 100% selon les séries), les anticorps anti-TIF1 γ sont associés à un cancer ; l'anticorps anti-NXP2 et les MNAI séronégatives également, de manière significative (37,38). Dans une série de 2011, les anticorps anti-MDA5 sont associés à une atteinte pulmonaire interstitielle sévère nécessitant une prise en charge agressive (39).

Les ASM peuvent, pour finir, être considérés comme des biomarqueurs prédictifs, en particulier de la réponse au traitement (40).

L'EULAR et l'ACR n'ont pas considéré l'ensemble de ces données concernant les ASM suffisamment robustes et vérifiées : dans leur classification de 2017 (12), une des dernières publiées, les ASM - hormis l'anti-JO1 - ne sont pas pris en compte ; des tests de standardisation sont attendus pour inclure les ASM de manière fiable et discriminative comme critère de classification nosologique de myosite. Une cohorte française en 2018 (41) a tenté une clusterisation des myosites inflammatoires selon le type d'ASM présent (anti-JO1, PL7, PL12,

PMScl, Ku, Mi2, Scl70, SRP), qui s'est révélée concordante et satisfaisante, proposant donc une classification les prenant en compte.

Enfin, on peut interpréter les ASM comme piste physiopathologique, et pour explorer les facteurs génétiques ou triggers environnementaux et oncogéniques associés à l'apparition des MII. Certains ASM s'associent à des polymorphismes HLA, partagés ou spécifiques de groupes ethniques différents (17).

A titre d'exemple, les patients porteurs d'une myosite avec Ac anti-TIF1 γ sont plus à risque de cancer, avec une tumeur qui présenterait un nombre plus important de mutation et de perte d'hétérozygotie dans les gènes de TIF1 : la tumeur, le muscle et la peau surexprimeraient alors la protéine TIF1. Une corrélation directe existerait donc entre la protéine TIF1, le cancer et la myosite (42).

La pathogénicité des ASM est quant à elle incertaine, mais elle a été suggérée dans un modèle murin devant l'apparition de la maladie myopathique chez les souris transfusées passivement d'IgG de patients atteints de MNAI (43).

De plus, il a été mis en évidence une corrélation entre le taux des Ac et l'activité de la maladie ou la réponse au traitement dans les MNAI, les SAS et les DM. Le taux d'Ac peut alors être intéressant pour le suivi de l'activité de la maladie (21,44–47).

Les Ag cibles des ASM sont également intéressants dans l'exploration des hypothèses physiopathologiques. Par exemple, la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A reductase (HMGCR), l'enzyme limitante de la voie mévalonate utile à la biosynthèse du cholestérol, est la cible des statines ; un traitement par statines entraîne l'augmentation de son expression dans le muscle squelettique, pouvant alors expliquer l'apparition de MNAI avec anticorps anti-HMGCR chez ces patients (48,49).

La classification des myosites inflammatoires demeure donc imparfaite en raison des tableaux cliniques très variables au sein même de chaque sous-type nosologique, des formes incomplètes et des chevauchements entre les groupes, justifiant la nécessité de développer des outils diagnostiques de classification pertinents, sensibles et spécifiques, tels que les Ac, et possiblement la biopsie musculaire. Ces outils laissent espérer une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies, et à terme un meilleur management thérapeutique, personnalisé, pour limiter le handicap fonctionnel, social voire le pronostic vital de ces maladies.

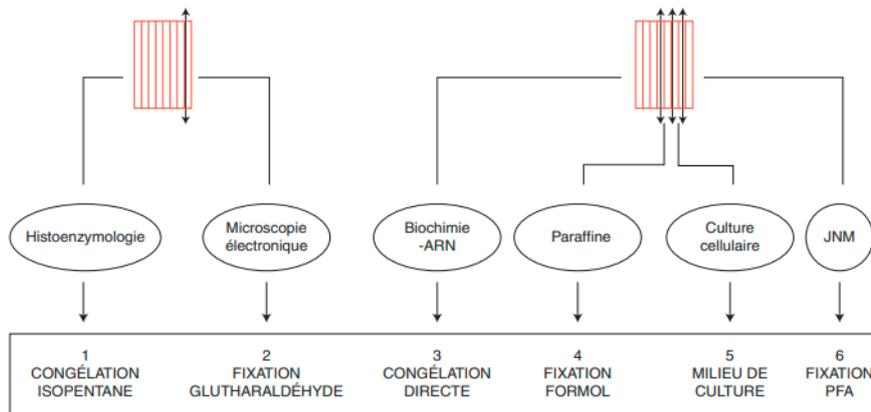
5. *La biopsie musculaire, en pratique*

Le tissu musculaire d'un malade atteint de myosite est sujet à de nombreux remaniements primaires ou secondaires: c'est ce qu'explore la biopsie musculaire. En raison de son caractère invasif, celle-ci intervient comme étape finale dans l'exploration d'une affection neuromusculaire, après les études cliniques, biologiques, électrophysiologiques, l'imagerie musculaire et pour certains tableaux cliniques spécifiques, la génétique.

Au CHU d'Amiens-Picardie, nous sommes amenés à soigner régulièrement des patients suspects de myopathie, qui bénéficieront pour la majorité d'une biopsie musculaire. Les muscles biopsiés au CHU d'Amiens sont analysés dans le service d'Anatomie Pathologique : le prélèvement doit être reçu frais (non fixé) dans un délai de 2h, et mesurer environ 1cm de long et 5mm de diamètre. Cette biopsie est réalisée au bloc opératoire après anesthésie locale, généralement par les chirurgiens plasticiens.

Selon la demande du clinicien et/ou du médecin pathologiste, les analyses suivantes sont réalisées de manière conventionnelle (4,5,50) (**Figure 7**) :

- une analyse **macroscopique** du prélèvement,
- une analyse **histologique** par microscopie optique et parfois électronique. En effet :
 - une partie du prélèvement est fixée immédiatement dans le glutaraldéhyde (pour les analyses ultrastructurales en microscopie optique),
 - une partie est congelée progressivement dans l'isopentane ou bien directement dans l'azote, puis elle est coupée en tranche de section transversale de 5 µm dans un cryostat (-20°) (pour réalisation d'une étude histo-enzymologique) ; le reste est conservé sans rupture de la chaîne du froid dans un congélateur à -80° ou dans l'azote (pour stockage à la tumorothèque),
 - une dernière partie est fixée dans le formol, incluse dans un bloc de paraffine qui est coupé au microtome pour obtenir des lames colorées à l'hématéine-éosine (HE), à l'hématoxyline-phloxine-safran (HPS), et parfois au periodic acid schiff (PAS) (et/ou trichrome de Gomori).



*Figure 7. Conditionnement des biopsies musculaires fraîches,
adapté d'après Streichenberg (EMC)(5)*

(ARN : acide ribonucléique ; JNM : jonction neuromusculaire ; PFA : paraformaldéhyde)

L'étude **histo-enzymologique** comprend des marqueurs au succinodéshydrogénase (SDH), adénosine tri-phosphatase (ATPases), phosphorylase, cytochrome C oxydase (COX), nicotinamide-adénine-dinucléotide-tétrazolium reductase (NADH).

La microscopie électronique n'est pas réalisée au centre hospitalier universitaire (CHU), elle est réservée aux suspicions de myopathies mitochondriales, pour l'analyse de l'ultrastructure des fibres musculaires (analyse réalisée en extérieur).

- analyse en **immunofixation** selon des marqueurs spécifiques (Ig, chaînes légères Kappa ou Lambda,...) : rarement réalisé.
- analyse tissulaires **immunohistochimiques** (IHC) : dystrophines (A, B et C - marquage le plus fréquemment réalisé), HLA I (ABC) ou II (DR, DQ, DB), sarcoglycans (α , β , γ , δ), dystroglycan (α , β) parfois complétées par les marqueurs caractéristiques de certaines cellules : CD20 (LB), CD3 (LT), CD8 ou CD4, CD68 (macrophage), CD56 (NCAM: Neural Cell Adhesion Molecule, marqueur de régénération des cellules musculaires), ...
- analyse spécifique (non histo-morphologiques) : dosage des enzymes oxydatives (surtout pour les suspicions de myopathie mitochondriale), Western Blot, ADN mitochondriale / génétique moléculaire,...
- analyse biochimique complémentaire parfois, par exemple coloration au Rouge Congo.

Selon le type d'atteinte décrit en histologie (inflammation, nécrose, infiltration, dépôts...) et leur localisation, et selon les anomalies vues en enzymologie ou sur les immunomarquages, le type de myopathie inflammatoire est suggéré par le médecin anatomo-pathologiste. Il peut sinon orienter vers un autre diagnostic.

La prise en charge thérapeutique peut différer en fonction du type de myopathie inflammatoire : bien que le traitement de première ligne actuellement semble similaire (corticothérapie, hormis pour les myosites à inclusions), les traitements de seconde ligne

(notamment immunosuppresseurs) peuvent être choisis selon les autres atteintes d'organes associées : une meilleure récupération fonctionnelle pour le patient voire une guérison, au mieux une meilleure qualité de vie tout en limitant les effets secondaires des thérapeutiques sont alors espérées.

Les études thérapeutiques actuelles et leurs résultats au cours des prochaines années portent l'espoir de personnaliser la prise en charge dès le diagnostic posé, grâce à une meilleure compréhension du mécanisme propre à chaque myosite inflammatoire.

La mise en place de marquages immunohistochimiques tels que le complément C5b9 et le HLA se fait déjà en routine dans de nombreux centres. Ils permettent d'ajouter des arguments diagnostiques et de classer plus précisément la myopathie inflammatoire. Le service d'Anatomie pathologique du CHU d'Amiens n'a malheureusement pas pu à ce jour le mettre en place de manière systématique, hormis les HLA sur tissu fixé pour certaines biopsies.

6. Intérêt des marquages immunologiques sur la biopsie musculaire par le complément et les HLA

Avec les études anatomo-pathologiques de ces dernières années sur les biopsies musculaires de patients atteints de myosite inflammatoire, les lésions histologiques, cellulaires, enzymologiques et immunologiques de chaque sous-type de myosite ont pu être mieux caractérisées, en lien avec une meilleure compréhension physiopathologique.

- Dans la **dermatomyosite**, l'atteinte musculaire est définie par une microangiopathie inflammatoire localisée au niveau des capillaires irriguant les muscles striés squelettiques (51) (**Figure 8**).

Les lésions histologiques alors visibles montrent un dépôt du complément C5b9 au niveau de l'endothélium des capillaires de l'endomysium par cluster. Ceci est une preuve de l'implication et l'activation de la cascade du complément avec formation du complexe d'attaque membranaire (MAC), en réponse à la réaction inflammatoire retrouvée dans les biopsies de dermatomyosite, en faveur d'une atteinte microangiopathique (52,53). La présence du complexe d'attaque membranaire permet ensuite la destruction de la cellule.

Cela explique la visualisation d'une nécrose capillaire (54) avec inflammation périvasculaire et septale constituée de LB, quelques LT8 (et quelques LT4 mais qui se trouvent être probablement plutôt des macrophages marqués par le CD4+) (55–57), des lésions ischémiques

(microinfarctus, vacuoles punch-out) et d'une dilatation de la lumière des capillaires résiduels (déformation / perte des capillaires). Un thrombus peut être visualisé, associé à une atrophie périfasciculaire ("centrifuge") groupée, myosinolyse puis régénération (55,56,58).

Dans des cas précoces de dermatomyosite ou dans les biopsies peu inflammatoires, il peut manquer l'infiltration cellulaire inflammatoire, mais le dépôt de C5b9 endomysial des parois vasculaires est précoce et s'installe rapidement, ce qui semble en faire un élément histologique spécifique des dermatomyosites (57,59) (**Figure 11**).

Sa spécificité est cependant encore discutée, car d'après certaines équipes il aurait été retrouvé significativement au niveau des parois capillaires de biopsies musculaires d'autres types de myosites auto-immunes (60).

Le marquage au HLA-I montre une atteinte myocytaire périvasculaire (activation des myocytes sujets à l'atrophie et à l'inflammation) (61).

Tous ces éléments ont été décrits dans les biopsies musculaires de **dermatomyosite**, bien qu'à ce jour l'atteinte spécifique des capillaires nourriciers ne soit pas encore totalement expliquée. La voie de signalisation de l'interféron de type 1 semble être également impliquée dans la réaction inflammatoire des dermatomyosites devant le fort marquage retrouvé sur les biopsies musculaires (62,63).

Ces descriptions par les médecins anatomopathologistes confirment alors le diagnostic avec un certain degré de confiance.

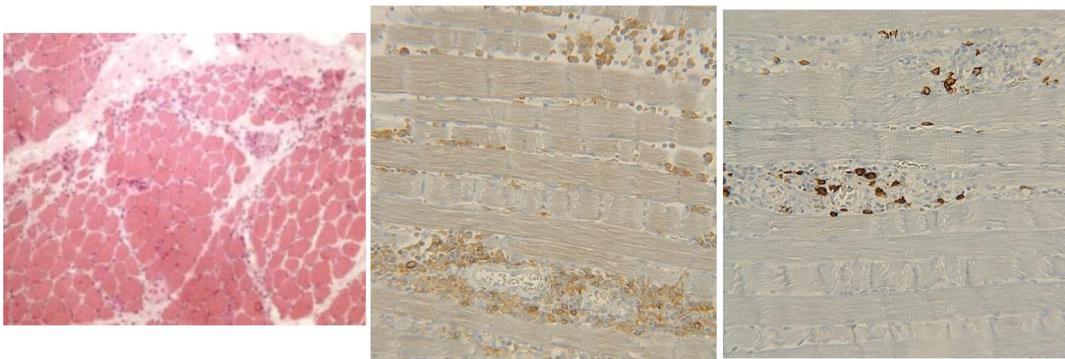


Figure 8. Biopsie musculaire d'une dermatomyosite

De gauche à droite : Atrophie périfasciculaire et fibres nécrotiques (HE x100 ; d'après Fernandez (4)). Infiltrat inflammatoire périvasculaire et périmysial composé de lymphocytes CD4 (milieu) et CD20 (droite) (IHC x200 ; collection du service d'Anatomie pathologique du CHU d'Amiens)

- Concernant la **polymyosite** : son diagnostic est actuellement un diagnostic d'élimination ; sa réelle existence est discutée, le nombre de pathologies pouvant être prises à tort pour cette maladie ne cessant de croître (28).

Histologiquement (**Figure 9**), on remarque une atteinte directe des fibres musculaires, expliquant l'infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire LT CD8+ en majorité (autoréactifs et cytotoxiques directs), avec macrophages, au niveau de l'endomysium, au sein du muscle, et envahissant la fibre si celle-ci n'est pas encore nécrotique, formant parfois un aspect dit de "tunnelisation" (envahissement de l'intérieur de la fibre par les lymphocytes et macrophages). Le marquage par la perforine ou le granzyme B en immunofluorescence est également positif et reflète la cytotoxicité directe de ces LT CD8+. Les LT CD4+ sont rares (64–66).

Des lésions d'atrophie et de nécrose sont associées. L'expression du complexe HLA-I est alors ubiquitaire myocytaire, diffuse (complexe CD8/HLA-I), surexprimé par les fibres musculaires, tandis qu'un muscle normal ne montrerait pas de marquage. Le HLA-II est décrit comme "patchy" (3,67).

L'hypothèse de la cytotoxicité directe des LT CD8+ est étayée depuis les années 90 déjà par des études *in vitro*. L'effet cytotoxique contre les myotubes autologues a d'abord été montré *in vitro* par Hohlfeld et al. en 1991, en prélevant des lignées de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques à des patients atteints de PM (68).

En microscopie électronique et en immunohistochimie, les lymphocytes T CD8+ et les macrophages dirigent des expansions cytoplasmiques vers les fibres non nécrotiques, traversent leur lame basale, et ainsi les déplacent ou les compriment par endroits (55). La destruction de ces fibres semble ensuite être liée à un phénomène d'exocytose granulaire des lymphocytes T CD8+ situés à leur contact, qui libèrent différentes protéines lytiques (perforine, granzyme B, protéine TIA-1...) (69) : celles-ci endommagent la membrane de la cellule cible et provoquent sa mort par lyse osmotique. Il s'agit d'une cytotoxicité directe, sans implication de phénomène d'apoptose (70).

L'équipe de Lindberg en 1994 a également mis en évidence sur les biopsies musculaires des patients atteints de PM l'existence d'expansions oligoclonales de certaines populations LT CD8+ caractérisées par leur récepteur pour l'antigène T (TCR) à leur surface membranaire : ils ont retrouvé une surreprésentation des TCR V-alpha2 et V-bêta3 au sein de l'endomysium des PM. Ce répertoire particulier n'a pas été retrouvé dans les lymphocytes circulants des patients, arguant en faveur de l'activation de clones de lymphocytes T autoréactifs *in situ* par les auto-antigènes musculaires (61).

Enfin, Nagaraju et son équipe, en 2000, ont montré que des souris transgéniques surexprimant des molécules du complexe majeur 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 (71).

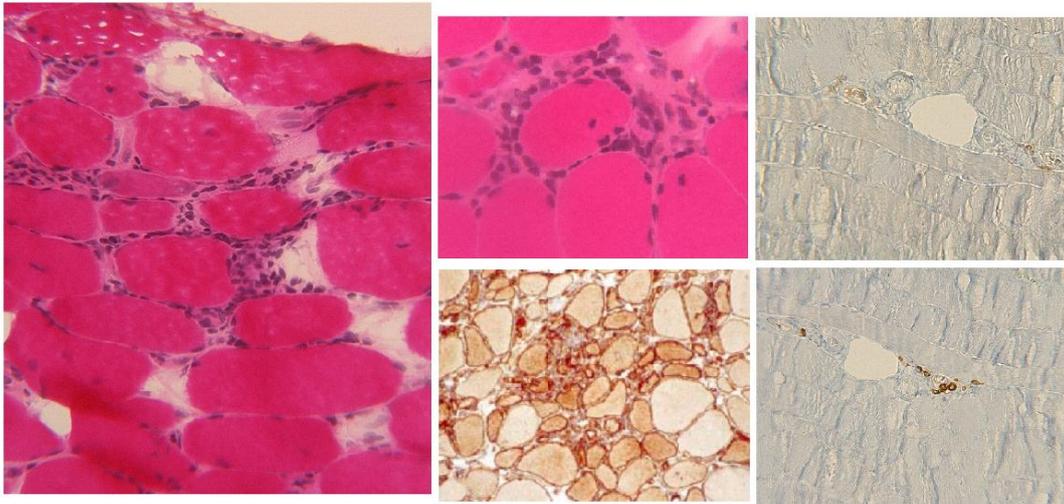


Figure 9. Biopsie musculaire d'une polymyosite

De gauche à droite : Infiltrat inflammatoire mononucléé endomysial (HE x150), avec invasion partielle d'une fibre non nécrotique (haut milieu, HE x250). Immunoexpression diffuse de l'Ag HLA I sur de nombreuses fibres et sur certaines régénératives (bas milieu, IHC x115 ; d'après Fernandez (4)). Prépondérance de lymphocytes CD8 (droite bas) plutôt que CD4 (droite haut) (IHC x200) (Collection du service d'Anatomie pathologique du CHU d'Amiens)

- Dans la **myosite nécrosante auto-immune (Figure 10)**, on ne note pas d'inflammation, ou rarement : la nécrose suivie de la régénération myocytaire sont les lésions principales, bien mise en évidence par le NCAM/CD56 (non réalisé systématiquement), sans localisation spécifique, "patchy" (72).

