AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2021

PROFIL ET PRONOSTIC DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES EN UNITÉ DE SOINS INTENSIFS : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ :

MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Par M. Kevin GOURBEYRE-MASSON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 01/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

- Mme le Pr. Laurence BOUILLET

Membres :

- M. le Pr. Nicolas TERZI
- Mme le Dr. Barbara COLOMBE (directrice de thèse)
- M. le Dr. Maxime LUGOSI (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Remerciements

Aux membres du jury

- Pr Laurence BOUILLET, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

- Pr Nicolas TERZI, merci pour avoir accepté de prendre part à ce jury, pour ces souvenirs de garde en réanimation et pour votre pédagogie même à 4 heures du matin.

- Dr Barbara COLOMBE, merci pour ta gentillesse et ton sens clinique qui m'ont permis de progresser à ton contact. Pour notre passion commune du muscle inflammatoire, ayant motivé ce travail de thèse. Une personne avec laquelle on veut travailler au quotidien.

- Dr Maxime LUGOSI, merci de ta disponibilité à toute épreuve malgré une courte échéance pour ce travail. Ton savoir bibliographique qui nous pousse toujours à vouloir progresser. Un plaisir de passer du temps avec toi que ce soit au travail ou en dehors. Toi et Barbara faites rayonner la médecine interne Grenobloise.

A mes maîtres

- Pr Oliver BENVENISTE de m'avoir accepté en inter-CHU, de m'avoir donné la possibilité de compléter ma thèse avec l'apport de votre centre. Merci de m'avoir permis d'effleurer des années d'expérience en myopathies inflammatoires.

- Dr Alice BEREZNE, merci pour m'avoir accompagné dans ma découverte de la médecine interne immunologique, pour m'avoir inspiré ce que devait être un bon interniste. Pour m'avoir aidé à faire mon choix d'inter-CHU, probablement l'un des meilleurs choix de ma jeune carrière.

- Dr Antoine BAUDET, merci pour ces nombreuses heures à l'hôpital de jour prises sur les tiennes pour forger ma réflexion clinique, pour ces nombreux conseils si importants en début d'internat. Et surtout, merci pour cet enthousiasme permanent qui nous rappelle qu'on fait un travail hors norme, un enthousiasme sans égal encore aujourd'hui.

- Dr Annick BOSSERAY, merci pour m'avoir appris la rigueur, la médecine n'a plus jamais été la même depuis mon passage chez vous.

- Merci au **Dr Chafika MORATIS-HAFSAOUI**, et à toute l'équipe d'infectiologie d'Annecy pour votre bienveillance lors de mes premiers pas.

- Merci à l'équipe paramédicale du 3éme C. Au **Dr Alexis BOCQUET** pour nous avoir guidé dans la tempête.

- Merci à l'équipe de rhumatologie et au **Dr Marine CLAY** qui m'a transmis ses connaissances avec un enthousiasme et une gentillesse permanents.

- Merci à l'équipe paramédicale du 3éme A, forte de caractère, qui en fait aussi tout son charme, au **Dr Nicolas SIMON** pour ces after-work et ces samedis matins douloureux, à **Nejma** l'assistante sociale rêvée mais qui est aujourd'hui bien plus que ça.

- Merci à l'équipe de neurologie, au **Dr Pauline CUISENIER** pour m'avoir transmis les bases de la neurologie, au **Dr Olivier CASEZ** pour ces échanges passionnels sur la médecine ou la gastronomie italienne, au **Dr Gerard BESSON** pour ses lumières en maladies métaboliques.

- Merci à l'équipe de réanimation du **Pr Carole SCHWEBEL** pour sa rigueur dans l'urgence, **Dr Anaïs DARTEVEL** et **Dr Louis-Marie GALERNEAU** pour ces moments de convivialité.

- Merci à l'équipe d'infectiologie et au **Dr Patricia PAVESE**, pour m'avoir fait progresser en infectiologie.

- Merci à l'équipe de la Pitié-Salpêtrière du **Pr Oliver BENVENISTE**, au **Pr Yves ALLENBACH** pour sa démarche diagnostique inspirante et captivante, au **Dr Céline ANQUETIL** pour son altruisme et son savoir, au **Dr Nadège WESNER** pour sa gentillesse et sa pertinence.

<u>A ma famille</u>

- Ma mère, merci pour ton amour inconditionnel depuis toujours, ses sacrifices pour que je ne manque de rien, pour m'avoir soutenu en toutes circonstances. Je

suis fier d'être l'homme que je suis aujourd'hui grâce à ton éducation. A **Dom** merci pour ta gentillesse et d'être là au quotidien pour ma maman.

- Mon père, merci pour ton soutien dans les études. Merci de t'être acharné à nous réunir à la moindre occasion pour maintenir notre lien malgré la distance. Et bien sûr merci pour l'invention des Morainvilles JO qui n'a rien à envier à ceux de Pierre de Coubertin. A **Fred** pour ta bienveillance, ton amour des belles choses et ton envie de partager.