Le HLA-II n'est pas exprimé, et le HLA-I de manière non notable. Parfois seront mis en évidence des dépôts de complexe d'attaque membranaire (MAC) au niveau des capillaires, des capillaires en "tuyau de pipe" (en microscopie électronique), ou des inclusions tubulo-réticulaires endothéliales.

On peut prendre comme exemple les myosites nécrosantes à **Ac anti-SRP**, dans lesquelles on retrouve de la myopathie active se composant de nécrose de fibres musculaires et régénération. La fibrose endomysiale y est prééminente, sans ou avec peu d'inflammation. Les capillaires sont élargis, moins nombreux et associés à des dépôts de C5b9 / CAM (73).

- Dans la **myosite à inclusions** (**Figure 10**), les lésions sont superposables à la polymyosite et parfois rendent son diagnostic différentiel difficile. On y retrouve en effet un infiltrat inflammatoire LT CD8+ également, avec des macrophages cytotoxiques sur les myocytes, et activation du HLA-I sur ces derniers : les caractéristiques d'auto-réactivité à médiation cellulaire sont identiques à la PM (74).

La présence de vacuoles bordées de 3 à 30µm de diamètre au sein du cytoplasme des fibres musculaires normales ou atrophiées, et d'inclusions (agrégats divers, notamment amyloïdes révélés à la coloration Rouge Congo) est plus spécifique, bien visible en microscopie électronique. Les vacuoles bordées ne sont cependant pas pathognomoniques, car peuvent être retrouvées lors d'atteintes neurogènes.

En microscopie électronique, on voit dans ces dernières des structures tubulo-filamenteuses, rectilignes ou incurvées, de 15 à 18nm de diamètre, correspondant à des granulations éosinophiles : ces inclusions sont pathognomoniques et permettent de confirmer le diagnostic d'IBM. On observe également des anomalies mitochondriales focales appelées "ragged red fiber", fibres rouges déchiquetées, avec des délétions de l'ADN mitochondrial, ou encore en étude enzymo-histochimique un déficit en COX, une absence d'activité cytochrome oxydase (75–78).

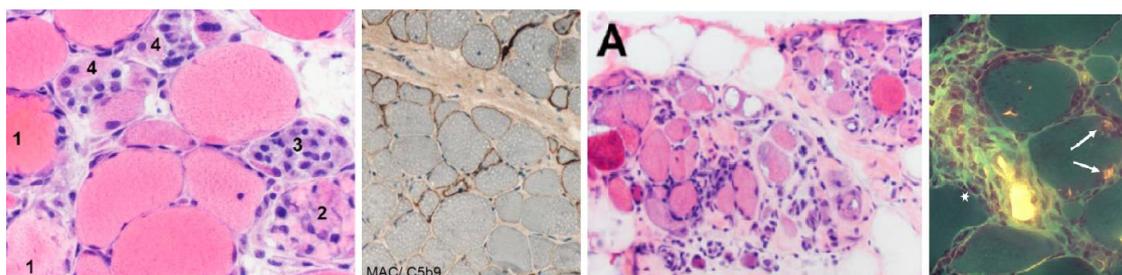


Figure 10. Biopsie musculaire d'une myosite nécrosante auto-immune (gauche) et d'une myosite à inclusion (droite)

Gauche : Nécrose (1), invasion précoce d'une fibre nécrotique par des macrophages phagocytaires (2), nombreux macrophages autour remplissant l'espace rempli avant par le sarcoplasme (3), et régénération précoce à la périphérie des fibres encore envahies par les macrophages (HE x230 ; d'après Nix et Moore (79)), avec dépôt de C5b9 sur les fibres nécrotiques et quelques fibres normales pour les myosites à Ac anti-HMGCR (IHC x130; d'après Allenbach (80)).

Droite : Infiltrat lymphocytaire (*), fibrose endomysiale, involution adipeuse, vacuoles bordées (flèche) dans cette myosite à inclusion (centre, HE x100) également visible au trichrome de Gomori (droite, x250 ; d'après Nix and Moore (79))

Sur le plan physiopathologique, le mécanisme n'est pas certain, et contrairement aux PM, le mécanisme dysimmunitaire ne pourrait être qu'un élément participatif au sein d'une maladie plutôt dégénérative (81–83) :

- l'hypothèse **inflammatoire auto-immune** est d'une part soutenue par la présence de lymphocytes T cytotoxiques, guidés par un antigène, et restreints sur le plan clonal ; l'accumulation de protéines serait la résultante de cette inflammation locale.

- d'autre part l'hypothèse **dégénérative** est argumentée par la présence d'une homéostasie anormale des protéines avec un mauvais repliement, d'agrégats, et d'une élimination dysfonctionnelle de ces protéines ; leur accumulation induirait une réponse inflammatoire, cytotoxiques vis-à-vis des fibres musculaires avec agrégats. La faible réponse aux immunothérapies s'expliquerait alors.

- Dans le **syndrome de chevauchement**, ou **overlaps myositis**, défini par la présence d'une myosite inflammatoire associée à une connectivite ou à une atteinte systémique, les lésions sont encore peu décrites et sont variées, elles semblent dépendre des Ac sériques présentés par le patient (**Figure 11**).

Par exemple, dans le syndrome des anti-synthétases avec **Ac anti-JO1**, l'histologie musculaire montre une fragmentation et une inflammation périmysiale mais peu septale, périvasculaire ou endomysiale, sans envahissement myocytaire, CD3+ et riche en macrophages avec nécrose, régénération, et parfois un dépôt du C5b9 sarcolemmique des fibres périfasciculaires. L'expression du HLA-I et II est périfasciculaire, ubiquitaire, plus ou moins extensive. La densité capillaire est normale. (84,85).

Concernant les myosites à **Ac anti-Ku**, l'histologie montre de la nécrose, de l'inflammation et un marqueur HLA de classe I positif.

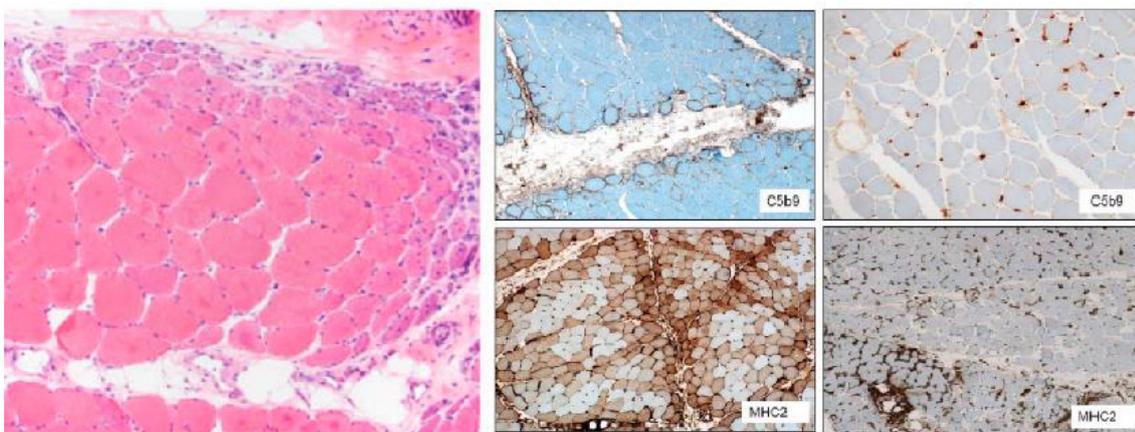


Figure 11. Biopsie musculaire d'une myosite avec syndrome des anti-synthétases
Atrophie périfasciculaire (dans la DM aussi) (gauche, HE x115 ; d'après Nix and Moore (79)). Positivité sarcolemmique périfasciculaire du C5b9 dans la myosite avec SAS (haut milieu) versus au niveau des capillaires endomysiaux dans la DM (haut droite), et expression myocytaire dans la myosite avec SAS (bas milieu) versus sans expression myocytaire dans la DM (bas droite) (IHC x100 ; d'après Aouizerate (84))

Colliger les données anatomopathologiques de ces prélèvements, complétées par les marqueurs en immunofixation, l'histoenzymologie et l'immunohistochimie, est essentielle pour mettre en lumière les connaissances physiopathologiques encore manquantes à ce jour, et comprendre le processus cellulaire et moléculaire avec ses éléments pathogènes définissant une myosite inflammatoire ou auto-immune.

Par ailleurs, il n'a pas encore été publié d'étude avec réalisation des marquages a posteriori de la réalisation de la biopsie musculaire et de sa lecture.

7. Hypothèses

La relecture anatomo-pathologique des biopsies musculaires réalisées depuis 2004 pour suspicion de myosite inflammatoire en provenance des services de Médecine interne du CHU d'Amiens avec réalisation a posteriori des **marqueurs HLA-I (ABC), HLA-II (DP, DR, DQ) et complément C5b9/CAM** sur les prélèvements congelés, aidée d'une **grille de lecture** (comprenant la réalisation de marqueurs immunologiques et leurs résultats), avec comparaison aux éléments clinico-biologiques au moment du diagnostic, permettrait dans certains cas de poser un **diagnostic différent du diagnostic initial** dans la classification des myosites inflammatoires, **ou un diagnostic plus précis** au vue de la classification nosologique de 2020, en sous typant par polymyosite (PM), dermatomyosite (DM), myosite nécrosante (NM), overlap syndrome with myosite (OM ou SAS) ou myosite à inclusions (IBM).

2. OBJECTIFS

Les objectifs de ce travail sont :

- d'évaluer la faisabilité de la réalisation de marquages complémentaires immuno-histochimiques pour l'analyse des biopsies musculaires dans le service d'Anatomie pathologique du CHU d'Amiens,
- et d'évaluer l'intérêt de ces marquages pour le diagnostic et la classification des myosites inflammatoires.

3. MATERIEL ET METHODES

L'étude présentée ici concerne donc la relecture des biopsies musculaires réalisées depuis 2004 suspectes de myosite du service de Médecine interne du CHU d'Amiens, guidée par deux grilles de relecture : l'une pour colliger les données cliniques et paracliniques du patient au moment de la biopsie, l'autre pour détailler les données anatomo-pathologiques.

Le diagnostic suggéré initialement par le médecin pathologiste et le diagnostic clinique retenu en conclusion par le clinicien sont ensuite comparés au diagnostic retenu après la relecture des biopsies (par un médecin senior et par moi-même), qui inclut les résultats des marqueurs immunohistochimiques (complément C5b9, HLA I et II).

Les diagnostics concordants ou discordants sont alors analysés ; l'intérêt de la réalisation des marqueurs immunohistochimiques pour aider à la classification des myosites inflammatoires est en particulier étudié.

3.1. *Population étudiée*

Cette étude transversale, rétrospective inclut les patients majeurs suivis dans le service de Médecine Interne du CHU d'Amiens sur la période de Janvier 2004 à Mai 2020 qui ont bénéficié d'une biopsie musculaire pour laquelle le prélèvement a été enregistré et réceptionné dans le service d'Anatomie Pathologique du CHU d'Amiens.

Le listing des patients a été établi à partir de la base de données du service d'Anatomie Pathologique, grâce au logiciel DIAMIC, serveur d'Anatomie Pathologique d'enregistrement des prélèvements, conservant les méthodes de préparation et les techniques demandées par le

médecin, ainsi que le compte rendu descriptif des résultats, associé à un code diagnostic final selon le thésaurus ADICAP_v5-03.

Les critères de recherches sur DIAMIC ont été les suivants :

- Age \geq 18 ans le jour de la biopsie,
- Service d'origine = Médecine Interne Est (UF 1121) / Sud (UF 1120) / HDJ P. Infect / ME (Médecine interne: hôpital de jour commun pour Pathologies infectieuses et Médecine interne). Celui-ci est différent du service prescripteur (ex: chirurgie plastique), qui concerne l'origine du prélèvement,
- Organe = LM (biopsie musculaire),
- Date de la biopsie entre Janvier 2014 et Mai 2020.

Ont été exclus:

- les patients hospitalisés d'âge $<$ 18 ans au moment de la biopsie,
- les biopsies musculaires provenant d'autres services que la Médecine interne du CHU d'Amiens comme prescripteur,
- les doublons,
- les diagnostics de dermatomyosite juvénile (9375),
- les biopsies demandées pour une suspicion de métastase / exploration de masse musculaire (4 cas), nécrobiose ou cellulite cutanée (2 cas), fasciite de Shulman (1 cas), réalisées pour une biopsie cutanée ou biopsie des glandes salivaires accessoires retrouvant entre autre du muscle (2 cas), ou dont les lames n'ont pas été retrouvées (1 cas),
- les prélèvements musculaires sans congélation.

3.2. Recueil des données – méthodes

Les données ont été recueillies pour chaque patient au moyen de formulaires préétablis et saisies directement sur base de données Epi Info version 7.

Les données cliniques et biologiques ont été extraites par relecture du dossier informatisé de chaque patient via le logiciel DxCare en place au CHU d'Amiens depuis 2004.

Les données anatomopathologiques ont été colligées en deux temps :

→ Tout d'abord, les lames ressorties des archives ont été relues par moi-même, avec la relecture validée par un anatomopathologiste, en aveugle du diagnostic clinique retenu.

Les données relatives au traitement de la biopsie dès son arrivée, des techniques et marqueurs divers demandés ont été recueillies depuis le logiciel DIAMIC. Le diagnostic

final retenu initialement par le médecin a été colligé via une donnée manuscrite et via le(s) code(s) ADICAP retenu(s).

→ Puis sur ces mêmes lames, lorsqu'une congélation a été réalisée au moment de la réception du prélèvement dans le laboratoire et qu'il a bien été retrouvé dans les congélateurs des archives, de nouvelles coupes avec réalisation des nouveaux marqueurs immunologiques ont été conçues, puis interprétées.

Concernant la mise en place des nouveaux marqueurs d'immunohistochimie, nous nous sommes tout d'abord renseignés avec les techniciens auprès des laboratoires d'Anatomie Pathologique des CHU de Lille et Paris Pitié Salpêtrière sur les techniques qu'ils emploient pour obtenir les meilleurs résultats des marqueurs sur les prélèvements congelés.

A Amiens, les marqueurs sont distribués par Dako® (Ac monoclonal de souris anti-C5b9 numéro M0777) et Epitomics® (Ac monoclonal de souris anti-HLA I/ABC numéro M0736 et anti-HLA II/DR,DQ,DP numéro M0775).

Ils ont été réalisés sur prélèvements frais congelés, récupérés dans les congélateurs des archives du service d'Anatomie pathologique (possibilité de faire sur d'autres types de prélèvements pour les HLA : I sur un prélèvement fixé à l'acétone ou frottis à cellules fixées / II sur prélèvement paraffiné, mais par soucis de simplification, tout a été réalisé sur les prélèvements congelés). Les fiches techniques de chaque Ac spécifiaient les performances / caractéristiques de résultats suivantes :

- **C5b9** : pour les tissus normaux, l'Ac montre une positivité pour le néo-épitope C9 du complexe terminal du complément sur les cellules dendritiques folliculaires dans les centres germinaux des follicules lymphoïdes secondaires de tissus lymphoïdes réactifs. Il est également positif sur les tubules rénaux normaux, sur les macrophages alvéolaires dans les cultures de sérum.
- **HLA I** : Ag HLA de classe I largement distribué dans les cellules nucléées humaines, avec une intensité variable : fortement au niveau des hépatocytes dans l'hépatite alcoolique ou active chronique et la cirrhose biliaire, expression accrue dans les fibres musculaires des dystrophies musculaires, myopathies inflammatoires ou autres troubles neuromusculaires, et faiblement dans les cellules musculaires normales et thyroïdiennes.
- **HLA II** : marquage dans le sang périphérique normal : cellules B, monocytes et cellules T activées, ou dans la moelle osseuse : cellules endothéliales capillaires et quelques cellules mononucléaires non identifiées. L'Ac marque également dans les tissus malins

les cellules tumorales à l'anti-AML (LAM, leucémie myéloïde aigüe), à l'anti-LAL à cellules B (leucémie lymphoïde aigüe), les leucémies chroniques, les leucémies myéloïdes chroniques en crise blastique et les lymphomes à cellules B et T.

La meilleure dilution a été trouvée d'après le manuel d'utilisation de chaque marqueur, à partir de prélèvements biopsiques témoins sélectionnés grâce à leur nature et le codage diagnostic enregistrés dans ADICAP (**Table 1**) :

Marqueur	Cas témoin	Diagnostic ADICAP	Résultat selon la dilution
HLA-I / ABC	PM	9370 PM / DM	1/50 et 1/100: -
	DM	9370 PM / DM	1/50 et 1/100: -
	PM	9370 PM / DM	1/100: + et <u>1/200: +</u>
HLA-II / DR DQ DP	PM	9370 PM / DM	1/50 et 1/100: -
	DM	9370 PM / DM	1/50 et 1/100: -
	PM	9370 PM / DM	1/100 et <u>1/400: +</u>
Complément C5b9	ggl iliaque inflammatoire	SG0040	<u>1/50: +</u>
	ggl réactionnel	SG0040	1/25 et 1/50: - (adipeux +++)
	ggl réactionnel bénin	SG0040	1/25 et 1/50: - (adipeux +++)
	ggl d'hyperplasie folliculaire	SG0040	<u>1/50: +</u>

Table 1. Recherche de la meilleure dilution révélatrice des marquages immunohistochimiques, avec celles retenues en gras et soulignées

(ggl = ganglion ; plv = prélèvement ; SG0040 = ganglion d'inflammation réactionnel)

Les lames étaient ensuite mises dans l'automate du CHU Ultra Benchmark (Roche©) et étaient relues, simultanément ou non des autres lames initiales, en aveugle du diagnostic clinique, en remplissant les grilles de lectures d'anatomie pathologique.

Les diagnostics relevés pour chaque patient étaient :

- 1) le diagnostic retenu par le clinicien lors du suivi, après récolte de toutes les informations pour le diagnostic,
- 2) le diagnostic retenu par le médecin anatomo-pathologiste au moment de la biopsie,
- 3) le diagnostic retenu en anatomo-pathologie après réalisation des marquages complémentaires et relecture.

Les variables d'intérêt sont les suivantes, quantitatives ou qualitatives, colligées par une grille de donnée clinico-biologique d'une part et anatomo-pathologique d'autre part (**Annexe 1 et 2**).

Les données clinico-biologiques rapportées sont :

- *Identité* : Nom, prénom, date de naissance, sexe, numéro de recueil (ID).
- *Date de la réalisation de la biopsie musculaire*, numéro DIAMIC d'enregistrement.
- *Antécédent notable du patient* (en particulier maladie inflammatoire, auto-immune, systémique ou oncologique déjà connue), avec description de celui(ceux)-ci en note libre; de même antécédent familial notable connu ; description d'une exposition ou mode de vie particulier du patient.
- *Délai depuis l'installation des symptômes* : aigu (< 2 semaines) - subaigu (2 semaines à 1 mois et demi) - chronique (> 1 mois et demi).
- *Symptômes généraux présents* : asthénie, perte de poids, altération de l'état général / fièvre / myalgies / amyotrophie / clonies, fasciculations / suspicion initiale de cancer.
- *Présence d'un déficit musculaire axial* [permettant la mobilisation de l'épaule ou de la hanche, autour des articulations rhizoméliques], *proximal* [tronc, oculomoteur] et/ou *distal* [permettant la mobilisation du coude, poignet, mains ou doigts ; genou, cheville, pied ou orteils], symétrique ou non.

Testing musculaire selon l'échelle musculaire manuelle MRC de 0 à 5 (**cf Annexe x**), le moins bon étant rapporté.

- *Autres atteintes d'organe* cliniquement retrouvées à l'examen clinique : pulmonaire, cardiaque, cutanée (comprenant vasculaire avec troubles vasomoteurs tels que les acrosyndromes), articulaire, troubles de la déglutition, et ajout de certains symptômes ou signes particuliers en note libre.
- *Prise médicamenteuse* potentiellement inductrice de trouble musculaire (en particulier Statines) ; si oui type de médicament renseigné.
- *Marqueurs biologiques* : renseignement quantitatif de la CRP, fibrinogène, CPK, myoglobine, aldolase, créatinine.

- *Marqueurs immunologiques sanguins* : présence d'anticorps spécifiques de myosite (ASM, résultat du DOT myosite) ; si oui type d'ASM positif (valeur quantitative si quantifiable) ; de même présence d'un autre anticorps associé aux myosites (AAM), si oui type d'AAM positif (valeur quantitative si quantifiable) ; 2e AAM présent pouvant être renseigné.
- *Examens paracliniques* : EMG (électromyogramme) retrouvant un syndrome myogène en faveur d'une myosite, scanner et/ou IRM retrouvant un aspect de myosite inflammatoire.
- *Étiologie génétique ou métabolique d'une myopathie* recherchée ou non (si oui : précision en note libre des examens réalisés).
- *Sévérité générale des atteintes quantifiée* : + (peu grave ou peu de retentissement dans la vie quotidienne du patient), ++ (retentissement notable dans la vie quotidienne du patient), +++ (atteintes sévères ou graves voire engageant le pronostic vital du patient).
- *Cancer* retrouvé au décours des explorations, si oui : précision du type de cancer.
- *Diagnostic final* du clinicien retenu (les résultats de la biopsie musculaire ont alors été pris en compte), avec précision selon le codage suivant :
 PM / DM / MNAI / IBM / SAS ou syndrome de chevauchement / myosite toxique ou médicamenteuse (hors MNAI) / vascularite ou maladie systémique / (myo)fasciite / régression spontanée / étiologie rhumatologique / étiologie neurologique / autre / pas de suivi ou de diagnostic conclu.

Les données anatomo-pathologiques rapportées ont été :

- Report des mêmes données d'*identité du patient* et de *réalisation de la biopsie musculaire* (avec numéro DIAMIC) que la grille précédente,
- *Personne aidant à la relecture* renseignée : Nelly Guilain, interne de dernière année d'anatomie-pathologique ou Pr Henri Sevestre,
- *Muscle prélevé* : membre supérieur proximal ou distal (MSP/MSD), membre inférieur proximal ou distal (MIP/MID), muscle du tronc ou oculomoteur, ou autre.
- Nombre de *niveaux de coupes* réalisés.
- *Type de prélèvement disponible* : bloc de paraffine (traitement standard: HPS), réalisations de traitements histo-enzymologiques, réalisation d'une congélation, envoi en microscopie électronique.
- *Type de lames disponibles* : HPS, PAS, Trichrome de Gomori, NADH, Phosphorylase, COX, SDH, ATPases, Dystrophine (IF), Trichrome de Masson, rouge Congo.
- *Délai de congélation* après prélèvement au bloc opératoire.

- *Qualité des lames disponibles* globalement, en quantitatif : + (mauvaise qualité, peu ou pas interprétable), ++ (qualité bonne, correcte ou passable), +++ (très bonne qualité, belles lames conservées).
- Présence d'un *infiltrat inflammatoire* sur les coupes relues, si oui, précision de la *localisation* au sein du muscle (intramyocytaire, endo/périvasculaire, périfasciculaire, endomysial, perimysial ; localisation particulièrement diffuse ou focale) et du *type de cellules inflammatoires* présentes (lymphocytes, PNN, PNE, plasmocytes, macrophages).
- *Autres signes histologiques* : atrophie des fibres musculaires / irrégularité de taille (si oui: localisation), fibrose (si oui : localisation), involution fibro-adipeuse, signes de nécrose / régénération, dysmorphie / perte des capillaires, dépôts amyloïdes / protéiques ou d'autre matière, présences de vacuoles ; précisions d'autres signes particuliers en note libre.
- *Marqueurs en immunohistochimie*, si réalisés :
 - > CD20, CD68, CD3, CD4, CD8 : renseignement quantitatif de leur présence sur la biopsie musculaire + / ++ / +++.
 - > HLA I, HLA II et complément C5b9 : marquages réalisés après récupération des prélèvements congelés disponibles, réussite du marquage (interprétation possible), et si oui : localisation.
- *Qualité de la congélation / des lames portant les nouveaux marqueurs* : + (mauvaise qualité, peu ou pas interprétable, pas assez de matériel), ++ (qualité bonne, correcte ou passable), +++ (très bonne qualité des coupes et des marquages, en quantité suffisante, bonne conservation du prélèvement congelé).
- *Marqueurs en immunofluorescence*, si réalisés : dépôts d'Ig G/M/A / complément C3.
- *Analyse histoenzymologique* : type de fibre atteinte en majorité (fibres musculaires de type I / II / les deux), présence d'une surcharge en glycogène au PAS, et notes libres pour plus de précisions.
- *Intensité générale des atteintes*, facilité d'interprétation des lames pour obtenir un diagnostic après relecture, en quantitatif : + (difficultés à interpréter ou à rattacher les lésions à un diagnostic précis et unique), ++ (quelques lésions significatives permettant de retenir un diagnostic), +++ (lésions franches et/ou importantes permettant un diagnostic facilement et plutôt certain).
- *Diagnostic retenu par le pathologiste à la première lecture* avec code ADICAP enregistré, avec précision selon le codage suivant :

PM / DM / SAS / MNAI / IBM / myosite indéterminée, difficile à classer ou d'un autre type / vascularite, artérite ou angéite / fasciite / atrophie neurogène / neuropathie / anomalie structurale ou architecturale / biopsie musculaire normale.

- *Diagnostic retenu après relecture*, notamment après réalisation des marqueurs immunohistochimiques HLA et C5b9 : diagnostic selon le même codage précédent.

Le code ADICAP concerne la conclusion du diagnostic ou de la description par tout médecin anatomo-pathologiste après l'interprétation de prélèvements; il se base sur le thésaurus ADICAP_v5-03, qui est réparti ainsi, par exemple, pour les myosites inflammatoires :

9370 POLYMYOSITE - DERMATOMYOSITE (SAI),

9371 POLYMYOSITE SUBAIGUE ET CHRONIQUE,

9372 DERMATOMYOSITE AIGUË,

9377 DERMATOPOLYMYOSITE PARANÉOPLASIQUE,

9378 MYOSITE AU COURS DES CONNECTIVITES,

LM7110 MYOSITE AIGUË NÉCROSANTE (SAI),

LM8340 MYOSITE GRANULOMATEUSE INTERSTITIELLE D'ORIGINE INDETERMINEE (SAI),

LM9780 MYOPATHIE PARANÉOPLASIQUE.

Pour les analyses statistiques réalisées, les variables étudiées (binaires, qualitatives ou quantitatives) ont été exprimées pour comparaison en effectif, en pourcentage, en moyenne et/ou médiane. Les analyses étaient univariées.

Les données des patients ont été retrouvées via le logiciel Dx CARE enregistrant les séjours au CHU d'Amiens Picardie, mis en place depuis 2004 (dossier médical papier auparavant).

Cette étude monocentrique a été réalisée à partir de données et échantillons biologiques déjà recueillis (hors loi Jardé), et la base de données a été pseudonymisée.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Les kits de produits utilisés pour l'immunomarquage étaient déjà disponibles au sein du laboratoire d'Anatomie pathologique, car déjà utilisés pour l'étude d'autres organes tels que le rein, les ganglions, la moelle hématopoïétique,... La dilution et donc la nécessité de très petite quantité de réactif pour notre étude a permis d'éviter une nouvelle commande de ces produits.

4. RÉSULTATS

Sur les 158 biopsies musculaires analysées, nous avons exclu 1 doublon (même patient biopsié 2 fois (2006 et 2008) pour exploration d'une myosite de diagnostic difficile : inclusion de la biopsie la plus récente seulement) et 24 patients pour lesquels la congélation le jour du prélèvement n'a pu être réalisée pour diverses raisons (délai d'acheminement trop long, pas suffisamment de matériel,...).

Quatorze autres patients ont été exclus car le prélèvement congelé n'a pas été retrouvé ou bien sa conservation l'a trop endommagée, rendant après réalisation des techniques, des lames de trop mauvaise qualité, contenant du matériel en trop petite quantité, trop replié, vacuolisé au sein des fibres musculaires ou avec destruction du tissu musculaire.

Les marqueurs à type d'anticorps monoclonaux anti-HLA I (HLA-A, B, C) et anti-HLA-II (DR, DB, DQ) et le complément C5b9 ont pu être faits pour les 119 biopsies restantes.

Au total, nous avons donc retenu **119 patients ayant** bénéficié d'une biopsie musculaire avec prélèvement congelé présent et analysable (**Figure 12**).

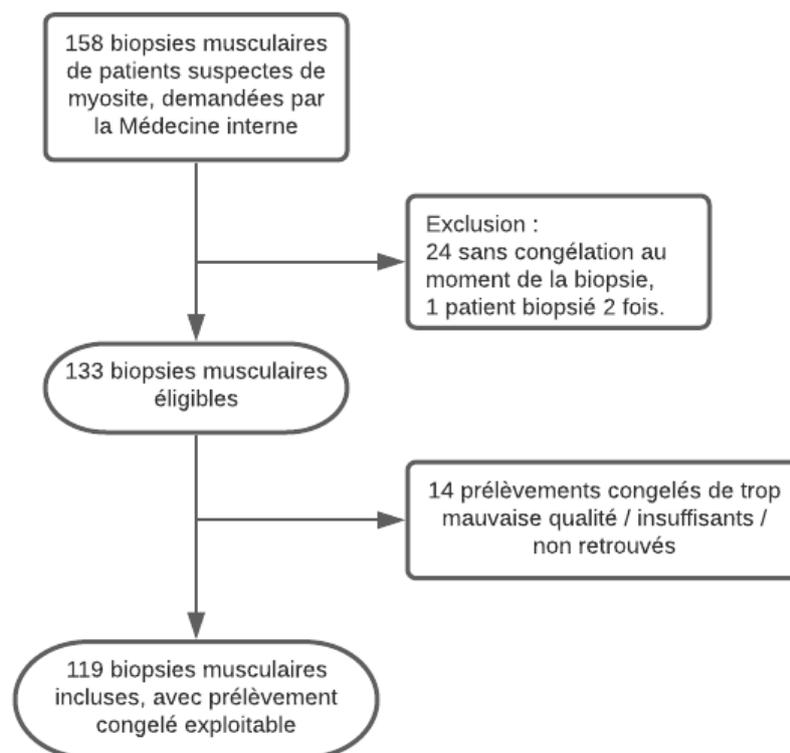


Figure 12. Flow chart de l'étude

La **moyenne d'âge** des patients au moment de la biopsie musculaire était de 54 ans (entre 19 et 82 ans), avec une répartition plutôt homogène homme / femme avec 53,4% d'hommes et 46,6% de femmes.

- Concernant les résultats des données clinico-biologiques :

Dans les **antécédents**, 56 patients soit 47,9% des patients avaient un antécédent de maladie systémique, inflammatoire, auto-immune, tumorale ou hématologique connue (renseignés dans 117 cas).

Une **prise médicamenteuse** suspecte d'imputabilité dans la myosite était retrouvée dans 23,7% des cas, avec majoritairement une prise de statines (5 sans donnée renseignée sur les traitements en cours).

L'**installation des symptômes** était dans 10,1% des cas définie comme aiguë, 20,2% subaiguë, et 69,7% chronique. Elle n'était pas estimable dans les observations retrouvées pour 10 patients.

A l'**examen clinique initial**, on retrouvait une altération de l'état général avec asthénie et/ou perte de poids dans 50,9%, non notifiée pour 5 cas.

Les patients présentaient une hyperthermie dans 11,2% des cas seulement (3 cas dont la donnée était non retrouvée). Des myalgies étaient rapportées chez 80,2% des patients (3 patients pour qui la donnée n'était pas retrouvée), et une amyotrophie chez 34% (sans information pour 16 patients). Pour 9,9% des patients, des clonies ou fasciculations étaient décrites à l'examen neurologique, mais cette donnée n'était pas spécifiée pour 28 patients.

Aux vues de l'examen clinique global, de l'état général et de la chronologie des symptômes, une **pathologie tumorale sous-jacente** était suspectée initialement par le clinicien dans 5,4% des cas, sans avis pour 7 patients.

Concernant l'examen musculo-squelettique avec **testing moteur** selon l'échelle manuelle MRC sur 5 points (**cf Annexe 3**), il était décrit pour 103 patients (16 patients sans testing retrouvé) :

- une **faiblesse musculaire proximale** (autour des articulations rhizoméliques, du tronc, de la tête voire oculomotrice) était retrouvée dans 59,2% des cas, soit pour 61 patients.

Si elle était présente et quantifiée ou décrite (47 patients), elle était alors en moyenne cotée à 3,48/5 (médiane à 4), avec 3 patients à 2/5 et 1 patient à 5/5.

- une **faiblesse musculaire distale** était retrouvée dans 43,7% des cas, soit pour 45 patients.

Si elle était présente et quantifiée ou décrite (28 patients), elle était en moyenne cotée à 3,4/5 (médiane à 4), avec 5 patients à 2/5 et 1 patient à 5/5.

Cette faiblesse musculaire était dans 78,7% des cas symétrique (44 sans données).

Le **reste de l'examen clinique** et du bilan des **atteintes associées** au diagnostic retrouvait (*avec entre 3 et 5 patients par organe sans renseignement*) :

- 12,3% d'atteinte **respiratoire ou pulmonaire**,
- 4,3% d'atteinte **cardiaque**,
- 29,3% d'atteinte **cutanée** ou **vasculaire** (type Raynaud),
- 27,2% d'atteinte **articulaire**,
- 8,7% de **troubles de la déglutition**.

La **gravité générale** de l'atteinte d'un ou plusieurs organes était jugée globalement comme peu grave (51 cas : 43,2%), moyennement grave (53 cas : 44,9%), et plus rarement comme sévère : 14 cas soit 11,8% (1 cas sans renseignement).

Le **bilan biologique** initial présentait :

- une **CRP** élevée en moyenne à 20,6 mg/L (médiane à 5 mg/L, valeur maximale à 180 mg/L et minimale à 0) (donnée manquante dans 9 cas),
- un **fibrinogène** discrètement élevée en moyenne à 4,2 g/L (médiane à 4 g/L, allant de 2 à 10 maximum) (38 cas manquants),
- les **CPK** étaient en moyenne à 2 090 U/L avec une médiane à 419 U/L (allant de 23 à 39 300 U/L) (7 cas manquants),
- la **myoglobulinémie** était élevée à 1 233 µg/L (médiane à 174 µg/L, allant de 3 à 19 758 µg/L) (27 cas manquants),
- l'**aldolase** était - pour les 63 patients pour qui elle était renseignée - en moyenne à 18 U/L avec une médiane à 11 U/L (s'étendant de 1 à 105 U/L),
- la **créatininémie** était en moyenne à 70,8 µmol/L (médiane à 70 µmol/L, allant de 20 à 188 µM) (6 cas manquants).

Le **bilan auto-immun** mettait en évidence :

22 patients avec au moins 1 **ASM**, soit 30,1% parmi ceux chez qui un ASM a été recherché (= 73 patients, en grande partie via le DOT-myosite) (**Figure 13**), répartis entre :

- 17,4% de patients soit 4 patients avec un Ac Anti-Mi2 (alpha ou bêta),
- 13% soit 3 patients avec un Ac PM-Scl100,
- 13% avec un Ac PM-Scl75,
- 8,7% soit 2 patients avec un Ac anti-JO1,

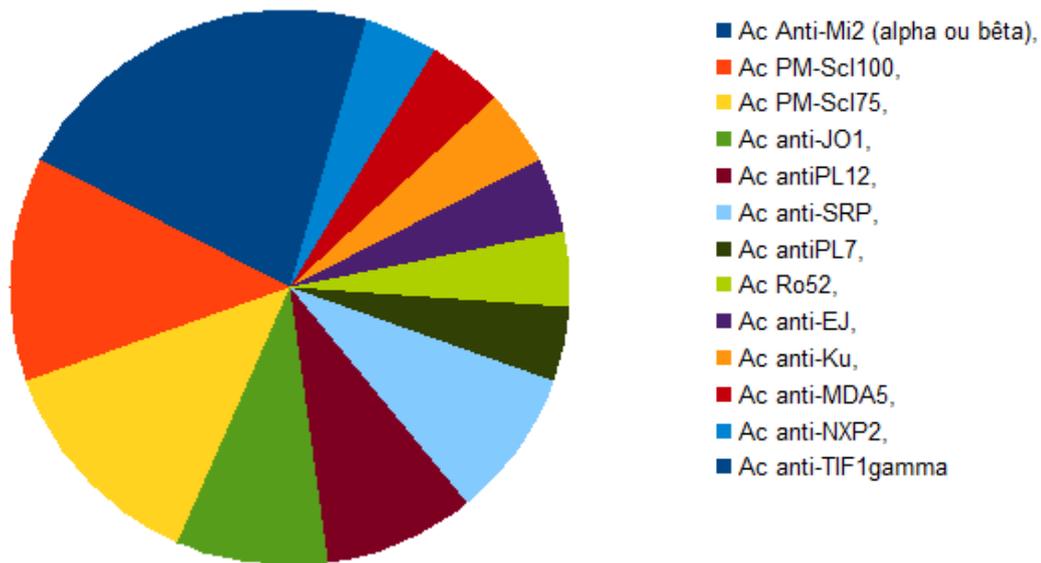
8,7% avec un Ac anti-PL12,
 8,7% avec un Ac anti-SRP,
 4,35% soit 1 patient avec un Ac anti-PL7,
 4,35% avec un Ac Ro52,
 4,35% avec un Ac anti-EJ,
 4,35% avec un Ac anti-Ku,
 4,35% avec un Ac anti-MDA5,
 4,35% avec un Ac anti-NXP2,
 et 4,35% avec un Ac anti-TIF1gamma.