- Mes frères et sœurs**, Julie et Camille** merci de m'avoir trimbalé tous ces week-ends, merci pour ces souvenirs à Bandol et à la Sicizette. Merci à **Thibaud** qui a maintenant tant grandit, je commence à sérieusement craindre les prochains JO. Merci à **Célia**, la « petite » dernière, comme si tu avais toujours été là.

- Mes grands-parents, **mamie Thérèse** pour ta gentillesse et tes efforts pour réunir cette famille, à **André** pour tes lancers de bouteille en Normandie et ton amour pour les tripes, à **Jean et Josette** pour nous avoir accueilli. Sans oublier **mamie Thérèse bis** et son franc-parler.

A Jade-Marie (Jama), merci pour ton énergie quotidienne, ta logorrhée et ta joie communicative. Merci de faire de moi une meilleure personne. Une histoire qui s'est construite progressivement, à notre vitesse. Pourquoi se presser quand j'ai déjà tant de certitudes ? Un jour un grand sage m'a dit « A chaque mou son excitée », ça n'aurait pas pu être plus juste**.**

A Thomas, merci pour ta présence depuis la maternité … Après avoir tout partagée de la crèche jusqu'à aujourd'hui, ils nous restent de belles années devant nous. Entre ta famille et la mienne la barrière est très fine.

<u>Aux Rennois</u>

Louis-Marie (loulou), un duo infernal pendant des longues années d'externat. De la piste de danse où nous avons connu nos premiers amours. Au Burundi, qui a changé notre vision du monde. Toutes ces histoires qui font de notre amitié, une bonne tranche de vie. En espérant fêter ça au buffalo !

Sylvain Le Cloërec, tu es mon phare dans la nuit depuis la 1ère année plus de 10 ans d'amitié. Jamais je n'aurais réussi dans ce milieu sans cette insouciance que nous partageons. Je n'oublierai jamais ces soirées croc monsieur dans nos 9m2. Malgré notre capacité à communiquer, on finira toujours par se croiser.

Armel, et dire qu'on a failli se manquer. Heureusement que la technique ancestrale pizza bière foot a fait le reste. Une relation basée sur une alchimie qui n'a plus rien à prouver.

Marine D, on n'oubliera jamais tous ces moments passés ensemble. Je serais toujours disponible au moindre problème.

Marie L, on a tout vécu ensemble. De notre début au lycée, à la faculté. Aux nombreux week-ends passés à flâner aux 4 coins de la Bretagne.

Mae, tu auras toujours une place à part pour moi.

Marion, très heureux de t'avoir retrouvée à Grenoble pour poursuivre cette belle amitié. **Guillaume C,** un mental d'acier qui n'a d'égal que ta «caisse».

Claire DLM, femme de caractère, au grand cœur. Championne régionale de flip-cup.

Anne-clo, merci pour cette spontanéité unique, ne change rien. **Guillaume L, «** un vrai petit caméléon le Dave » toujours dans les bons plans.

Et merci à **Pauline et Nico** pour ces week-ends chambériens**, Anne marie et Claire L** pour ces soirées rocks endiablées**, aux 2 Mat/tthieu à Mathilde** pour tous ces bons moments passés.

<u>A tous ceux rencontrés durant mon internat :</u>

Sylvain Vienot, le sang de ses morts. Je suis l'ex-futur éventuel beau tonton de ta nièce. C'est peu dire. Un amour commun pour la fête, le sport et les belles choses qui nous réuni. Je te confierai ma prostate aujourd'hui comme demain.

Mathieu Simonet, le plus beau représentant de la fast life encore en activité, je suis heureux de pouvoir brûler la chandelle par les deux bouts avec toi qu'importe l'occasion. Yolo, comme disent les jeunes. **Marie V** on s'est toujours soutenu depuis le début, normal tu me diras quand on est de la même portée.

Chantal, une lyonnaise qui n'en a pas les défauts, toujours motivée en toute occasion, impossible de compter tous ces moments ensemble (peut-être en

comptant tous les week-ends dans une année). **Eve**, l'être le plus bienveillant de la planète.

Chapo, la tornade d'outre-mer, El'pipo chapo tant de surnom pour un homme avec les plus belles histoires.

Etienne, un émotionnel (et j'en avais bien besoin), un homme d'esprit toujours intéressé, une façon de glisser sur la vie qui m'a toujours impressionné. **Melissa,** malgré l'absence de vote, ta voix a beaucoup d'importance. Change R.

Ulysse, sévère mais juste**,** un blagueur né, toujours aux petits soins pour ses amis.

Jerem, un homme d'une gentillesse hors norme, toujours là quand on a besoin de lui.

Reynier, un homme qu'on aime autant qu'on déteste.

Cereuil, un enthousiaste qu'on suit les yeux fermés.

Clémentin, un homme d'intensité, cet homme ne s'engage jamais dans une voie sans se donner à 200%. On va finir par le faire ce Top 3.

Sermet, un calme olympien, un homme d'aventures, hâte aux prochaines en ta compagnie.