Parmi eux, 5 présentaient une double positivité significative :

2 avec Ac anti-JO1 et anti-Ro52,
 1 avec Ac anti-SAE et anti-MDA5 faible,
 1 avec Ac anti-PL12 et anti-SRP,
 1 avec Ac antiRo52 et antiEJ.

L'Ac le plus spécifique, présent le plus fortement ou bien concordant le plus avec le tableau clinique a été retenu comme Ac principal, pour réaliser les statistiques.

La recherche a été effectuée mais est revenue négative pour les 51 autres patients (soit 69,9% ; 46 patients sans information sur les ASM ou non recherchés).

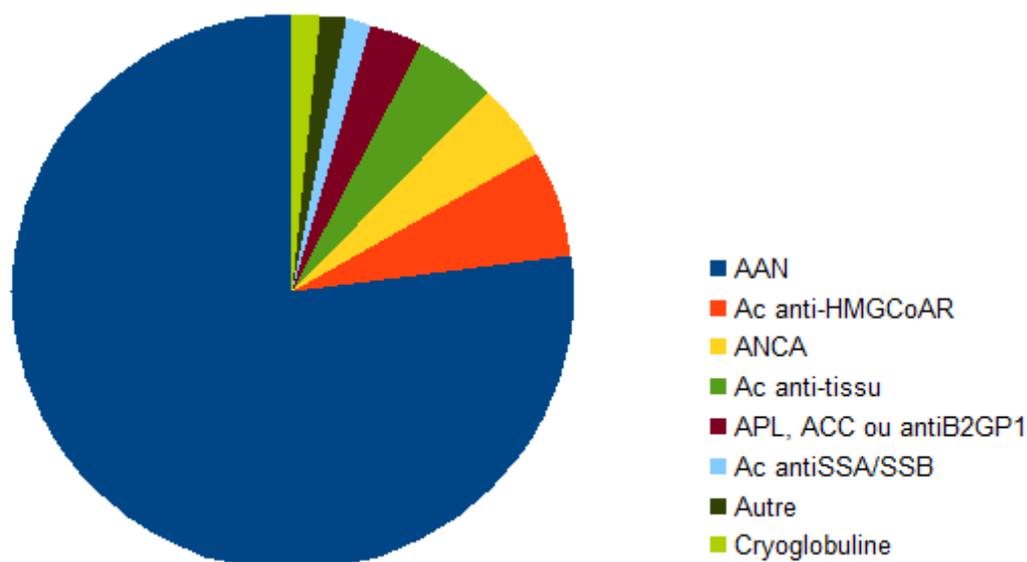


Ac spécifiques de myosite inflammatoire (ASM) retrouvés lors du bilan auto-immun

Figure 13

106 patients ont eu une recherche d'AAM ; parmi eux 65 en présentaient au moins 1, soit 61,3% (Figure 14), répartis entre :

une majorité d'AAN (76,9% soit 50 patients),
 suivi par les Ac anti-HMGCoAR (6,15% soit 4 patients),
 puis quelques autres Ac tels que les ANCA (4,6% soit 3 patients), Ac anti-tissu (4,6%),
 Ac anti-coagulant circulants (APL, ACC ou anti-B2GP1 : 3%),
 ou enfin Ac anti-SSA/SSB, présence d'un autre type d'Ac, ou présence d'une
 cryoglobuline (chacun 1,5% soit 1 patient respectivement).



Ac associés aux myosites (AAM) retrouvés lors du bilan auto-immun

Figure 14

Douze patients avaient 2 AAM ou plus. L'Ac principal a été retenu selon les mêmes règles que les ASM.

Quarante-et-un patients ont donc eu une recherche mais qui est revenue négative ; pour 13 aucune information sur la recherche d'AAM n'a été retrouvée.

Un **bilan complémentaire métabolique et/ou génétique** a été réalisé pour 21 patients (soit 17,8% des cas ; non renseigné pour 1 patient).

Les **examens paracliniques** retrouvaient les résultats suivants :

- à l'**EMG**, réalisé pour 108 patients, un syndrome myogène était présent dans 38,9% des cas,
- à l'**IRM**, réalisée pour 34 patients, un aspect de myosite inflammatoire au niveau des masses musculaires était présent dans 58,8% des cas,
- un **scanner des parties molles** a été réalisé pour un seul patient et décrivait des lésions de myosite également.

Un **cancer** au cours ou au décours des explorations ou du suivi a été révélé chez 10 patients soit 8,4% (3 patients pour qui nous ne savons pas). Les cancers se répartissaient ainsi :

- 3 carcinomes urothéliaux (dont 1 métastatique),
- 1 adénocarcinome broncho-pulmonaire et 1 carcinome épidermoïde pulmonaire non à petites cellules,
- 1 adénocarcinome tubuleux lieberkühnien du côlon,
- 1 adénocarcinome mammaire métastatique,
- 1 adénocarcinome ovarien,
- 1 carcinome papillaire séreux de l'endomètre,
- 1 carcinome épidermoïde cutané,
- 1 carcinome de primitif non retrouvé.

Pour 2 patients, aucune pathologie tumorale solide ou hématologique n'a pu être mise en évidence (décès rapidement au décours pour l'un d'eux) mais était très fortement suspecte aux vues de l'ensemble des résultats cliniques et paracliniques .

Pour 1 patient, une maladie de Crohn a été retrouvée ; pour un autre un angio-oedème d'origine allergique ; enfin pour 2 autres une MGUS.

- Concernant les résultats des données anatomo-pathologiques :

La **localisation de la biopsie musculaire** : elle était réalisée principalement au niveau du membre inférieur proximal (quadriceps surtout - 59% soit 83 patients), pour 25,3% au membre supérieur proximal (deltoïde - 24 patients), parfois au membre inférieur distal (12,6% - 12 patients) et rarement au membre supérieur distal (3,2% - 3 patients). Elle n'était pas renseignée sur 24 biopsies.

Pour les **techniques réalisées**, 112 prélèvements soit 94,1% étaient enregistrés comme ayant eu la réalisation de l'histo-enzymologie, 98 (82,3%) avec marquage par la dystrophine, 5 (4,2%) avec coloration par le trichrome de Masson en complémentaire, et 5 (4,2%) par le rouge Congo.

Les 119 prélèvements étaient donc enregistrés comme ayant une partie en congélation (critère d'inclusion de l'étude). Aucun n'a été enregistré comme envoyé pour réalisation d'une étude en microscopie électronique.

En médiane 3 **niveaux de coupe** étaient réalisés (moyenne à 3,5), avec au maximum 13 niveaux enregistrés pour un prélèvement.

Pour l'**analyse histologique** simple :

- L'**inflammation** était présente dans 42,9% des cas soit sur 51 lames, avec précisément 10 cas où elle était diffuse (8,4%) et 16 cas où elle était focale (13,5%).

Concernant sa **localisation**, elle était :

- endomysiale pour 35,3% des lames (42 lames /119) (= 82,3% *des lames avec inflammation*)
- vasculaire pour 21,9% (26 lames) (50,9% *des lames avec inflammation*),
- intramyocytaire pour 13,5% (16 lames) (31,4% *des lames avec inflammation*),
- périmysiale pour 12,6% (15 lames) (29,4% *des lames avec inflammation*),
- et périfasciculaire dans 10,9% des lames (13 lames) (25,5% *des lames avec inflammation*)

sachant qu'une localisation de l'inflammation n'en exclut pas une autre.

Ses **composants inflammatoires** étaient (non exclusifs entre eux également) : lymphoplasmocytaire pour la majorité (respectivement 100% d'inflammation avec lymphocytes, et 84% avec plasmocytes soit 43 lames), avec des macrophages pour 74,5% des lames (38 lames), avec PNN pour 23,5% (soit 12 lames), et avec PNE pour 9,8% (5 lames).

- L'**atrophie** et/ou **hypertrophie** des fibres musculaires était décrite sur 68 biopsies musculaires soit 57,6%, avec parmi elles 20,6% se localisant en périfasciculaire (14 lames).

- De la **fibrose musculaire** était relevée pour 23,5% lames (28 lames), périmysiale majoritairement (50%) ou diffuse (35,7%), et anecdotiquement endomysiale (14,3%).

- Les signes de **nécrose / régénération** se trouvaient dans 73 lames (61,3%) : ils étaient discrets dans 42% des cas (50 lames), importants dans 15,1% des cas (18 lames), et très intenses dans 4,2% des cas (5 lames).

- L'**involution adipeuse** était notée pour 63 lames soit 52,9%, et en grande majorité mineure (38 lames soit 60,3%), moyenne pour 31,7% des lames (20), et majeure pour 7,9% des lames (5).

- La présence de **capillaires dysmorphiques ou raréfiés** se retrouvait sur 17 lames soit 14,5% des biopsies musculaires.

- Enfin, 1 seule lame avec **dépôt / agrégat protéique ou de matériel** a été décrite sur les lames relues, et aucune avec des vacuoles.

Les signes histologiques étaient présents ainsi selon le diagnostic histologique après relecture (**Table 2**) :

		Biopsie normale	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée	DM	PM	Vascularite / angéite	MNAI	SAS	Fasciite	Anomalie architecturale / structurale	TOTAL
Inflammation	endomysiale	/	5 (6,1%)	10 (71,4%)	8 (66,7%)	10 (100%)	5 (83,3%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (100%)	/	42
	vasculaire	/	/	7 (50%)	10 (83,3%)	1 (10%)	5 (83%)	/	2 (100%)	1 (100%)	/	26
	intramyocytaire	/	/	7 (50%)	2 (16,7%)	6 (60%)	/	1 (50%)	/	/	/	16
	pérимysiale	/	/	3 (21,4%)	6 (50%)	1 (10%)	3 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	/	/	15
	périfasciculaire	/	/	2 (14,3%)	7 (58,3%)	1 (10%)	1 (16,7%)	1 (50%)	/	1 (100%)	/	13
	Absence d'inflammation	33	27	5	1	1	/	/	/	/	/	1
Atrophie	périfasciculaire	/	3	1 (9,1%)	6 (60%)	1 (11,1%)	1	2 (100%)	/	/	/	14
	autre	4 (66,7%)	18 (69,2%)	11 (100%)	3 (30%)	7 (77,8%)	4 (100%)	/	1 (100%)	/	/	48
	Absence d'atrophie	27	5	8	3	1	3	0	1	1	1	50
Fibrose	Endomysiale / Pérимysiale	1 (2,9%)	6 (19,4%)	9 (47,4%)	4 (30,8%)	2 (20%)	3 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	/	/	28
Nécrose/ régénération	++	/	7 (31,8%)	4 (26,7%)	1 (10%)	3 (37,5%)	2 (50%)	1 (50%)	/	/	/	18
	+++	/	1 (4,5%)	2 (13,3%)	1 (10%)	/	/	1 (50%)	/	/	/	5
	Total (+, ++, +++)	9	22	15	10	8	4	2	2	0	1	73
	Absence de nécrose	25	9	4	3	2	2	0	0	1	0	46
Anomalie capillaire		1 (2,9%)	1 (3,2%)	1 (5,9%)	7 (53,9%)	/	5 (83,3%)	/	1 (50%)	1 (100%)	/	16

Table 2. Signes histologiques présents et leur localisation selon le diagnostic retenu après relecture des biopsies musculaires

Très peu de biopsies avaient finalement leurs lames d'histoenzymologie interprétables et complètes par rapport à celles enregistrées dans DIAMIC : n'étant pas essentielles dans notre étude, elles n'ont pas été étudiées ici.

Concernant les **marqueurs en immunohistochimie** :

- 15 biopsies ont bénéficié d'un marquage **CD20**, de lymphocyte B (soit 12,6% des biopsies), qui était :
 - ◆ négatif pour 5 lames (3 biopsies normales, 1 PM, 1 myosite indéterminée selon le diagnostic après relecture),
 - ◆ faible pour 3 lames (1 PM, 1 DM, 1 myosite indéterminée),
 - ◆ moyen pour 6 lames (4 DM, 1 myosite indéterminée et 1 vascularite / angéite),
 - ◆ et fort pour 1 seule lame (1 DM).
- 5 biopsies ont bénéficié d'un marquage **CD68**, de macrophages (soit 4,2%), qui était :
 - ◆ négatif pour 1 lames (biopsie normale),
 - ◆ faible pour 3 lames (1 PM, 1 DM et 1 myosite indéterminée),
 - ◆ moyen pour 1 lames (1 DM),
 - ◆ et fort pour aucune.
- 16 biopsies ont bénéficié d'un marquage **CD3**, pan-lymphocyte T (soit 13,4%), qui était :
 - ◆ négatif pour la majorité des lames : 6 (2 myosites indéterminées, 3 biopsies normales et 1 DM),
 - ◆ faible pour 3 lames (1 DM, 1 PM et 1 vascularite),
 - ◆ moyen pour 4 lames (3 DM et 1 PM),
 - ◆ et fort pour 3 lames (2 myosites indéterminées et 1 DM).
- 29 biopsies ont bénéficié d'un marquage **CD4**, lymphocyte T CD4+ (soit 24,3%), qui était :
 - ◆ négatif pour 4 lames (2 normales, 1 DM et 1 PM),
 - ◆ faible pour 8 lames (2 myosites indéterminées, 2 normales, 1 atrophie neurogène, 1 vascularite, 1 PM et 1 DM),
 - ◆ moyen pour 11 lames (4 myosites indéterminées, 3 DM, 2 PM, 1 MNAI et 1 SAS),
 - ◆ et fort pour 6 lames (5 DM et 1 myosite indéterminée).
- 30 biopsies ont bénéficié d'un marquage **CD8**, lymphocyte T CD8+ (soit 25,2%), qui était :
 - ◆ négatif pour 6 lames (4 normales, 1 myosite indéterminée et 1 atrophie neurogène),
 - ◆ en majorité faible pour 15 lames (6 DM, 3 myosites indéterminées, 3 PM, 1 MNAI, 1 SAS et 1 vascularite),
 - ◆ moyen pour 4 lames (2 DM et 2 PM),

- ◆ et fort pour 5 lames (3 myosites indéterminées et 2 DM).

Les marqueurs cellulaires d'immuno-histochimie étaient répartis ainsi selon le diagnostic après relecture (**Table 3**) :

		Biopsie normale	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée	DM	PM	Vascularite / angéite	MNA I	SAS	Fasciite	Anomalie architecturale / structurale	TOTAL
CD20	++	/	/	1 (33,3%)	4 (66,7%)	/	1 (100%)	/	/	/	/	6
	+++	/	/	/	1 (16,7%)	/	/	/	/	/	/	1
CD68	++	/	/	/	1 (100%)	/	/	/	/	/	/	1
	+++	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0
CD3	++	/	/	/	3 (75%)	1 (50%)	/	/	/	/	/	4
	+++	/	/	2 (50%)	1 (16,7%)	/	/	/	/	/	/	3
CD4	++	/	/	4 (57,1%)	5 (50%)	2 (50%)	/	1 (100%)	1 (100%)	/	/	11
	+++	/	/	1 (14,3%)	5 (50%)	/	/	/	/	/	/	6
CD8	++	/	/	/	2 (20%)	2 (40%)	/	/	/	/	/	4
	+++	/	/	3 (42,9%)	2 (20%)	/	/	/	/	/	/	5

Table 3. Présence des marqueurs immuno-histochimiques d'intensité moyenne ou élevée selon le diagnostic après relecture des biopsies musculaires

(Pourcentage détaillé des lames avec cette intensité pour ledit marqueur et par diagnostic)

Il faut noter que les **prélèvements congelés** étaient globalement très bien **conservés et donc interprétables** (49, soit 41%) pour la lecture des lames techniquées par la suite, de conservation médiocre pour 35% (41), et de mauvaise qualité pour 23% (27).

La **qualité des lames juste après la biopsie**, à l'époque, était dans 69,9% des cas très bonne (79 prélèvements), 27,4% de qualité moyenne (31 prélèvements) et 2,65% mauvaise (3 prélèvements ; 6 sans renseignements).

Les résultats des **nouveaux marqueurs en immunohistochimie** réalisés pour cette étude à partir des prélèvements congelés sont les suivants :

- Les anticorps monoclonaux anti-HLA I (HLA-A, B, C) et anti-HLA-II (DR, DB, DQ) étaient interprétables pour une grande majorité soit 118 prélèvements (99,2%).

○ Pour le HLA-I :

Sa localisation était précisée pour 108 lames : au niveau des cellules endomysiales pour 63 biopsies soit 58,3%, au niveau intramyocytaire de manière hétérogène pour 24 (22,2%), intramyocytaire homogène pour 16 (14,8%), et enfin membranaire ou sarcolemmique pour 5 (4,6%). Elle n'était pas précisée pour 2 lames pour lesquelles le marquage restait trop incertain ou non réussi.

○ Pour le HLA-II :

Sa localisation était précisée pour 107 lames : au niveau des cellules endomysiales pour 92 biopsies soit 86%, de manière diffuse dans l'endomysium pour 4 (3,7%), au niveau intramyocytaire de manière hétérogène pour 7 (6,5%), intramyocytaire homogène pour 1 (0,9%), et enfin membranaire ou sarcolemmique pour 3 (2,8%). Elle n'était pas précisée pour 3 lames pour lesquelles le marquage restait trop incertain ou non réussi.

- L'anticorps monoclonal **anti-C5b9** a été réalisé sur les 119 lames, mais 12 d'entre elles (10%) étaient d'interprétation trop douteuse pour préciser la localisation du HLA, ou avec échec du marquage. Sa localisation était au niveau du tissu de soutien et dans les cellules inflammatoires (soit sans localisation pathologique) pour 90 biopsies (84,1%), sarcolemmique pour 3 (2,8%), et au niveau endothélial / des capillaires endothéliaux pour 14 (soit 13%).

Si l'on s'intéresse maintenant à la **répartition** de ces nouveaux immuno-marqueurs **selon le diagnostic retenu après relecture**, on peut noter ce qui suit :

- Le **HLA I** était réalisé et interprétable pour 34 biopsies musculaires normales, 29 dont le diagnostic d'atrophie neurogène a été retenu, 19 myosites indéterminées, 13 DM, 9 PM, 6 vascularites / angéites, 2 MNAI, 2 SAS, 1 fasciite et 1 anomalie architecturale / structurale (118 biopsies au total).