Merci à tout l'internat d'Annecy, où j'ai rencontré le noyau dur et tous ces gens que je recroise avec beaucoup de plaisir, **Brice, Yogi, Florence, Lucie k, Sana, Camille f, Aude, Laeticia.**

Très heureux d'avoir pu rencontrer cette famille de hérissons qui m'a accueilli comme un frère **Lulu, Alix, Mollier, Mathilde, Maud, Jessiko.**

Merci à tout l'Internat de Grenoble pour ces belles premières années, **Gogo, Lucas, Ilan, Desbiolles, Léa, Anaëlle, Lauren, Blachier.**

Bilger, au plus parisien des Grenoblois, merci pour les « souvenirs » des soirées parisiennes. **Helene,** elle existe, on adore.

Et bien sûr, merci à tous les machins qui se reconnaîtront, toujours un plaisir de vous rencontrer à l'improviste.

<u>Aux collègues co-internes/infirmiers/NDS</u>

La 1ère équipe d'Annecy, **Sabine** toujours un plaisir de t'entendre râler**, Gagou** altruiste au travail comme dans la vie**, Hélène** partenaire de crime.

La fratrie du 3éme C, **Marie, Mathilde, Niels** élevés au coup de fouet. Et on aimait ça.

Les co-internes de rhumato, **Marie Chantal,** encore là**, Margaux,** interne sénior en chef**, Guillaume, Sally.** Et celles à qui j'ai tant appris **Esther, Emilie, Tamara.**

Le retour au bercail avec **Clémentin et Yanis**. Les apéros bien trop fréquents avec **Tamaz, Alice F, Jade, Xav, Alixia.**

L'équipe de Neurologie, **Pomme** un duo de choc à qui rien ne pouvait arriver**, Bonaz** tant de point commun ça ne pouvait que marcher**, Berger,** il serait temps que tu m'emmènes à la pêche, **Celia, Florent, Gauthier thomas, Christo, Sarah, Sylvain, Boisset.**

Les co-internes de réanimation, la trilogie du samedi avec **Mathieu, Dr Guenoud et le petit Weinard** grâce à qui le sel étaient déversés ; sans oublier **Moumouille, Méloche, Léa, Alice, Guillaume, Fabien.**

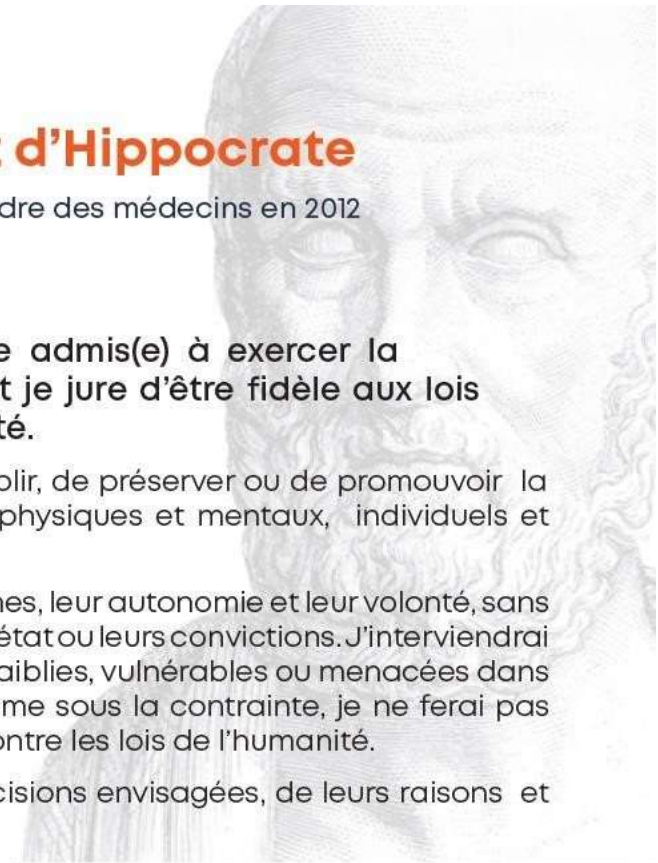
A la team d'infectieux**,** pour avoir survécu à tout ce COVID, **Marion, Victoria, Adrien, Justine, Romain, Paul et Elodie.**

Les incontournables de la Salpet **Maxime, Hortense, Samy, Alice.** Une team sévère mais juste sur un fond de musique pirate.

A tous les co-internes de médecine interne, pour ces congrès pleins … d'apprentissage, ces séminaires Jacques Ninet au bord du lac toujours en de très bonnes compagnies**, à Benoit, Hugo, Antoine S, Laurianne Salomé, Sophie, Orlane, Grégoire.**

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012



« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.
Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

SECTEUR SANTÉ
Université Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Glossaires :

AC Auto anti-corps

ADK Adénocarcinome

APACHE II Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II

ASM Auto-anticorps spécifiques de myosite

BGN Bacille à gram positif

CGP Cocci à gram positif

CHU Centres hospitaliers universitaires

CHUGA Centres hospitaliers universitaires Grenoble alpes

CHU PSL Centres hospitaliers universitaires Pitié-Salpêtrière

CMV Cytomégalovirus

CPK Créatines phosphokinases

CRP Protéine C-réactive

DM Dermatomyosites

DRCI Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

EE Echanges plasmatiques

EI Ecart interquartile

EJ glycyl tRNA synthetase

EMG Électroneuromyogramme

GVH Réaction du greffon contre hôte

Ha tyrosyl tRNA synthetase

HMGCR 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A reductase

HR Hazard ratio

HSV Herpes virus

HTA Hypertension artérielle

IMC Indice de masse corporelle

IRC Insuffisance rénale chronique

Jo-1 histidyl-tRNA-synthetase

KS asparaginyl tRNA sythetase

Ku DNA-dependent protein kinase regulatory subunit

MC Myosite de chevauchement

MDA5 Melanoma differentiation associated gene 5

MI Myosite à inclusions

Mi-2 Mi-2α/Mi-2β helicase family proteins

MII Myopathie inflammatoire idiopathique

MNAI Myopathie nécrosante auto-immune

MRAS Maladie rhumatismale auto-immune systémique

NXP2 Nuclear matrix protein 2

OJ isoleucyl-tRNA synthetase

PID Pneumopathie interstitielle diffuse

PINS Pneumopathie interstitielle non spécifique

PL-7 threonyl-tRNA- synthetase

PL-12 alanyl-tRNA synthetase

PM Polymyosite

PM-scl Nucleolar proteincomplexof11–16proteins

PMSI Programme de médicalisation des systèmes d'information

PO Pneumopathie organisée

PSL Pitié-Salpêtrière

SAE Small ubiquitin-like modifier activating enzyme

SAPS II Simplified Acute Physiology Score II

SAS Syndrome des anti-synthétases

SDRA Syndrome de détresse respiratoire aigue

SOFA Sepsis-related Organ Failure Assessment

SRP signal-recognition particle antibodies

STIR Short TI inversion recovery

TIF1γ Transcriptional intermediary factor 1-γ

U1RNP U1 small nuclear RNP

USI Unité de soins intensifs

Zo phenylalanyl tRNA synthetase

Les myosites, maladies définies par une inflammation du muscle strié, sont un groupe de pathologie hétérogène. Au sein de celles-ci, les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont des pathologies auto-immunes rares avec une incidence annuelle estimée entre 1,2 et 19 cas par million d'habitants et par an et une prévalence de 2,4 à 33,8 pour 100 000 personnes selon les séries[1]. Elles peuvent se développer à tout âge[1].

Depuis leur première description en 1975 par Peter et Bohan[2,3], leurs critères et leurs classifications ont beaucoup évolué. Aujourd'hui, les critères diagnostiques comprennent des signes cliniques sous la forme de symptômes musculaires tel un déficit touchant la musculature striée de façon bilatérale et symétrique, prédominant sur les muscles proximaux, notamment les ceintures scapulaires, pelviennes et les muscles axiaux. Il peut exister de manière plus ou moins fréquente selon le type de MII des signes extra-musculaires notamment cutanés, pulmonaires et articulaires. De manière concomitante, sont retrouvées des anomalies paracliniques comme une augmentation du taux de créatines phosphokinases (CPK), des anomalies à l'électroneuromyogramme (EMG) définies par des unités motrices lentes, de faible amplitude, polyphasiques et sur l'IRM avec une inflammation musculaire en short TI inversion recovery (STIR)[4]. L'examen anatomopathologique des biopsies de muscles atteints permet de définir des entités caractéristiques[5–7]. Enfin, comme dans d'autres maladies auto-immunes des auto-anticorps (AC) spécifiques ou non peuvent être mis en évidence[8]. L'apport récent des auto-anticorps a permis une meilleure classification de ces myopathies du fait de leur spécificité. Toutefois, 20 à 25% des MII sont séronégatives[8–13].

Les MII sont des maladies chroniques dont le taux de mortalité à 1 an est 9 fois supérieur à la population générale[14–16]. A 5 ans, le taux de survie est estimé entre 86% et 94%, à

10 ans entre 77% et 83%[17–19]. Les principales causes de décès sont les infections, les néoplasies et les pneumopathies interstitielles diffuses (PID)[17–19].

L'évolution de la maladie est marquée par des complications liées à la progression intrinsèque et/ou aux thérapeutiques utilisées. En effet, l'histoire naturelle de la maladie est souvent grevée d'exacerbations de type musculaire associées à des troubles de déglutition. La maladie peut également se compliquer d'atteinte respiratoire sévère comme un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) associée à une PID ou une insuffisance respiratoire restrictive par déficit musculaire. Ces complications peuvent nécessiter une assistance respiratoire et engager le pronostic vital[20,21]. Les autres complications rencontrées sont en lien avec les thérapeutiques immunosuppressives utilisées pour le contrôle de la MII notamment des infections communautaires et opportunistes[22,23]. Ces morbidités, selon leur gravité, peuvent nécessiter une admission en Unité de Soins Intensifs (USI).[24]

Du fait de la faible prévalence des MII, peu d'études décrivent le profil et le pronostic de ces patients admis en USI. Dans les grandes cohortes de maladies rhumatismales auto-immunes systémiques (MARS) hospitalisées en USI, les MII représentent entre 2,7 et 14% des patients selon les études[15,25–33]. Peu d'études se sont intéressées spécifiquement à cette population. Au sein de celles-ci, peu d'informations sont disponibles quant au profil des MII admises en USI[34,35]. Une étude s'intéresse spécifiquement à un sous-groupe de MII hospitalisé en USI : les dermatomyosites (DM) à AC anti MDA-5 et le syndrome des anti-synthétases (SAS)[36].