La localisation selon le diagnostic était comme telle (**Table 4**) :

	Biopsie normale	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée	DM	PM	Vascularite / angéite	MNAI	SAS	Fasciite	Anomalie architecturale / structurale	TOTAL
Cellules endomyosiales	26 (83,9%)	21 (77,8%)	6 (33,3%)	2 (16,7%)	2 (25%)	3 (50%)	1 (50%)	/	1 (100%)	1 (100%)	63
Intramyocyttaire homogène	2 (6,5%)	1 (3,7%)	3 (16,7%)	6 (50%)	1 (12,5%)	2 (33,3%)	/	1 (50%)	/	/	16
Intramyocyttaire hétérogène	2 (6,5%)	4 (14,8%)	8 (44,4%)	4 (33,3%)	3 (37,5%)	1 (16,7%)	1 (50%)	1 (50%)	/	/	24
Membranaire / sarcolemmique	1 (3,2%)	1 (3,7%)	1 (5,6%)	/	2 (25%)	/	/	/	/	/	5
TOTAL	31	27	18	12	8	6	2	2	1	1	108

Table 4. Localisation du HLA I selon le diagnostic retenu après relecture des biopsies musculaires

- Le **HLA II** était réalisé et interprétable pour 33 biopsies musculaires normales, 29 dont le diagnostic d'atrophie neurogène a été retenu, 19 myosites indéterminées, 12 DM, 10 PM, 6 vascularites / angéites, 2 MNAI, 2 SAS, 1 fasciite et 1 anomalie architecturale / structurale (118 biopsies).

La localisation selon le diagnostic était comme telle (**Table 5**) :

	Biopsie normale	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée	DM	PM	Vascularite / angéite	MNAI	SAS	Fasciite	Anomalie architecturale / structurale	TOTAL
Cellules endomyosiales	29 (96,7%)	27 (100%)	14 (77,8%)	6 (54,6%)	6 (66,7%)	6 (100%)	2 (100%)	/	1 (100%)	1 (100%)	92
Intramyocyttaire homogène	/	/	/	/	/	/	/	1 (50%)	/	/	1
Intramyocyttaire hétérogène	1 (3,3%)	/	2 (11,1%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)	/	/	1 (50%)	/	/	7
Diffus	/	/	1 (5,6%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)	/	/	/	/	/	4
Membranaire / sarcolemmique	/	/	1 (5,6%)	1 (9,1%)	1 (11,1%)	/	/	/	/	/	3
TOTAL	30	27	18	11	9	6	2	2	1	1	107

Table 5. Localisation du HLA II selon le diagnostic retenu après relecture des biopsies musculaires

- L'anticorps monoclonal **anti-C5b9** était réalisé et interprétable pour 30 biopsies musculaires avec atrophie neurogène, 28 biopsies musculaires normales, 17 myosites indéterminées, 12 DM, 9 PM, 6 vascularites / angéites, 2 MNAI, 1 SAS, 1 fasciite et 1 anomalie architecturale / structurale (107 biopsies).

La localisation selon le diagnostic était comme telle (**Table 6**) :

	Biopsie normale	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée	DM	PM	Vascularite / angéite	MNAI	SAS	Fasciite	Anomalie architecturale / structurale	TOTAL
Normal	27 (96,4%)	26 (89,7%)	13 (68,4%)	7 (58,3%)	8 (100%)	6 (100%)	1 (50%)	/	1 (100%)	1 (100%)	90
Sarcolemmique	/	/	1 (5,3%)	/	/	/	1 (50%)	1 (100%)	/	/	3
Capillaires endomysiaux	1 (3,6%)	3 (10,3%)	5 (26,3%)	5 (41,7%)	/	/	/	/	/	/	14
TOTAL	28	29	19	12	8	6	2	1	1	1	107

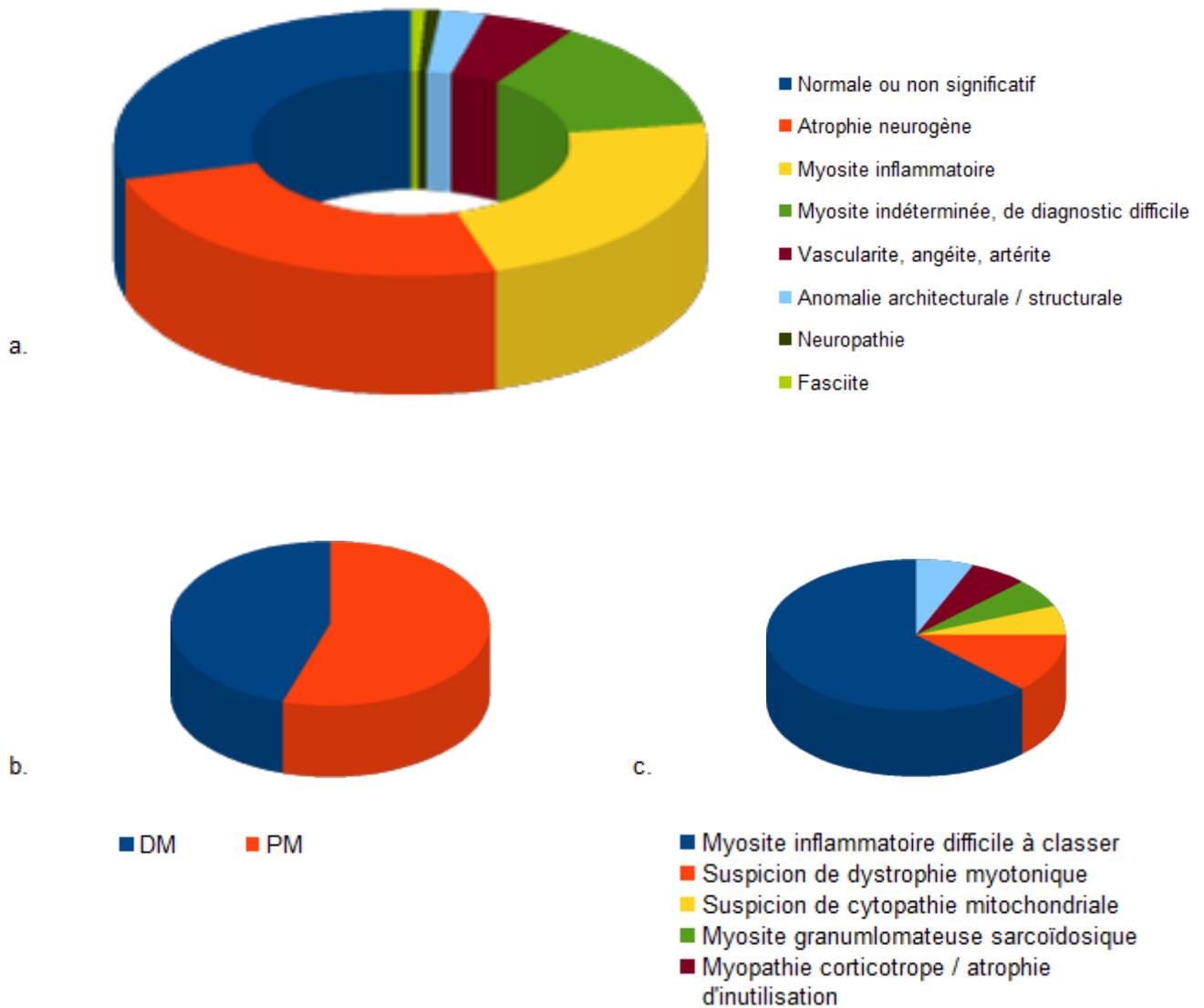
Table 6. Localisation du complément C5b9 selon le diagnostic retenu après relecture des biopsies

- Concernant les diagnostics retenus :

Pour le **diagnostic retenu initialement par le médecin anatomo-pathologiste**, il se répartit comme tel (**Figure 15**) :

- 22,7% = 27 biopsies musculaires en faveur d'une **myosite inflammatoire**, réparties ainsi :
12 DM (45,16%, ou 10% par rapport à l'ensemble des biopsies musculaires réalisées),
15 PM (54,83%, ou 12,6% de l'ensemble des biopsies),
pas de cas de SAS /OM, ni IBM, ni MNAI ;
- 13,5% = 16 en faveur d'une **myosite indéterminée, difficile à classer, de diagnostic difficile ou autre diagnostic**, parmi lesquels :
10 myosites inflammatoires difficiles à classer,
2 suspicions de dystrophies myotoniques,
1 suspicion de cytopathie mitochondriale,
1 myosite granulomateuse sarcoïdique,
1 myopathie primitive corticotrope avec atrophie d'inutilisation,
et 1 myosite à macrophages type post-vaccinal ;
- 2,5% = 3 en faveur d'une **anomalie structurale ou architecturale** évoquant plutôt une maladie neurogène ou myopathie métabolique / génétique,
- 25,2% = 30 en faveur d'une **atrophie neurogène** sans orientation diagnostique autre,
- 0,8% = 1 en faveur d'une **neuropathie**,
- 5% = 6 en faveur d'une **vascularite, angéite ou artérite**,
- 0,8% = 1 en faveur d'une **fasciite**,

- 29,4% = 35 biopsies musculaires décrites comme **normales** ou avec des lésions non significatives.



Diagnostic anatomo-pathologique retenu initialement
 a. Répartition globale
 b. Détail de la répartition des diagnostics de myosites inflammatoires
 c. Détail de la répartition des diagnostics de myosites indéterminées ou de diagnostic difficile

Figure 15

Pour le **diagnostic retenu au total initialement par le médecin clinicien**, tenant en compte les résultats de la biopsie musculaire entre autres, il se répartit comme tel (**Figure 16**) :

- 33,6% = 40 cas de **myosites inflammatoires**, réparties entre :
 - 13 PM (32,5%, ou 10,9% sur l'ensemble des biopsies musculaires),
 - 11 SAS / OM (27,5%, ou 9,2% sur l'ensemble),
 - 8 DM (20%, ou 6,7% sur l'ensemble),
 - 7 MNAI (17,5%, ou 5,9% sur l'ensemble),
 - 1 IBM (2,5%, ou 0,8% sur l'ensemble) ;
- 21,8% = 26 cas de **cas autres**, myopathie ou myosite indéterminée ou difficile à classer, comprenant les suspicions de myopathies génétiques ou métaboliques :
 - 6 myosites inflammatoires, autoimmunes ou difficiles à classer,
 - 5 myopathies métaboliques (dont cytopathies mitochondriales et 1 maladie de MERRF - suspectées ou confirmées),
 - 4 myopathies génétiques (dont dystrophies myotoniques, 1 myopathie fascio-scapulo-humérale - suspectées ou confirmées),
 - 3 fibromyalgies ou syndrome de fatigue chronique (dont 1 associée à un déficit humoral primitif en Ig),
 - 2 myopathies secondaire à une hyperactivité et 1 myoneuropathie post-réanimation,
 - 5 pathologies autres (SAPL, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome de Gleich, angio-oedème allergique, fibrose pulmonaire idiopathique isolée) ;
- 3,4% = 4 cas de **myosites toxiques ou médicamenteuses**,
- 9,2% = 11 cas de **vascularites ou maladies systémiques** ou **(myo)fasciites** (2 fasciites),
- 12,6% = 15 étiologies **neurologiques**,
- 5,9% = 7 étiologies **rhumatologiques** (dont les causes de rhumatisme inflammatoire),
- 10% = 12 cas **normaux ou de régression spontanée**,
- 3,4% = 4 cas **sans suivi ou sans diagnostic final** renseigné ou retrouvé.

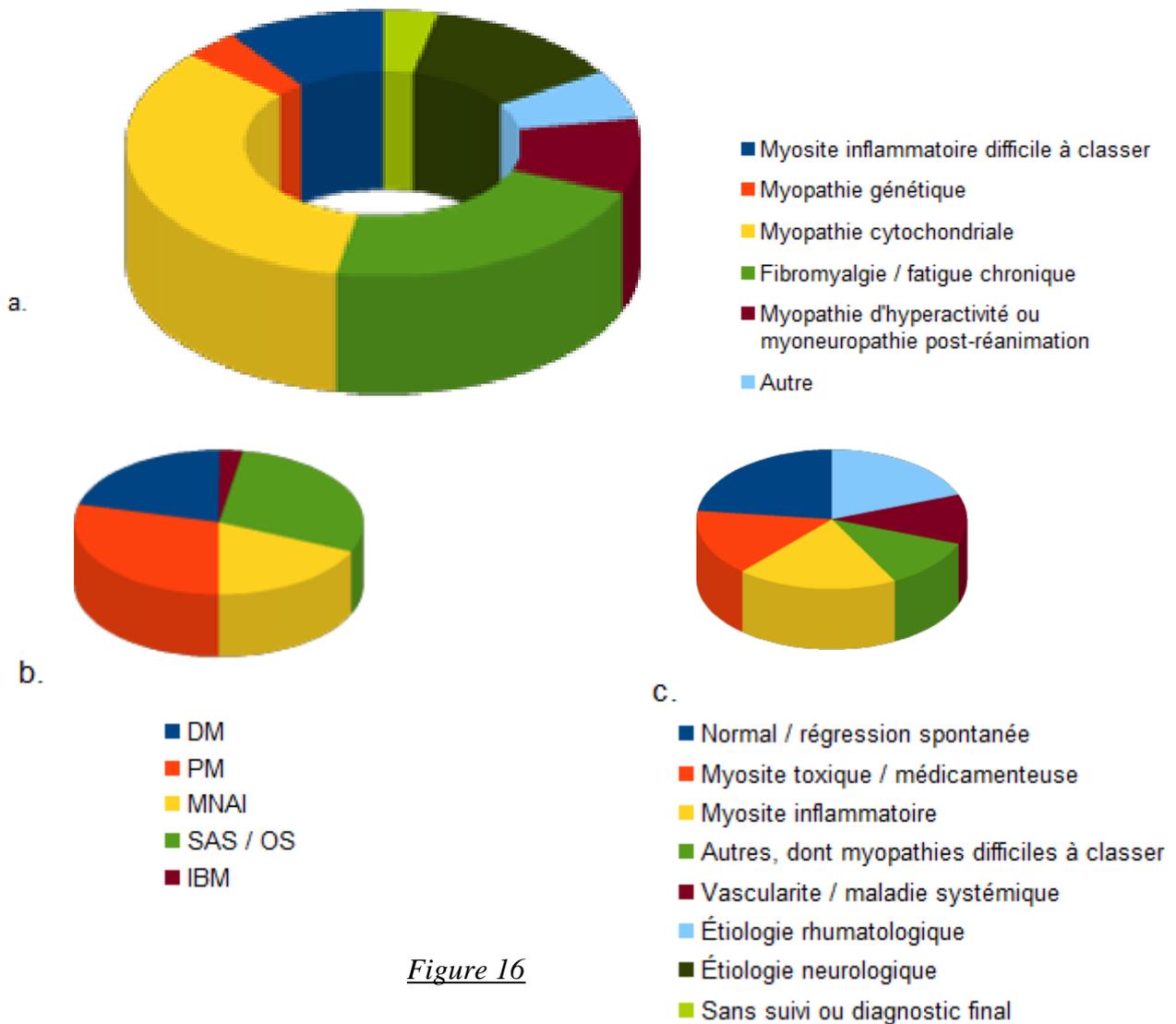


Figure 16

Diagnostic retenu par le clinicien

a. Répartition globale

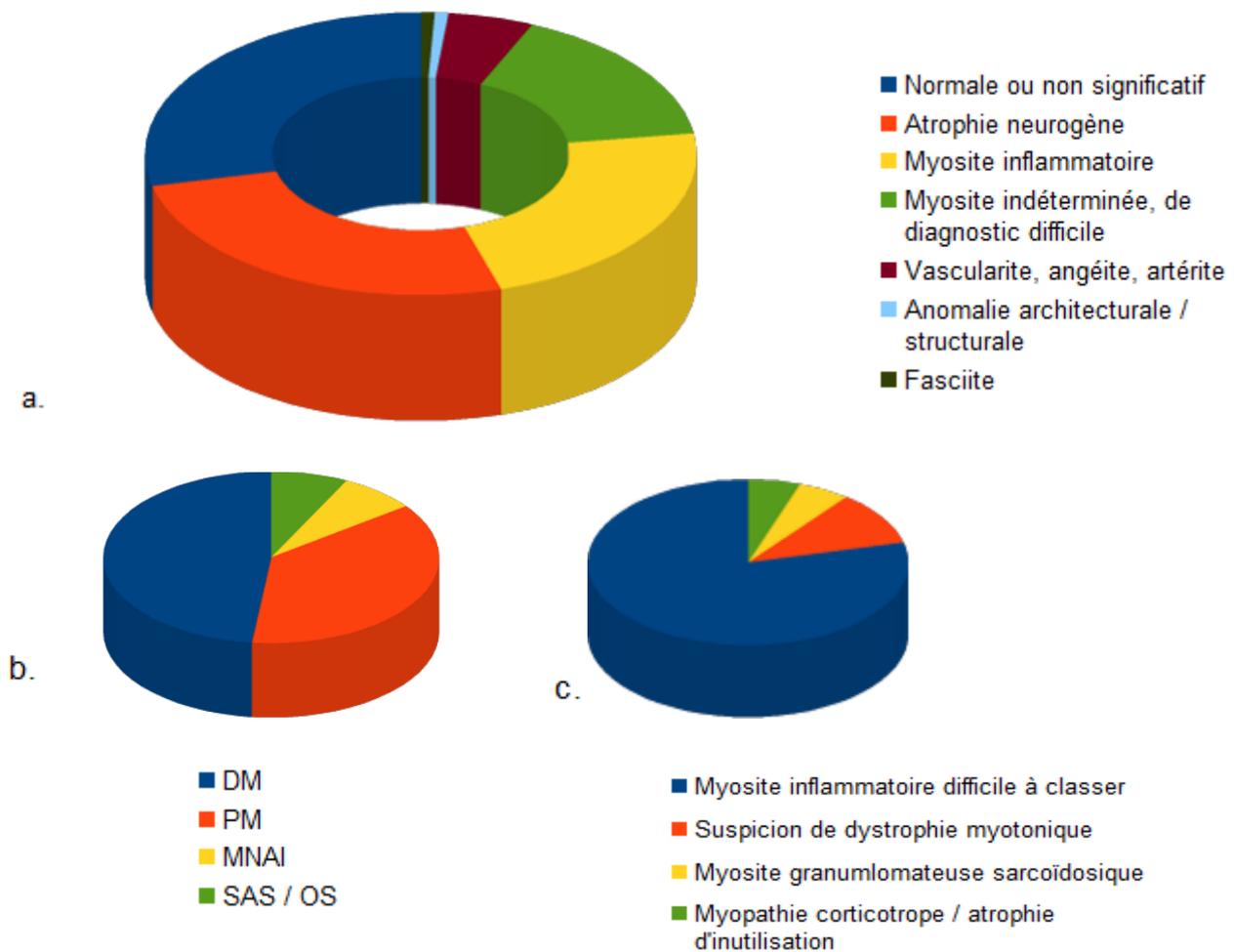
b. Détail de la répartition des diagnostics de myosites inflammatoires

c. Détail de la répartition des diagnostics autres dont myopathies inflammatoires indéterminées ou myopathies

Pour le **diagnostic retenu après la relecture des biopsies musculaires**, complétées par la réalisation de marqueurs d'immunohistochimie, ils se répartissent comme tel (**Figure 17**) :

- 22,6% = 27 biopsies musculaires en faveur d'une **myosite inflammatoire**, réparties ainsi :
 - 13 DM (48,1%, ou 10,9% de l'ensemble des biopsies musculaires réalisées),
 - 10 PM (37%, ou 8,4% de l'ensemble des biopsies),
 - 2 MNAI (7,4%, ou 1,7% de l'ensemble des biopsies),
 - 2 SAS / OM (7,4%, ou 1,7% de l'ensemble des biopsies),
 - et aucun cas d'IBM ;

- 16% = 19 en faveur d'une **myosite indéterminée, difficile à classer, de diagnostic difficile ou autre diagnostic** :
 - 15 myosites inflammatoires difficiles à classer,
 - 2 suspicions de dystrophies myotoniques,
 - 1 myosite granulomateuse sarcoïdique,
 - et 1 myopathie primitive corticotrope avec atrophie d'inutilisation ;
- 0,8% = 1 en faveur d'une **anomalie structurale ou architecturale** évoquant plutôt une maladie neurogène ou myopathie métabolique / génétique,
- 26% = 31 en faveur d'une **atrophie neurogène** sans orientation diagnostique autre,
- 0 en faveur d'une **neuropathie**,
- 5% = 6 en faveur d'une **vascularite, angéite ou artérite**,
- 0,8% = 1 en faveur d'une **fasciite**,
- 28,6% = 34 biopsies musculaires décrites comme **normales** ou avec des lésions non significatives.