Nous avons ainsi engagé un travail dont le but est de décrire les patients atteint de MII lors de leurs admissions en USI ainsi que leurs évolutions et leurs pronostics.

Conception de l'étude

Nous avons conduit une étude rétrospective, multicentrique, observationnelle, réalisée dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) de Grenoble-Alpes et de la Pitié-Salpêtrière en France. Nous avons inclus des patients des 2 centres sur la période du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2020 qui présentaient une MII et une admission en USI.

Population

Les patients inclus devaient être majeurs, remplir les critères de MII décrits plus haut et avoir été admis en USI après ou au moment du diagnostic de MII. Si un patient avait été admis plusieurs fois en USI seule la première hospitalisation était prise en compte. L'USI comprenait les services de réanimations et les soins intensifs. Les patients n'étaient pas inclus s'ils étaient sous tutelle ou curatelle, hospitalisés sous contraintes, privés de liberté ou sous sauvegarde de justice.

Méthode de sélection des dossiers au CHU de Grenoble-Alpes (CHUGA) et au CHU de la Pitié-Salpêtrière (PSL)

Pour le CHUGA, le recueil a été réalisé en identifiant, via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), les patients dont le séjour comprenait le code "myosite" issus des services de médecine interne, de post-urgence, de dermatologie, de médecine vasculaire, de pneumologie et de neurologie associé à un séjour connu en USI. Pour le CHU PSL, le recueil a été réalisé en identifiant des patients avec un code

"myosite" à partir du fichier codé dans le service de médecine interne du Pr Benveniste associé à un séjour connu en USI.

Classification MII

Dans notre étude, nous avons utilisé pour classer les MII, les différents groupes phénotypiques selon les données cliniques, anatomopathologiques et immunologiques utilisées en pratique courante[5,11,37–43].

- *Les dermatomyosites* (DM) sont définies par une éruption cutanée (signe de Gottron, papules de Gottron et/ou éruption héliotrope), une dermite d'interface à la biopsie cutanée, un déficit musculaire proximal et symétrique associés à une élévation des CPK et la présence AC spécifiques comme les AC anti-MI2, anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-MDA5, anti-SAE[8,11,41].
- *Les myosites à inclusions* (MI) sont définies par une faiblesse des fléchisseurs des doigts ou des quadriceps associés à un infiltrat endomysiale inflammatoire, des fibres musculaires envahies ou des vacuoles bordées sur la biopsie musculaire[6,11,38].
- *Les myopathies nécrosantes auto-immunes* (MNAI) sont définies par une faiblesse musculaire proximale, une élévation des CPK et la mise en évidence d'AC anti-SRP ou anti-HMGCoA-R[8,11,38,42].
- *Les myosites de chevauchement* (MC) comprennent :
  - Le syndrome des anti-synthétases (SAS) définit par un déficit musculaire associé à des signes extra-musculaires (articulaire, cutané, pulmonaire) et la présence d'AC spécifique tel que principalement les AC anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ et de manière plus rare les anti-KS, anti-Zo, anti-Ha[8,11,43].

- *Les MC associé aux autres connectivites* définies par une atteinte musculaire, des signes extra-musculaires du spectre des connectivites et des anticorps associés à ces maladies (AC anti Pm-Scl, anti-Ku, anti-RNP)[38,43].

Collection de données

Nous avons collecté :

- Les données démographiques (date de naissance, sexe)
- Les données de comorbidités: hypertension artérielle (HTA), insuffisance rénale chronique (IRC), diabète et indice de masse corporelle (IMC); la présence d'un cancer dans l'année précédant le diagnostic ou dans les 5 ans suivant le diagnostic de MII.
- Les caractéristiques cliniques et biologiques des MII avant l'admission des patients en USI: date de diagnostic, type de MII et AC associés, atteintes d'organes (musculaire, cutané, pulmonaire, articulaire, cardiaque et digestive), traitement spécifique.
- Les causes d'admission en USI (cause infectieuse, exacerbation de la MII ou autre), la sévérité définit par le score Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)[44]; les traitements administrés en USI tel que la ventilation non invasive, la ventilation mécanique invasive et sa durée, l'utilisation d'amine vasopressive et le recours à une épuration extra-rénale, et enfin les thérapeutiques spécifiques (corticothérapie, Immunoglobulines polyvalentes (IgIV), immunosuppresseurs, échanges plasmatiques (EE)).
- La durée d'hospitalisation en USI et la durée totale d'hospitalisation ainsi que le décès en USI, à J30 et J90.

Analyse statistique

Les données qualitatives sont retranscrites en nombres et pourcentages. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne avec un écart type ou en médiane et interquartile [EI] selon la normalité de la distribution. Les comparaisons de sous-groupe d'intérêt sont traitées selon un test du Chi-2 pour les variables qualitatives et selon un test T de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives selon la distribution de la variable. Un risque alpha à 5% avec un test bilatéral est utilisé. Une analyse de survie est faite par une courbe de Kaplan Meier. En cas de variable d'intérêt, une comparaison du pronostic est faite par la réalisation d'un test du Log Rank. Les statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel « RStudio » (www.r-project.org). L'étude a été approuvée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Grenoble-Alpes et de la Pitié-Salpêtrière.

Population de l'étude

Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, 43 patients (dont 27 femmes, 63%) ont rempli les critères d'inclusions (figure 1) dont 27 patients inclus au CHU de la Pitié-Salpêtrière et 16 au CHU Grenoble-Alpes. La médiane d'âge au diagnostic était de 62 ans [45-74] et à l'admission de 66 ans [47-75]. Les comorbidités des patients sont résumées dans le tableau 1.

Description des MII avant l'admission en USI

Les caractéristiques des 43 patients sont retranscrites dans le tableau 1. Parmi eux, 17 avaient une DM (40%) comprenant 5 patients avec un Ac anti-NXP2, 5 avec un Ac anti-MDA5, 3 séronégatifs, 2 avec un Ac anti-TIF1γ, 1 avec un Ac anti-SAE, 1 avec un Ac anti-MI-2. Les MNAI étaient diagnostiquées chez 6 patients (14%) comprenant 3 patients avec un Ac anti-HMGCoA-R et 3 avec un Ac anti-SRP. Un SAS était retrouvé chez 8 patients (19%) dont 7 patients avec un Ac anti-Jo-1 et 1 avec un Ac anti-OJ. Les MC associées à une connectivite étaient retrouvées chez 10 patients (23%) comprenant 7 séronégatifs, 2 patients avec un Ac anti-PM-Scl et 1 avec un Ac anti-U1RNP. Une MI était retrouvée chez 2 d'entre eux. Dans la cohorte, 11 patients (26%) avaient un diagnostic de cancer associé. Les cancers d'origine digestive étaient les plus fréquents avec 5 cas (1 adénocarcinome (ADK) œsophagien, 1 ADK pancréatiques, 1 ADK colique, 1 ADK sigmoïdien, 1 ADK rectal). Les autres sites carcinologiques étaient le poumon pour 3 cas (2 cancers bronchiques non à petite cellule, 1 cancer à petite cellule), gynécologiques pour 2 cas (1 ADK endométrial, 1 cancer du col de l'utérus) et un 1

sarcome médiastino-pulmonaire. Le délai entre le diagnostic de MII et le diagnostic de cancer était de moins de 1 an chez 6 patients (55%) et entre 1 et 2 ans chez 4 patients (36%).

Le profil clinique des MII avant leur admission en USI est présenté dans le tableau 1. Une atteinte musculaire était retrouvée chez 40 patients (93%) dont 18 (40%) avec des troubles de la déglutition. Parmi les atteintes extra-musculaires, l'atteinte cutanée était présente chez 28 patients (65%), l'atteinte pulmonaire chez 15 (35%), l'atteinte articulaire chez 12 (28%), l'atteinte cardiaque chez 9 (21%) et l'atteinte digestive chez 5 (12%). La médiane des CPK au diagnostic était de 2700 UI/l [1350-7455].

Au niveau thérapeutique, 42 patients avaient déjà été exposés à une corticothérapie (98%). Les IgIV étaient fréquentes avec au moins une cure chez 34 patients (79%). En moyenne, les patients ont reçu 2 immunosuppresseurs avant l'admission en USI. Les autres thérapeutiques les plus retrouvées étaient le méthotrexate chez 14 patients (33%) et le cyclophosphamide avec 8 patients (19%). Les thérapeutiques immunosuppressives sont résumés dans le tableau 1.

Description des patients à l'admission et prise en charge en USI

Les évènements ayant entrainé l'admission en USI sont résumés dans le tableau 2. Les causes les plus fréquentes étaient les infections (30 patients soit 70%) et les exacerbations de MII (31 patients soit 72%). Elles étaient concomitantes chez 21 patients (49%).

Parmi les infections, une pneumopathie était l'infection la plus souvent diagnostiquée (chez 22 patients soit 73%). Les infections étaient d'origine bactériennes avec 7 cas documentés soit 23% (4 Bacilles à gram négatifs (BGN), 2 BGN non fermentant, 1 Cocci à gram positifs (CGP) et suspectées dans 15 cas (50%). Les causes virales prouvées étaient au nombre de 5 soit 13% (3 *Coronavirus*, 2 infections de la famille des herpes

virus avec 1 *Cytomégalovirus* et 1 *Herpès simplex*). Les identifications fongiques étaient moins fréquentes avec 2 cas soit 7% (1 *Aspergillus spp*.et 1 *Pneumocystis jirovecii*).
Le diagnostic d'exacerbation de MII était lui posé chez 31 patients (72%). Les formes les plus fréquentes étaient les dégradations musculaires chez 15 patients (35%) compliquées le plus souvent de trouble de déglutition et les dégradations respiratoires chez 15 patients (35%). Quatre patients (9%) ont présenté une myocardite.
Au niveau des paramètres biologiques à l'entrée, les CPK étaient de 240 UI/l en médiane [100-960] et la protéine C-réactive (CRP) de 77mg/l [30-180].
A l'admission, le score APACHE II, évaluant la gravité à l'admission, était de 9 en médiane [5,5-16,5] équivalent à une mortalité prévisible en USI de 10%.