Diagnostic anatomo-pathologique retenu après réalisation des marquages et relecture

a. Répartition globale

b. Détail de la répartition des diagnostics de myosites inflammatoires

c. Détail de la répartition des diagnostics de myosites indéterminées ou de diagnostic difficile

Figure 17

Si l'on **compare le diagnostic avant / après relecture** et réalisation des marqueurs :

- ❖ Au total 90 relectures (75,6%) retrouvaient un **diagnostic similaire** à celui retenu par le médecin anatomopathologiste (**Figure 18**) ;
- ❖ 29 **diagnostics étaient différents** (24,4%) (**Table 7**), avec parmi eux :
 - 4 cas soit 3,4% de l'ensemble des biopsies musculaires où les **diagnostics** sont **relativement similaires** (ex : passage de diagnostic normal à anomalie architecturale ou atrophie neurogène, ou l'inverse)
 - 5 cas soit 4,2% où les **diagnostics** diffèrent **dans le type de pathologie retenue** (ex : passage de DM à atrophie neurogène, ou de vascularite à DM, ...)

- 10 cas soit 8,4% où le diagnostic de myosite inflammatoire ne change pas, mais le **sous-type de myosite** est **différent** (ex : passage de PM à DM, DM à MNAI, ...)
- 10 cas soit 8,4% où le **diagnostic reste difficile ou incertain**, voire remet en question le diagnostic initialement posé (ex : diagnostic initial de PM / DM restant incertain ; DM évoquant plutôt une PM / SAS ; atrophie neurogène évoquant finalement une MNAI ou une atrophie sévère ; ou encore).

Diagnostic clinique retenu	Diagnostic anatomo - pathologique initial	Diagnostic anatomo-pathologique après relecture	Différence diagnostique
SAS / Sd de chevauchement	Atrophie neurogène	N	0
DM	N	Atrophie neurogène	0
Étiologie neurologique	Atrophie neurogène	MI (Atrophie neurogène en régénération)	0
Autre	N	Atrophie neurogène	0
MNAI	PM	MNAI	1
SAS / Sd de chevauchement	MI (PM / DM)	DM	1
Étiologie neurologique	PM	DM	1
Vascularite / maladie systémique	MI (DD atrophie / vascularite / myopathie primitive)	Vascularite / artérite / angéite	1
SAS / Sd de chevauchement	PM	SAS / OM	1
PM	MI (DM / PM)	PM	1
PM	MI (PM/DM)	DM	1
Fasciite	MI (myosite inflammatoire mononucléée)	DM	1
MNAI	MI (PM / DM)	MI (PM mais IHC atypique)	1
PM	MI (DM / PM)	MI (PM mais IHC atypique)	1
SAS / Sd de chevauchement	Vascularite / artérite / angéite	SAS / OM	2
MNAI	MI (myosite à macrophages post-vaccinale)	MNAI	2
DM	DM	Vascularite / artérite / angéite	2
Autre	Vascularite / artérite / angéite	DM	2
Autre	MI (cytopathie mitochondriale)	N	2

PM	PM	MI (PM / DM)	3
MNAI	PM	MI (PM / OS)	3
PM	DM	MI (PM / DM)	3
Étiologie neurologique	Atrophie neurogène	MI (DD : MNAI / PM / neuropathie)	3
PM	DM	MI (dystrophie musculaire / PM)	3
Autre	PM	MI (DM / Vascularite)	3
Étiologie neurologique	Atrophie neurogène	MI (Atrophie sévère / MNAI)	3
SAS / Sd de chevauchement	DM	MI (PM / OM)	3
Vascularite / maladie systémique	N	MI (Atrophie myogène / PM)	3
Autre	MI (dystrophie myotonique)	MI (DD, quelques anomalies)	3

Table 7. Comparaison des diagnostics anatomo-pathologiques initiaux et après relecture

0 = peu de différence diagnostique / 1 = diagnostic affiné de myosite inflammatoire / 2 = diagnostic changeant de type / 3 = diagnostic restant délicat ou incertain. (DD = diagnostic difficile ; IHC = immuno-histochimie ; N = normal ; MI = myosite indéterminée ou de diagnostic difficile ; Sd = syndrome)

Pour évaluer maintenant la concordance diagnostique anatomoclinique, si l'on compare les **diagnostics anatomo-pathologiques avant / après relecture avec le diagnostic clinique retenu**, parmi les 29 biopsies ayant un diagnostic pathologique différent avant / après relecture et réalisation des marqueurs immunologiques (**Table 8** et **Figure 18**), on retrouve :

- ❖ 9 patients (31%, soit 7,6% des lames totales) **gardent un diagnostic pathologique différent de celui retenu par le médecin clinicien**, et les **2 diagnostics pathologiques sont très similaires** : la relecture n'aide pas au diagnostic clinique final,
- ❖ 17 patients (58,6%, soit 14,3% au total), grâce à la relecture anatomo-pathologique des biopsies musculaires avec réalisation des marqueurs, bénéficient d'un **diagnostic plus proche ou concordant avec celui qui a été retenu par le clinicien**,
- ❖ 3 patients (10,3%, soit 2,5% au total) ont un **diagnostic pathologique, après la relecture des biopsies, qui s'éloigne de celui finalement retenu par le clinicien**.

Table 8. Comparaison des diagnostics anatomo-pathologiques avant et après relecture par rapport aux diagnostics cliniques : évaluation de l'apport diagnostique de la relecture

0 = diagnostics pathologiques (+- similaires) restant différents du diagnostic clinique / 1 = diagnostic pathologique après relecture concordant mieux au diagnostic clinique conclu

/ 2 = diagnostic pathologique après relecture s'éloignant du diagnostic clinique conclu.

(MI = myosite indéterminée ou de diagnostic difficile ; DD = diagnostic difficile ; IHC = immuno-histochimie ; N = normal ; M = maladie ; Sd = syndrome)

Diagnostic clinique retenu	Diagnostic anatomo-pathologique initial	Diagnostic anatomo-pathologique après relecture	Comparaison diagnostique
SAS / Sd de chevauchement	Atrophie neurogène	N	0
Autre : suspicion dystrophie myotonique	MI (dystrophie myotonique)	MI (DD: quelques anomalies)	0
PM	PM	MI (PM / DM)	0
Étiologie neurologique	Atrophie neurogène	MI (Atrophie neurogène en régénération)	0
Étiologie neurologique	PM	DM	0
Autre : sd de Gleich	Vascularite / artérite / angéite	DM	0
Autre : MI	PM	MI (DM / Vascularite)	0
Étiologie neurologique (SLA)	Atrophie neurogène	MI (Atrophie sévère / MNAI)	0
Fasciite	MI (myosite inflammatoire)	DM	0
MNAI	PM	MNAI	1
DM	N	Atrophie neurogène	1
SAS / Sd de chevauchement	Vascularite / artérite / angéite	SAS / OM	1
MNAI	MI (myosite à macrophages post-vaccinale)	MNAI	1
MNAI	PM	MI (PM / SAS)	1
MNAI	MI (PM / DM)	MI (PM mais IHC atypique)	1
SAS / chevauchement	MI (PM / DM)	DM	1
Vascularite / maladie systémique	MI (DD atrophie / vascularite / myopathie primitive)	Vascularite / artérite / angéite	1
Autre : Myoneuropathie post-réanimation	N	Atrophie neurogène	1
PM	DM	MI (PM/DM)	1
Étiologie neurologique	Atrophie neurogène	MI (DD : MNAI / PM / neuropathie)	1
SAS / Sd de chevauchement	PM	SAS / OM	1
PM	DM	MI (dystrophie musculaire / PM)	1
PM	MI (DM / PM)	PM	1
PM	MI (DM / PM)	MI (PM mais IHC atypique)	1
SAS / Sd de chevauchement	DM	MI (PM / OM)	1
Vascularite / maladie systémique	N	MI (Atrophie myogène / PM)	1
DM	DM	Vascularite / artérite / angéite	2
Autre : Cytopathie mitochondriale	MI (cytopathie mitochondriale)	N	2
PM	MI (PM/DM)	DM	2

Table 8. Comparaison des diagnostics anatomo-pathologiques avant et après relecture par rapport aux diagnostics cliniques : évaluation de l'apport diagnostique de la relecture

0 = diagnostics pathologiques (+- similaires) restant différents du diagnostic clinique / 1 = diagnostic pathologique après relecture concordant mieux au diagnostic clinique conclu
 / 2 = diagnostic pathologique après relecture s'éloignant du diagnostic clinique conclu.
 (MI = myosite indéterminée ou de diagnostic difficile ; DD = diagnostic difficile ; IHC = immuno-histochimie ; N = normal ; M = maladie ; Sd = syndrome)



- Diagnostics histologiques identiques avant / après marquages et par rapport au diagnostic clinique final
- Diagnostics histologiques restant différents de celui clinique final
- Diagnostic histologique après relecture se rapprochant / concordant avec le diagnostic clinique final
- Diagnostic histologique après relecture s'éloignant du diagnostic clinique final

Figure 18. Concordance des diagnostics histologiques avant / après réalisation des marqueurs et relecture, par rapport au diagnostic clinique retenu

Après analyse de l'ensemble des **diagnostics en fonction des années**, on observe la répartition suivante (**Table 9**) :

		Biopsie N	Atrophie neurogène	Myosite indéterminée / Autre	DM	PM	Vascularite	MNAI / SAS / IBM	Fasciite	Anomalie archi	Neuropathie / Etiol neuro	Etiol rhumato	Myosite toxique / médic	Pas de suivi / diag
2004 - 2008	DHI	19	9	7	1	3	4	0	0	0	4	-	-	-
	DHR	18	11	6	2	4	4	1/0/0	0	0	1	-	-	-
	DC	1	-	9	1	7	8	0/1/0	1	-	8	3	2	6
2009- 2012	DHI	12	7	3	6	6	1	0	0	1	0	-	-	-
	DHR	10	7	7	5	2	3	1/1/0	0	0	0	-	-	-
	DC	4	-	9	3	3	3	1/3/0	1	-	4	3	1	1
2013 - 2016	DHI	12	11	5	3	1	1	0	0	0	1	-	-	-
	DHR	13	10	4	4	1	1	1/0/0	0	0	0	-	-	-
	DC	8	-	6	3	2	1	2/3/0	0	-	6	3	0	1
2017 - 2020	DHI	7	9	5	4	7	4	0	1	3	0	-	-	-
	DHR	8	11	6	3	4	3	2/1/0	1	1	0	-	-	-
	DC	3	-	9	3	1	3	6/5/1	1	-	3	2	2	0

Table 9. Diagnostics histologiques avant/après relecture et clinique, selon les années, par tranches de 4 ans

(archi = architecturale ; diag = diagnostic ; DHI = diagnostic histologique initial ; DHR = diagnostic histologique après relecture ; DC = diagnostic clinique ; etiol = étiologie ; médic = médicamenteuse ; neuro = neurologique ; rhumato = rhumatologique)

En étudiant la **sévérité clinique générale selon le diagnostic clinique retenu**, les cas les plus sévères étaient rapportés à un diagnostic autre (3 cas autre que myosite avec une atteinte clinique grave, soit 12% des atteintes sévères parmi toutes).

La répartition selon le diagnostic suit ensuite la répartition suivante (**Table 10**) :

	Peu grave, peu de retentissement	Gravité moyenne	Très sévère
DM	1 (1,9%)	5 (9,4%)	2 (14,3%)
PM	5 (9,8%)	7 (13,2%)	1 (7,1%)
MNAI	1 (1,9%)	5 (9,4%)	1 (7,1%)
SAS	4 (7,8%)	5 (9,4%)	2 (14,3%)
IBM	0	0	1 (7,1%)
Myosite toxique / médicamenteuse	2 (3,9%)	2 (3,7%)	0
Vascularite / maladie systémique	4 (7,8%)	3 (5,6%)	2 (14,3%)
Fasciite	1 (1,9%)	1 (1,9%)	0
Étiologie neurologique	4 (7,8%)	9 (16,9%)	2 (14,3%)
Etiologie rhumatologique	6 (11,7%)	1 (1,9%)	0
Régression spontanée	11 (21,6%)	1 (1,9%)	0
Autre	10 (19,6%)	12 (22,6%)	3 (21,4%)
Pas de suivi ou diagnostic	2 (3,9%)	2 (3,8%)	0
TOTAL	51	53	14

Table 10. Gravité clinique globale selon le diagnostic clinique retenu

Concernant les **cancers finalement retrouvés** au décours de la prise en charge jusqu'à plusieurs années après, parmi les 6 suspicions au terme de l'examen clinique, 1 a été retrouvé et confirmé (adénocarcinome du côlon) ; 1 autre reste fortement suspect du fait de l'altération générale rapide et progressive du patient et de son évolution fatale.

5. DISCUSSION

5.1. *Faisabilité technique et implantation au CHU d'Amiens*

Nous remarquons tout d'abord que parmi les 157 patients potentiellement incluables dans notre étude, 24 patients soit presque 1/6^{ème} n'ont pas eu de prélèvement musculaire congelé. Or cette congélation est essentielle pour réaliser l'ensemble des techniques pour l'interprétation d'une biopsie musculaire suspecte de myosite inflammatoire.

Quatorze autres patients ont dû être exclus du fait d'une qualité de congélation trop mauvaise ou d'une quantité insuffisante. Au total presque ¼ des patients n'ont pu avoir des biopsies musculaires réalisées comme il se doit pour leur interprétation. Il faut y ajouter 27 biopsies musculaires congelées, incluses dans notre étude, mais dont la conservation était médiocre, ne permettant pas une interprétation optimale du prélèvement ensuite.

La nécessité d'un meilleur acheminement depuis le site de prélèvement, plus rapide (<2h juste après prélèvement au bloc opératoire), et d'un prélèvement de volume suffisant sont un premier enseignement de ce travail. La présence de 2 sites Sud et Nord du CHU d'Amiens actuellement rend plus difficile le respect de ce délai.

Nous pouvons proposer une réunion à visée informative et d'échange sur les problématiques rencontrées, pour les différents acteurs entrant en jeu dans la réalisation d'une biopsie musculaire, du demandeur jusqu'à la personne interprétant les biopsies. Une note informative et d'instructions pourrait résumer ce moment d'échange, après avoir réfléchi à des solutions aux problèmes relevés pour l'application de cette contrainte temporelle.

La mise en place des marqueurs n'a pas été évidente : tout d'abord pour ressortir l'ensemble des prélèvements musculaires sélectionnés et vérifier leur état de conservation, puis pour trouver les bonnes méthodes en pratique, les bonnes dilutions, avec des lames témoins fiables.

Cependant, maintenant mis en place avec une méthode de réalisation simple et accessible par les techniciens, les prochaines biopsies musculaires suspectes de myosites arrivant dans le service d'Anatomie pathologique pourront bénéficier en routine de ces marqueurs immunohistochimiques : la méthode pourra perdurer, voire s'améliorer.

De plus, les marquages du HLA peuvent en théorie être réalisés à partir des lames en paraffine et/ou du prélèvement fixé : de futurs prélèvements pourraient être testés, si la congélation n'a pas été réalisable par exemple. La mise en place des marquages de nécrose / régénération

pourrait également être faite et aider à l'interprétation de certaines biopsies musculaires (MNAI).

5.2. Intérêt des marquages

Notre étude montre au total une discordance des diagnostics histologiques dans ¼ des cas, avec un apport de la relecture des lames notamment grâce à la réalisation des marqueurs immuno-histochimiques pour 13% des patients (diagnostic différent et/ou précision du sous-type de myosite), et un apport relatif dans 8% (diagnostic restant difficile ou incertain). Les myosites inflammatoires étant des pathologies rares et de classification délicate, cet apport peut être majeur dans l'avancement de la classification des myosites.

En comparant avec les diagnostics cliniques, on observe que 14,3% des biopsies musculaires relues avec les marquages bénéficient d'un diagnostic histologique similaire ou plus proche du diagnostic clinique retenu au final, et seules 2,5% ont des diagnostics histologiques s'éloignant du diagnostic clinique. Ces résultats soulignent l'intérêt de la réalisation des marqueurs pour s'approcher au plus près d'un diagnostic spécifique de sous-type de myosite (5,61,86,87), tout comme le soulignent plusieurs études comme celle de Rodriguez et al. montrant une meilleure spécificité du diagnostic de myopathie inflammatoire en combinant les marquages HLA-I et II (88). Nous n'avons pas pu évaluer le retentissement éventuel des nouveaux marquages sur le diagnostic qui aurait été retenu par le clinicien, si les marquages avaient été disponibles à ce moment-là.

Presque la moitié de la population étudiée avait un antécédent personnel notable (maladie systémique, inflammatoire, auto-immune, tumorale ou hématologique); encore peu d'études ont relevé la présence de terrain pathologique ou de maladies associées aux myosites inflammatoires - hormis les myosites associées aux cancers. Des prédispositions génétiques semblent surtout associées à la survenue d'une myosite inflammatoire et font l'objet de nombreuses recherches actuellement ; le sexe, l'âge, la saison et le lieu de vie restent débattus concernant leur implication dans la survenue d'un sous-type de myosite (2,9,10) .