La prise en charge en USI est décrite dans le tableau 3. Une ventilation mécanique invasive était utilisée chez 19 patients (44%) avec une durée moyenne de 10 jours, un support aminergique était nécessaire chez 13 patients (30%) et une épuration extra-rénale chez 3 (7%).

Les traitements introduits en USI sont résumés dans le tableau 2. Les exacerbations étaient traitées avec des bolus de corticoïdes chez 9 patients (21%), des cures d'IgIV étaient réalisées chez 10 patients (23%). L'introduction de cyclophosphamide était nécessaire chez 4 patients (9%) et les EE étaient mise en place chez 7 patients (16%). A noter, 5 patients avaient au moins 2 traitements simultanément.

Pronostic

La médiane de durée hospitalisation en USI et à l'hôpital étaient respectivement de 6 [2,5-12] et 15 jours [6-30,5] (tableau 4). Sur les 43 patients, 12 étaient décédés en USI

soit un taux de mortalité de 28 %. La mortalité à 30 et 90 jours était respectivement de 35% et 37%. L'âge moyen de décès était de 68 ans (tableau 4).

Analyse en sous-groupe des patients admis en USI avec un diagnostic de MII récent (<1 mois) et comparaison avec les patients dont le diagnostic de MII était plus ancien.

Dans notre cohorte, 50% des patients (22) avaient eu un diagnostic de MII dans les 6 mois précédant leur admission en USI [0-21,5] et 32% (14 patients) dans le mois précédent. (Tableau 3).

Les différences entre les patients classés « diagnostic récent » (<1 mois) et les patients classés « diagnostic ancien » (>1 mois) sont présentées dans le tableau 5. Une atteinte musculaire de la MII était plus fréquemment notée dans le groupe avec un diagnostic récent (9 des 14 patients soit 64%) comparativement au groupe avec un diagnostic plus ancien (6 des 29 patients soit 21%) avec une différence statistiquement significative (p=0,013). L'admission en USI du fait d'une exacerbation musculaire était plus fréquente dans le groupe avec un diagnostic récent (9 des 14 patients soit 64%) comparativement au groupe avec un diagnostic plus ancien (6 des 29 patients soit 21%), avec une différence statistiquement significative (p=0,013). Le taux de CPK à l'admission était statistiquement plus élevé dans le groupe avec un diagnostic récent que dans le groupe avec un diagnostic plus ancien avec respectivement en médiane des CPK à 1130UI/l [550-3000] et 140UI/l [70-260], la différence était statistiquement significative (p=0,002). La différence de mortalité à J 30 selon le test du Log Rank était statistiquement différente (p=0,01) avec un Hazard Ratio de 4,2 [1.3-12.7]. (Figure 2).

Analyse pronostique comparant les patients décédés et les patients vivants.

Les caractéristiques des patients vivants à la fin du recueil et les patients décédés en USI sont résumés dans le tableau 6.

Aucune différence n'était retrouvée dans ces 2 sous-groupes en ce qui concerne la cause d'admission en USI. L'exacerbation respiratoire liée à la MII à l'origine de l'admission en USI était retrouvée chez 58% des patients décédés et chez 26% des patients sortis vivants (p=0,09). La médiane de CRP était statistiquement différente entre les 2 groupes (p<0,01), respectivement de 195 mg/l [90-275] et 48 mg/l [15-110] chez les patients décédés et les patients vivants. Les patients décédés avaient un score APACHE II plus important (p=0,04), nécessitaient plus de ventilation mécanique invasive (p<0,01) et plus de support aminergique que les vivants (p<0,01).

Discussion

Cette étude rapporte une cohorte de 43 patients admis en USI dans un contexte de MII prouvée sur une période récente de 5 années (2015-2020).

Les principaux résultats sont :

1) Des causes d'admissions à la fois liées aux infections (70%) mais également à la progression de la maladie (musculaire (35%) et pulmonaire (35%)).

2) Un délai entre le diagnostic de la maladie et l'admission en USI de 6 mois [0-21,5].

3) Une mortalité en USI de 28%, à 30 jours de 35% et à 90 jours de 37%.

4) Une mortalité à 30 jours plus importante chez les patients ayant eu un diagnostic récent (<1 mois).

5) Une mortalité supérieure en USI pour les patients présentant un score APACHE II augmenté, un taux de CRP élevé, l'indication d'une suppléance d'organe (respiratoires, hémodynamiques).

Dans la littérature, peu d'études décrivent les patients présentant une MII en USI. On en dénombre 3 principales : L'étude de Sherer et al. en 2006 décrit les caractéristiques de 6 DM[35] ; celle de Peng et al. en 2016 décrit 102 MII dont 66 DM, 24 polymyosites (PM), 12 dermatomyosites amyopathique[34] ; et celle de Vuilliard et al. en 2018 présente 47 patients connues pour un SAS ou une DM à Ac anti-MDA5[36]. Notre étude est la 1ère à décrire tous les types de MII et leurs anticorps.