5.3. Validité externe de la série

La présentation clinique des myosites de notre étude, son délai d'installation moyen et les critères biologiques correspondent à ce qui est décrit dans la littérature concernant les myosites inflammatoires (3,86,89,90). On note que 16 patients n'ont pas d'information

rapportée concernant le testing musculaire, et rarement quantifiée lorsque le testing est réalisé (47 patients avec testing proximal rapporté - 28 pour le testing distal) : ces données sont pourtant importantes pour aider à la caractérisation clinique initiale pouvant orienter selon la localisation surtout vers un sous-type de myosite. Le suivi régulier des patients avec testing simplifié avec l'échelle MRC ou réalisation des manœuvres de 10 lever-assis ou temps de déglutition sont des outils faciles et fiables pour évaluer la rechute de la maladie ou au contraire l'efficacité des traitements, avec le testing en particulier de l'abduction de l'épaule et de la flexion de la cuisse (91). Le clinicien en consultation ou en hospitalisation doit être assidu dans sa réalisation : la rééducation et son suivi, en coopération avec les kinésithérapeutes et les centres de rééducation, est une pierre d'angle dans la prise en charge globale des patients, quel que soit le type de myosite (24,92,93). Des effectifs plus conséquents de kinésithérapeutes au sein de l'hôpital et surtout un accès plus facile aux centres de réadaptation pourraient également permettre un meilleur suivi et un meilleur traitement des patients atteints de myosites.

Le profil immunologique retrouvait pour presque tous les patients avec myosite inflammatoire (une vingtaine de patients au total) un Ac associé (ASM), sachant qu'initialement, dans les années 2000, le DOT myosite n'était pas encore disponible. Cela peut expliquer le fort pourcentage des patients dont la recherche est revenue négative ou n'a pas été réalisée. Le CHU d'Amiens en a bénéficié en 2014 (Ro52, OJ, EJ, PL12, PL7, SRP, JO1, PM75, PM100, KU, Mi2) avec ajout en décembre 2015 (SAE1, NXP2, MDA5, TIF1gamma, Mi2a et Mi2b) : on note alors une plus grande variété des sous-types de myosite (apparition des MNAI, SAS,...) et une régression de diagnostics de PM dès leur accessibilité en routine. La présence d'ASM apparaît comme un outil majeur de nos jours comme aide au diagnostic de type de myosite auto-immune, et la positivité de l'un d'eux associée à une présentation clinique typique, appuyée par des arguments à l'EMG, voire à l'IRM, pourrait à terme faire surseoir à la réalisation d'une biopsie musculaire (34,94,95).

On note que l'EMG était fait pour une grande partie des patients : pour confirmer le syndrome myogène d'une part et aider à localiser le prélèvement de la biopsie musculaire, pour un meilleur rendement en ciblant les zones pathologiques d'autre part (96). Seuls 34 patients ont bénéficié d'une IRM musculaire, qui retrouvait un aspect d'inflammation du muscle pour 58% des cas seulement (plutôt 84% de positivité dans les différentes études mais chez des patients tous atteints de myosite inflammatoire) (97). Elle peut confirmer la présence d'une anomalie, en général une inflammation (hypersignal en T2 et/ou prise de contraste précoce en T1, mais signes non spécifiques) sur les muscles atteints et aider à orienter la biopsie en

particulier pour les atteintes infracliniques (98,99), mais il n'a à ce jour pas été mis en évidence de signe pathognomonique de sous-type de myosite sur les séquences d'IRM. Seule une cartographie complète des atteintes musculaires en réalisant une body-IRM pourrait apporter des éléments pertinents pour sous-typier le type de myosite inflammatoire (100,101). Cependant cet examen est difficile d'accès dans notre centre.

Concernant les signes histologiques simples présents selon chaque sous-type de myosite dans notre étude et la positivité des marqueurs immuno-histochimiques, on retrouve les descriptions spécifiques également décrites dans la littérature (3,5,61,79,88):

- pour la **DM** : une inflammation surtout périvasculaire, composée de lymphocytes CD20+ surtout, et plutôt CD4+ que CD8+, associée à de l'atrophie périfasciculaire voire un peu de fibres nécrotiques régénératives. Une microangiopathie est présente avec zones de raréfaction capillaire.

Le HLA-I est présent de manière plutôt ubiquitaire sur les myocytes ("intramyocytaire homogène"), le renforcement périfasciculaire est difficilement visible et non rapporté. Le HLA-II est négatif ou normal ("cellules endomysiales") ; le complément C5b9 est vasculaire par cluster, ou bien montre au contraire une raréfaction capillaire (ischémie locale).

- pour la **PM** : présence d'une inflammation fasciculaire, endomysiale et envahissant les myocytes, surtout CD8+, avec de la nécrose pouvant aller jusqu'à de la fibrose. Pas d'atteinte des capillaires.

Le HLA-I est présent de manière plutôt ubiquitaire / diffus sur les myocytes ; le HLA-II est multifocal hétérogène myocytaire. Ces résultats sont hétérogènes et ne concordent pas avec la description normalement présente dans la PM : l'hypothèse d'un surdiagnostic, à tort, de PM et ce malgré la relecture avec les marquages est émise. Cela expliquerait la proportion relativement élevée de PM retrouvée dans notre cohorte (32-37% des MII). Ces marquages révèlent la difficulté persistante à catégoriser les biopsies musculaires en un sous-type de myosite.

Le complément n'a pas de marquage particulier.

- pour la **MNAI** : la nécrose y est éparpillée et d'âge différent, avec régénération myocytaire, avec peu d'inflammation et sans atteinte vasculaire.

Le HLA-I est normal, ou éparse au niveau des fibres nécrotiques, et le HLA-II est hétérogène myocytaire ou sans particularité. Le complément marque les fibres non

nécrotiques notamment au niveau du sarcolemme (ou certains capillaires, mais pas dans notre étude).

- pour le **SAS** : polymorphe, on y retrouve plutôt une atteinte nécrosante (peu retrouvée dans notre étude) avec vascularite, avec inflammation également dans l'endomysium. Mais sa présentation reste très polymorphe.

Le HLA-I est comme pour la DM myocytaire ubiquitaire avec parfois un renforcement périfasciculaire, et le HLA-II est myocytaire irrégulier (et parfois décrit avec renforcement périfasciculaire, plus ou moins extensif). Le complément marque les sarcolemmes (et parfois périfasciculaire, punctiforme, en chapelet, pouvant révéler les capillaires) (3,5).

Les biopsies normales, d'atrophie neurogène ou encore avec anomalie architecturale n'ont pas d'inflammation ni d'atteinte vasculaire mais peuvent présenter de la nécrose, avec parfois de la fibrose. Les marqueurs par le HLA-I, HLA-II et C5b9 sont sans particularité.

5.4. Diagnostic différentiel

Cependant, parmi l'ensemble des biopsies réalisées, nous sommes étonnés de ne retrouver dans les diagnostics histologiques que 22% de cas de myosites inflammatoires suggérées, ou 35-38% toutes myopathies confondues. Pourtant, ce geste n'est pas anodin et est demandé par le clinicien en cas de réelle interrogation diagnostique suspectant une myosite. L'hypothèse d'une biopsie musculaire à visée diagnostique, en dehors des myosites, se dessine alors, lorsque les recherches paracliniques et immunologiques n'orientent pas suffisamment le clinicien. Une étude similaire rétrospective de 1995 à 2001 incluant tous les patients biopsiés en raison de symptômes musculaires ne retrouvait que 13% de MII, avec également un large éventail d'autres pathologies diagnostiquées (86).

Un tiers des lames retrouvent des biopsies normales, et presque autant de l'atrophie neurogène ou bien une anomalie structurale / architecturale dont la significativité est relative : elles peuvent témoigner soit d'un muscle sain en régénération, mais n'éliminent pas une myosite inflammatoire (limites de la biopsie musculaire et des pathologies dont les lésions peuvent être focales) ; elles peuvent également évoquer une dermatomyosite avancée avec ses séquelles ischémiques, ou encore une atteinte nerveuse quelle qu'elle soit avec son retentissement musculaire. Ce résultat est donc délicat d'interprétation pour le clinicien.

Le clinicien, lui, a conclu dans la moitié des cas à une myosite inflammatoire ou autre myopathie : d'autres arguments cliniques, d'évolutivité de la maladie, ou du bilan auto-immun ont pu l'orienter dans sa conclusion.

Presque un quart de pathologies rhumatologiques ou neurologiques non inflammatoires constituent le reste des diagnostics cliniques, dans lesquels les conclusions d'atrophie neurogène à la biopsie musculaire ou d'histologie normale ont pu être inclus.

Une minorité des biopsies retrouvent un diagnostic de vascularite, de fasciite ou autre pathologie inflammatoire ou auto-immune hors myosite : les symptômes peu spécifiques tels que myalgies et altération de l'état général ont pu faire suspecter une myosite inflammatoire par le clinicien ; une exploration paraclinique, notamment avec recherche d'Ac plus performante pourrait peut-être éviter le prélèvement musculaire.

5.5. Evolution des diagnostics

Il est également mis en évidence dans ce travail l'évolution des diagnostics au fil du temps, que l'on met en parallèle à l'avancement dans la détection des Ac sériques et la mise à disposition de DOT dans le laboratoire du CHU. Par exemple, le diagnostic de PM tend à disparaître dans les diagnostics cliniques retenus et histologiques après relecture des lames, suggérant que la PM anciennement décrite est de nos jours plutôt interprétée comme un autre sous-type de myosite (28,29). Au contraire, les diagnostics tels que MNAI, SAS et IBM cliniques et histologiques après réalisation des marqueurs HLA et C5b9 apparaissent en plus grand nombre. Le panel d'outils diagnostiques se multipliant au fil des années, on peut expliquer que le nombre de patients pour lesquels aucun diagnostic n'a été retrouvé (ou sans suivi au CHU d'Amiens) diminue.

Avec la mise en relation d'Ac spécifiques de myosites auto-immunes, avec une évolution spécifiquement propre et leur réponse aux traitements, la biopsie musculaire pourrait disparaître. Cependant si le clinicien ne dispose pas de suffisamment d'arguments de classification, ou souhaite écarter les diagnostics différentiels, la place de la biopsie musculaire reste primordiale : son criblage par immuno-marquages tels que le HLA-I, II et le complément C5b9, aidée par l'histo-enzymologie et autres marqueurs peut témoigner d'un mécanisme d'inflammation ou immunologique, et se doit d'être réalisé et complet pour accompagner au mieux l'interprétation du médecin anatomo-pathologiste. De plus, leur réalisation en pratique est simple, accessible et peu onéreuse, en comparaison à d'autres outils diagnostiques

d'imagerie, par exemple. Elle permet également d'éliminer les diagnostics confondants lorsque la présentation clinique est pauvre ou peu spécifique, sans marqueur immunologique ou paraclinique d'une pathologie spécifique.

5.6. Forces et faiblesses

Cette étude est limitée par les contraintes techniques rencontrées à la réalisation des marqueurs : tout d'abord l'exclusion des lames non congelées, et dont la congélation n'a pas été retrouvée ou de mauvaise qualité après congélation a éliminé 24 et 14 patients respectivement, soit 24% de la population initiale. L'effectif et par conséquent la puissance de l'étude ont donc été impactés. Elle est aussi limitée par un biais de sélection des patients, retrouvés seulement de part la réalisation d'une biopsie de muscle demandée par le service de Médecine interne du CHU d'Amiens, comprenant surtout des patients hospitalisés. Les patients suspects de myosite consultants dans un autre service ne sont donc pas étudiés, mais sont probablement moins nombreux. Un biais de connaissance est également à prendre en compte concernant la lecture des lames de biopsies musculaires, relues par un médecin anatomo-pathologiste mais ne relevant pas d'un service de référence de maladies du muscle. Enfin, les caractéristiques d'une étude rétrospective sont à prendre en compte également, avec son risque de données manquantes et de biais au recueil des données clinico-biologiques. Ayant réalisé une étude monocentrique dans un centre hospitalier universitaire, l'effet centre est à prendre en compte ; son retentissement est difficile à évaluer.

Toutefois, le nombre de cas retenus et inclus reste important et est un élément fort de notre étude. L'échantillon de la population, remontant jusqu'en 2004, exhaustif pour représenter la situation épidémiologique des patients du territoire régional drainés par le CHU d'Amiens est aussi une force. La constitution de grilles pour recueillir les données a permis une reproductibilité fiable et limitant la subjectivité, en particulier de la lecture des lames de biopsies musculaires. La lecture en aveugle du diagnostic clinique est également une force de l'étude. L'approche globale des patients étudiés permet enfin de se rapprocher au plus près de la pratique médicale quotidienne, pour une meilleure applicabilité et reproductibilité des éléments mis en évidence.

6. CONCLUSION

Pour finir, notre étude semble être en faveur d'un bénéfice à la réalisation des marqueurs immunohistochimiques du HLA-I, HLA-II et du complément C5b9 sur les biopsies musculaires suspectes de myosite inflammatoire, après réalisation d'un prélèvement optimal et dont une partie doit être rapidement congelée : ils semblent être un outil complémentaire diagnostique de sous-type de myosite inflammatoire. La biopsie musculaire dans son ensemble reste un bon moyen accessible, peu invasif et peu onéreux pour étoffer les arguments diagnostiques en faveur d'une myosite ou non, et si oui pour la définir au mieux.

La recherche de nouveaux marqueurs immunohistochimiques présents sur le muscle malade de manière différente, quantitativement et qualitativement, selon les sous-types de myosite pourrait dans les années à venir participer à une meilleure classification ; de futurs projets pourraient voir le jour, en parallèle aux avancements concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces maladies. Les espoirs sont aussi portés de nos jours sur la détection d'Ac sériques spécifiques. Ainsi une prise en charge plus personnalisée et éclairée des patients atteints de myopathies inflammatoires pourrait en découler, pour leur offrir à terme une meilleure qualité de vie.

7. ANNEXES

Annexe 1. Grille de recueil des données clinico-biologiques réalisée à partir de EpiInfo

GRILLE DE RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES D'UNE SUSPICION DE MYOSITE					
ID	Numéro Diamic	NOM	Date de naissance	DD/MM/YYYY	
Date biopsie	DD/MM/YYYY	Prénom	Sexe	<input type="radio"/> M <input type="radio"/> F	
SIGNES CLINIQUES					
Installation des symptômes <input type="radio"/> Aigue < 2 semaines <input type="radio"/> Subaigue [2 semaines - 1 mois 1/2] <input type="radio"/> Chronique > 1mois 1/2		Asthénie, perte de poids, AEG	Fièvre > 38,5°	Myalgies	<input type="text"/>
		<input type="text"/>	<input type="text"/>	Clonies, fasciculations	<input type="text"/>
		Amyotrophie	Suspicion clinique de cancer initialement <input type="text"/>		
Faiblesse musculaire proximale <input type="text"/>		Faiblesse musculaire distale <input type="text"/>		Symétrique <input type="text"/>	
Localisation faiblesse musculaire proximale <input type="checkbox"/> Epaule <input type="checkbox"/> Hanche <input type="checkbox"/> Tronc <input type="checkbox"/> Tête <input type="checkbox"/> Oculomoteurs		Localisation faiblesse musculaire distal <input type="checkbox"/> Coude <input type="checkbox"/> Poignet <input type="checkbox"/> Doigts <input type="checkbox"/> Genou <input type="checkbox"/> Cheville <input type="checkbox"/> Orteils			
Testing musculaire moins bon <input type="checkbox"/>		Testing musculaire moins bon <input type="checkbox"/>			
Atteinte associée					
Atteinte pulmonaire / respiratoire <input type="text"/>		Atteinte cardiaque <input type="text"/>	Atteinte cutanée <input type="text"/>	Atteinte articulaire <input type="text"/>	
Troubles déglutition <input type="text"/>		Notes examen clinique <input type="text"/>		Prise médicamenteuse notable associée <input type="text"/>	
				Nom médicament si oui <input type="text"/>	
SIGNES BIOLOGIQUES					
CRP (mg/L) <input type="text"/>	Fibrinogène (g/L) <input type="text"/>	CPK (U/L) <input type="text"/>	Myoglobine (µg/L) <input type="text"/>	Créatinine (µmol/L) <input type="text"/>	Aldolase <input type="text"/>
SIGNES IMMUNOLOGIQUES SE					
Présence Ac DOT myosite / ASM <input type="text"/>		ASM <input type="text"/>	Nom ASM <input type="text"/>	Valeur (en U/L) <input type="text"/>	
Présence autre Ac sérique <input type="text"/>		AAM <input type="text"/>	Nom AAM <input type="text"/>	Valeur (en U/L) <input type="text"/>	
SIGNES A L'IMAG		Si 2ème Ac sérique, nom <input type="text"/>		Valeur 2ème Ac sérique <input type="text"/>	
Résultat ENMG: syndrome myogène <input type="text"/>		Résultat scanner: aspect myosite inflammatoire <input type="text"/>		Notes imagerie : <input type="text"/>	
ANTECEDAN		Résultat IRM: aspect myosite inflammatoire <input type="text"/>			
Association maladie systémique / cancer <input type="text"/>		Si oui, préciser <input type="text"/>		Note MDV / ATCD <input type="text"/>	
Antécédant familial notable <input type="text"/>		Si oui, préciser <input type="text"/>		<input type="text"/>	
Sévérité générale des atteintes		Bilan génétique d'élimination <input type="text"/>		DIAG RETENU CODE	
<input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++		Cancer retrouvé lors du diagnostic <input type="text"/>		<input type="text"/>	
		Si oui, type de cancer <input type="text"/>			
		DIAGNOSTIC RETENU <input type="text"/>			

Annexe 2. Grille de recueil des données anatomo-pathologiques réalisée à partir de EpiInfo

GRILLE DE RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE D'UNE BIOPSIE DE MUSCLE STRIE			
ID <input type="checkbox"/> Numéro Diamic <input type="text"/>	NOM <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text" value="DD/MM/YYYY"/>	
Date biopsie <input type="text" value="DD/MM/YYYY"/>	Prénom <input type="text"/>	Sexe <input type="radio"/> M <input type="radio"/> F	Lecteur <input type="text"/>
TECHNIQU			
Muscle prélevé	Type techniques réalisées	Type prélèvement disponible	
<input type="radio"/> MSP <input type="radio"/> MID <input type="radio"/> MSD <input type="radio"/> Tronc <input type="radio"/> MIP <input type="radio"/> Oculomoteur	<input type="checkbox"/> HPS <input type="checkbox"/> SDH <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/> ATPase <input type="checkbox"/> Trichrome Gomori <input type="checkbox"/> Dystrophine <input type="checkbox"/> NADH <input type="checkbox"/> Trichrome Masson <input type="checkbox"/> Phosphorylase <input type="checkbox"/> Rouge Congo <input type="checkbox"/> COX	<input type="checkbox"/> Bloc paraffine <input type="checkbox"/> IF <input type="checkbox"/> Histoenzymologie <input type="checkbox"/> Congelé <input type="checkbox"/> Microscope électronique	
Autre : <input type="text"/> Nombre niveaux <input type="text"/>		Délai congelé <input type="text" value="HH:"/>	
SIGNES HISTOLOGIQUES GE			
Infiltrat de cellules inflammatoires <input type="text"/>	Qualité prélèvements (coupe, maintien architecture, ...) <input type="text"/>		
Localisation	Atrophie des fibres musculaires <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Intramyocytaire <input type="checkbox"/> Endomysial <input type="checkbox"/> Endo/Périvasculaire <input type="checkbox"/> Périmysial <input type="checkbox"/> Périfasciculaire <input type="checkbox"/> Diffuse <input type="checkbox"/> Focale	Fibrose <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/> Invol° fibro-adipeuse <input type="text"/>	
Type de cellules inflammatoires	Nécrose / régénération <input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Lymphocyte <input type="checkbox"/> Plasmocyte <input type="checkbox"/> PNN <input type="checkbox"/> PNE <input type="checkbox"/> Macrophage	Dysmorphie des capillaires (élargissement / perte) <input type="text"/>		
	Dépôts amyloïdes / protéïques <input type="text"/>	Vacuoles <input type="text"/>	
MARQUEURS IMMUNO HISTOCHI			
HLA I (ABC) <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	Note histo <input type="text"/>	
HLA II (DR DB DQ) <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	CD20 <input type="text"/>	
Complément C5b9 / CAM <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	CD68 <input type="text"/>	
Note immuno-histochimie <input type="text"/>	Qualité congélation <input type="text"/>	CD3 <input type="text"/>	CD4 <input type="text"/>
		CD8 <input type="text"/>	
MARQUEURS EN IMMUNOFLUORE		HISTOENZYMOL	
Dépôt d'IgG <input type="text"/>	IgM <input type="text"/>	IgA <input type="text"/>	C3 <input type="text"/>
Localisation <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>	Localisation <input type="text"/>
Type de fibre atteinte			
<input type="radio"/> Type I <input type="radio"/> Type II <input type="radio"/> Les 2			
Surcharge en glycogène <input type="text"/>			
Note enzymologie <input type="text"/>			
INTENSITE GENERALE DES ATTEINTES			
<input type="radio"/> + <input type="radio"/> ++ <input type="radio"/> +++			
NB: Note prélèvement <input type="text"/>			
DIAGNOSTIC RETENU			
Conclusion <input type="text"/>		Diag retenu initial <input type="text"/>	
ADICAP <input type="text"/>			
Diag après relecture <input type="text"/>		Diag après relecture <input type="text"/>	

Annexe 3: Echelle numérique manuelle de testing musculaire MRC

ECHELLE DE COTATION DU TESTING MUSCULAIRE MANUEL

0	Aucune contraction
1	Une contraction musculaire est palpable sous les doigts mais aucun mouvement n'est possible
2	La contraction musculaire permet un mouvement de l'articulation sur toute son amplitude, le membre étant sur un plan horizontal sans effet majeur de la pesanteur.
3	Le mouvement est possible dans toute son amplitude et contre la pesanteur
4	Le mouvement est possible dans toute son amplitude, contre l'action de la pesanteur et contre une résistance manuelle de moyenne importance.
5	La résistance manuelle est maximale

8. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse É. Dictionnaire Français en ligne - Larousse. In [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais-monolingue>
2. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin N Am*. nov 2002;28(4):723-41.
3. Benveniste, Allenbach. Myopathies inflammatoires - Neurologie, Présentation - EM consulte. 2017 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1322849>
4. Fernandez C, Figarella-Branger D, Pellissier J-F, Allasia C. Biopsie musculaire. *EMC - Neurologie*, 7(3), 1–23. 2002. //www.em-premium.com/data/traites/ne/17-29749/ [Internet]. 2002 [cité 4 mars 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.merlin.u-picardie.fr/article/11682/resultatrecherche/5>
5. Streichenberger N. Biopsie musculaire. *EMC - Neurologie*, 7(3), 1–23. 2018. //www.em-premium.com/data/traites/ne/17-79662/ [Internet]. 26 janv 2018 [cité 4 mars 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.merlin.u-picardie.fr/article/1194110/resultatrecherche/1>
6. Connaissances sur le muscle [Internet]. Institut de Myologie. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/>
7. Brandebourg T. Growth of Muscle from the Myoblast to Whole Muscle. In: *The Science of Meat Quality* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 27 avr 2021]. p. 1-27. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118530726.ch1>
8. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 1 sept 2018;17(9):816-28.
9. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2015;54(1):50-63.
10. Tan JA, Roberts-Thomson PJ, Blumbergs P, Hakendorf P, Cox SR, Limaye V. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases. *Int J Rheum Dis*. juin 2013;16(3):331-8.
11. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 14 nov 2000;55(9):1385-7.
12. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(12):2271-82.
13. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel

- classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 2005;84(4):231-49.
14. Gherardi RK. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Médicale*. avr 2011;40(4):e209-18.
 15. Dalakas MC. Are autoantibodies pathogenic in necrotizing myopathy? *Nat Rev Rheumatol*. mai 2018;14(5):251-2.
 16. Parkes JE, Rothwell S, Oldroyd A, Chinoy H, Lamb JA, Myositis Genetics Consortium (MYOGEN). Genetic background may contribute to the latitude-dependent prevalence of dermatomyositis and anti-TIF1- γ autoantibodies in adult patients with myositis. *Arthritis Res Ther*. 8 juin 2018;20(1):117.
 17. O'Hanlon TP, Rider LG, Mamyrova G, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, et al. HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: Allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3670-81.
 18. O'Hanlon TP, Carrick DM, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, Carrington M, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1, and -DQA1 allelic profiles distinguish European American patients with different myositis autoantibodies. *Medicine (Baltimore)*. mars 2006;85(2):111-27.
 19. Shamim EA, Rider LG, Miller FW. Update on the genetics of the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2000;12(6):482-91.
 20. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. mai 2005;52(5):1571-6.
 21. Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Nagata S, Tominaga M, et al. Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respir Investig*. nov 2018;56(6):464-72.
 22. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2018;14(5):279-89.
 23. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. mars 2010;6(3):129-37.
 24. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol*. janv 2019;46(1):e1-18.
 25. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2018;14(5):269-78.
 26. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 13 févr

- 1975;292(7):344-7.
27. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 20 févr 1975;292(8):403-7.
 28. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology*. 12 août 2003;61(3):288-9.
 29. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 12 août 2003;61(3):316-21.
 30. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. oct 2016;29(5):662-73.
 31. Reichlin M, Mattioli M. Description of a serological reaction characteristic of polymyositis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1 janv 1976;5(1):12-20.
 32. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2018;14(5):290-302.
 33. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, et al. Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *J Autoimmun*. nov 2017;84:55-64.
 34. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*. juill 2016;280(1):8-23.
 35. Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, Salort-Campana E, Benyamine A, Franques J, et al. Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. janv 2013;92(1):15-24.
 36. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, Paik J, Albayda J, Mammen AL, et al. Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung*. oct 2016;194(5):733-7.
 37. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, et al. Most Patients With Cancer-Associated Dermatomyositis Have Antibodies to Nuclear Matrix Protein NXP-2 or Transcription Intermediary Factor 1 γ . *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2954-62.
 38. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain*. 1 août 2016;139(8):2131-5.
 39. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. juill 2011;65(1):25-34.
 40. Yoshida N, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Ebata T, Tajiri M, et al. Association of anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase antibody and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody with the therapeutic response of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Investig*. janv 2017;55(1):24-32.

41. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 1 déc 2018;75(12):1528-37.
42. Pinal-Fernandez I, Ferrer-Fabregas B, Trallero-Araguas E, Balada E, Martínez MA, Milisenda JC, et al. Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 févr 2018;57(2):388-96.
43. Bergua C, Chiavelli H, Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Arnoult C, Bourdenet G, et al. In vivo pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis.* 1 janv 2019;78(1):131-9.
44. Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, Koontz D, Qi Z, Reed AM, et al. Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2016;55(6):991-9.
45. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3125-31.
46. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody Levels Correlate with Creatine Kinase Levels and Strength in Anti-HMG-CoA Reductase-Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):4087-93.
47. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel J-L, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1961-71.
48. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(3):121-31.
49. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, Radbruch H, Butler-Browne G, Champtiaux N, et al. Necrosis in anti-SRP+ and anti-HMGCR+myopathies: Role of autoantibodies and complement. *Neurology.* 6 févr 2018;90(6):e507-17.
50. Bergmann M, Weis J, Probst-Cousin S. [Muscle biopsy : Indications and techniques]. *Pathol.* sept 2009;30(5):345-6, 348-51.
51. Pestronk A, Schmidt RE, Choksi R. Vascular pathology in dermatomyositis and anatomic relations to myopathology. *Muscle Nerve.* 2010;42(1):53-61.
52. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 6 févr 1986;314(6):329-34.
53. Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR. The Relationship of Complement-Mediated Microvasculopathy to the Histologic Features and Clinical Duration of Disease in Dermatomyositis. *Arch Neurol.* 1 janv 1991;48(1):26-30.
54. Engel AG, Biesecker G. Complement activation in muscle fiber necrosis: Demonstration of the

- membrane attack complex of complement in necrotic fibers. *Ann Neurol.* sept 1982;12(3):289-96.
55. 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.* juill 1986;17(7):704-21.
 56. Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Sanoudou D, Tawil R, et al. Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. *Ann Neurol.* mai 2005;57(5):664-78.
 57. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: A quantitative study. *Ann Neurol.* 1990;27(4):343-56.
 58. Ag E, K A, A E-S. Immune effector mechanisms in inflammatory myopathies. *Res Publ - Assoc Res Nerv Ment Dis [Internet].* 1990 [cité 23 mars 2021];68. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2158132/>
 59. Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Gulati S, et al. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(2):122-9.
 60. Braczynski AK, Harter PN, Zeiner PS, Drott U, Tews D-S, Preusse C, et al. C5b-9 deposits on endomysial capillaries in non-dermatomyositis cases. *Neuromuscul Disord.* avr 2016;26(4-5):283-91.
 61. Dalakas MC. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2002;28(4):779-98, vi.
 62. Rigolet M, Hou C, Baba Amer Y, Aouizerate J, Periou B, Gherardi RK, et al. Distinct interferon signatures stratify inflammatory and dysimmune myopathies. *RMD Open.* févr 2019;5(1):e000811.
 63. Greenberg SA. Dermatomyositis and type 1 interferons. *Curr Rheumatol Rep.* juin 2010;12(3):198-203.
 64. De Bleecker JL, Engel AG. Immunocytochemical study of CD45 T cell isoforms in inflammatory myopathies. *Am J Pathol.* mai 1995;146(5):1178-87.
 65. Benveniste O, Chérin P, Maisonobe T, Merat R, Chosidow O, Mouthon L, et al. Severe perturbations of the blood T cell repertoire in polymyositis, but not dermatomyositis patients. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 sept 2001;167(6):3521-9.
 66. Benveniste O, Herson S, Salomon B, Dimitri D, Trébeden-Nègre H, Jean L, et al. Long-term persistence of clonally expanded T cells in patients with polymyositis. *Ann Neurol.* déc 2004;56(6):867-72.
 67. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2011;40(4 Pt 2):e237-247.
 68. Hohlfeld R, Engel AG. Coculture with autologous myotubes of cytotoxic T cells isolated from muscle in inflammatory myopathies. *Ann Neurol.* mai 1991;29(5):498-507.

69. Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, et al. Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Invest.* 15 juin 1996;97(12):2905-10.
70. Schneider C, Gold R, Dalakas MC, Schmied M, Lassmann H, Toyka KV, 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.* déc 1996;55(12):1205-9.
71. Nagaraju K, Raben N, Loeffler L, Parker T, Rochon PJ, Lee E, et al. Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining autoimmune myositis and myositis-specific autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci.* 1 août 2000;97(16):9209-14.
72. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 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.* mai 2004;14(5):337-45.
73. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2002;73(4):420-8.
74. Dzangué-Tchoupou G, Mariampillai K, Bolko L, Amelin D, Mauhin W, Corneau A, et al. CD8+T-bet+ cells as a predominant biomarker for inclusion body myositis. *Autoimmun Rev.* 1 avr 2019;18(4):325-33.
75. Benveniste O. La myosite à inclusions. *Rev Médecine Interne.* juill 2014;35(7):472-9.
76. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* nov 1995;38(5):705-13.
77. Dalakas MC. Mechanisms of Disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol.* avr 2006;2(4):219-27.
78. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 21 nov 1991;325(21):1487-98.
79. Nix JS, Moore SA. What Every Neuropathologist Needs to Know: The Muscle Biopsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 juill 2020;79(7):719-33.
80. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore).* mai 2014;93(3):150-7.
81. Uruha A, Nishino I. [Pathogenesis of inclusion body myositis: autoimmune or degenerative disease?]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo.* nov 2013;65(11):1291-8.
82. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* oct 2018;15(4):995-1005.
83. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2019;15(5):257-72.

84. Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillevin L, et al. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 23 oct 2014;2:154.
85. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2000;68(4):472-8.
86. Chauvet E, Sailler L, Madaule S, Astudillo L, Delisle M-B, Arne-Bes M-C, et al. Diagnostic des maladies musculaires dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* juin 2004;25(6):429-34.
87. Benveniste O, Goebel H-H, Stenzel W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies-An Expanded Definition. *Front Neurol.* 2019;10:554.
88. Rodríguez Cruz PM, Luo Y-B, Miller J, Junckerstorff RC, Mastaglia FL, Fabian V. An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies for the diagnosis of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord.* déc 2014;24(12):1025-35.
89. Marasco E, Cioffi E, Cometi L, Valentini V, Zanframundo G, Neri R, et al. One year in review 2018: idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2018;36(6):937-47.
90. Meyer A, Lannes B, Goetz J, Echaniz-Laguna A, Lipsker D, Arnaud L, et al. Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine.* janv 2018;85(1):23-33.
91. Landon-Cardinal O, Devilliers H, Chavarot N, Mariampillai K, Rigolet A, Hervier B, et al. Responsiveness to Change of 5-point MRC scale, Endurance and Functional Evaluation for Assessing Myositis in Daily Clinical Practice. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(1):99-107.
92. Moyon Q, Benveniste O. [Usefulness of rehabilitation in inflammatory myopathies]. *Rev Med Interne.* nov 2016;37(11):751-8.
93. Rider LG, Aggarwal R, Machado PM, Hogrel J-Y, Reed AM, Christopher-Stine L, et al. Update on outcome assessment in myositis. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2018;14(5):303-18.
94. Riddell V, Bagby S, McHugh N. Myositis autoantibodies: recent perspectives. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2020;32(6):548-52.
95. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun.* juill 2019;101:48-55.
96. VILA A, Mc P. Examens complémentaires en pathologie musculaire. :5.
97. Dobloug C, Garen T, Bitter H, Stjärne J, Stenseth G, Grøvle L, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis.* août 2015;74(8):1551-6.
98. Imagerie et explorations innovantes au cours des myopathies auto-immunes. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2019;40:A27-9.
99. Pilania K, Jankharia B. Role of MRI in idiopathic inflammatory myopathies: a review article.

Acta Radiol. 7 févr 2021;0284185121990305.

100. Day J, Patel S, Limaye V. The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2017;46(5):642-9.
101. Del Grande F, Carrino JA, Del Grande M, Mammen AL, Christopher Stine L. Magnetic resonance imaging of inflammatory myopathies. *Top Magn Reson Imaging TMRI.* avr 2011;22(2):39-43.

Relecture des biopsies musculaires de Médecine interne suspectes de myosite inflammatoire

RÉSUMÉ

Introduction. La classification des myosites inflammatoires est difficile malgré la découverte d'anticorps spécifiques de myosites. La biopsie musculaire reste un outil diagnostique précieux, en particulier avec les marqueurs immunohistochimiques du HLA-I, HLA-II et du complément C5b9. Nous avons relu les biopsies musculaires de Médecine interne suspectes de myosite inflammatoire avec mise en place de ces marqueurs pour évaluer leur intérêt diagnostique.

Patients et méthodes. Les biopsies musculaires provenant de Médecine interne de 2004 à mai 2020 suspectes de myosite inflammatoire avec une partie congelée et de bonne conservation ont été incluses. Les marqueurs ont été réalisés sur les prélèvements congelés. Les informations clinico-biologiques et la relecture anatomo-pathologique avec les résultats des marqueurs ont été colligées. Nous avons comparé ces données selon le diagnostic histologique avant et après réalisation des marqueurs, et selon le diagnostic clinique retenu.

Résultats. Parmi 158 biopsies musculaires identifiées initialement, 119 ont été relues. 22,7%, 22,6% et 33,6% myosites inflammatoires étaient retenues au diagnostic histologique avant, après relecture et par le médecin clinicien respectivement. 24,4% des biopsies n'avaient pas le même diagnostic avant / après réalisation des marquages, 8,4% avec un sous-type de myosite inflammatoire différent. 14,3% avaient un diagnostic histologique avec marquages plus proche ou concordant au diagnostic clinique retenu.

Discussion. Les caractéristiques cliniques, paracliniques et histologiques des myosites inflammatoires décrites sont concordantes avec les données existantes. Les diagnostics histologiques différaient dans 1/4 des cas, montrant l'intérêt des marqueurs. Simples à faire après une congélation de qualité, les prochaines biopsies musculaires suspectes de myosite inflammatoire pourront en bénéficier.

Conclusion. Réaliser les marqueurs immunohistochimiques du HLA-I, HLA-II et du complément C5b9 sur les biopsies musculaires suspectes de myosite inflammatoire aide au diagnostic et à la classification.

Mots clés : Myosite inflammatoire, diagnostic, classification, biopsie musculaire, immunohistochimie.

ABSTRACT

Introduction. Classification of inflammatory myositis is difficult despite the discovery of myositis-specific antibodies. Muscle biopsy remains a valuable diagnostic tool, especially with immunohistochemical markers of HLA-I, HLA-II and complement C5b9. To assess their diagnostic value, we reviewed internal medicine muscle biopsies suspected of inflammatory myositis with realization of these markers.

Patients and methods. We included muscle biopsies from Internal Medicine from 2004 to May 2020 suspected of inflammatory myositis with a frozen and well-preserved portion. Markers were performed on the frozen specimens. The clinico-biological information and the anatomo-pathological rereading with the results of the markers were collated. We compared these data according to the histological diagnosis before and after the markers were performed, and according to the clinical diagnosis retained.

Results. Of 158 muscle biopsies initially identified, 119 were reviewed. 22.7%, 22.6% and 33.6% of inflammatory myositis were retained at the histological diagnosis before, after review and by the clinician respectively. 24.4% of the biopsies did not have the same diagnosis before and after staining, 8.4% with a different subtype of inflammatory myositis. 14.3% had a histological diagnosis with staining closer to or consistent with the selected clinical diagnosis.

Discussion. The clinical, paraclinical and histological characteristics of the described inflammatory myositis are consistent with existing data. Histologic diagnosis differed in 1/4 of the cases, showing the value of markers. Simple to perform after quality freezing, future muscle biopsies suspected of inflammatory myositis may benefit from them.

Keywords : inflammatory myositis, diagnosis, classification, muscle biopsy, immunohistochemistry.