En comparaison avec des études antérieures traitant des MII en générale, notre cohorte présente des différences[17,19,45]. L'âge médian au diagnostic est plus élevé dans notre série (62 ans [45-74]) que dans d'autres séries où il varie de 41 à 58 ans[17,18,21]. Cette

différence est en faveur d'une population plus âgé en USI peut-être dû à une moins bonne réponse aux thérapeutiques et/ou une moins bonne tolérance. Le pourcentage de femme est quant à lui similaire à d'autres études où il varie de 64 à 74%. Le taux de CPK au diagnostic de notre étude semble plus élevé que dans les autres séries. Elle est de 2700 UI/l en médiane dans notre étude alors qu'elle varie de 775 à 2750 UI/l dans d'autres cohortes[17,18,21]. Ceci reflète peut-être une gravité musculaire plus importante de notre cohorte comparativement à l'ensemble des patients atteints de MII. Dans le même sens, nous avons également trouvé qu'il existe un sous-groupe de patient dont le taux de CPK à l'admission en USI et la proportion de patient admis en USI du fait d'une atteinte musculaire sont statistiquement différents des autres patients : ceux dont l'admission en USI s'est faite dans le mois suivant le diagnostic de MII. Ces données tendent à montrer qu'il existe un sous-groupe de patient avec une atteinte musculaire sévère (clinique et biologique) qui serait plus à risque d'admission en USI. Il serait nécessaire de réaliser une étude cas-témoin pour corroborer cette hypothèse.

En termes d'auto-anticorps spécifiques de myosite (ASM), notre population est comparable aux données de la littérature[8,38,41,46]: En effet, dans notre étude, 72% des patients présentent un auto anticorps spécifiques. Ces données sont en accord avec celles de la littérature où l'on évoque habituellement 80% de positivité des AC chez les patients atteints d'une MII[46]. Dans les DM, les AC connus pour avoir le meilleur pronostic sont les Ac anti-Mi2[8,47]. Dans notre cohorte nous retrouvons 1 seul patient avec des AC anti-Mi2 (contexte particulier de SDRA sur infection à Sars Cov2) allant dans ce sens. A l'inverse les AC anti-MDA5 et les SAS sont connus pour avoir un moins bon pronostic[36,48,49]. Dans notre étude la proportion d'AC anti-MDA5 était de 12%, alors que dans des cohortes européennes de MII la proportion de patient avec des AC anti-MDA5

varie de 4 à 7%[41]. Pour le SAS, la proportion d'AC anti-Jo1 était de 16% dans notre étude. Il varie de 5 à 24 % dans les séries[8,12]. La surreprésentation des patients avec ces Ac dans notre cohorte, qui ne s'intéresse qu'aux patients ayant eu une admission en USI, pourrait être expliquée par leur moins bon pronostic.

Les MII associées aux cancers ont un mauvais pronostic du fait d'une mauvaise réponse aux thérapeutiques immunosuppressives et d'une mortalité liée aux cancers[50–52]. Nous retrouvons une proportion identique à celle d'autres cohortes (26% dans notre étude pour des proportions allant de 22 à 24%).

Pour le cas particulier des MI, qui sont les MII les plus fréquente après 50 ans[40], on ne retrouve que 2 patients dans notre étude. Ceci est possiblement expliqué par un tableau lentement évolutif[6], un âge élevé et des impasses thérapeutiques fréquentes pouvant être un motif de limitation thérapeutique et donc de non admission en USI.

Dans les grandes cohortes de maladies rhumatismales auto-immunes systémiques (MRAS), le délai entre le diagnostic et l'admission en USI varie de 4,5 à 7 années[15,25,28,30,32]. Dans l'étude de Peng et al. les patients étaient admis en USI avec un délai par rapport au diagnostic de 4,3 mois[34]. Dans notre étude, le délai est de 6 mois [0 -21.5] pour la moitié des patients et de moins de 1 mois pour 32% d'entre eux, un délai bien plus précoce. Ces chiffres suggèrent que les premiers mois d'évolution d'une MII sont une période à haut risque d'évolution rapidement défavorable.

Dans les études de MRAS en USI, il est retrouvé une exposition aux corticoïdes avant la 1er admission à 65%[15,25,30]. Dans notre étude, 98% des patients ont une exposition aux corticostéroïdes avant leur admission en USI démontrant une imprégnation en glucocorticoïdes plus importante. Cette différence peut être expliquée par des MRAS plus

ancienne avec un sevrage en corticoïdes plus fréquent. Dans les cohortes de MRAS, seul 2 à 2,5% de patients sont sous IgIV à l'admission[15,30] ce qui contraste avec l'exposition de nos patients évaluée à 79%: ceci s'explique par le fait que les IgIV sont le traitement de 1ère intention dans les formes sévères de MII[53] contrairement à la grande majorité des autres MRAS. Dans la littérature de MRAS, une exposition à d'autres immunosuppresseurs est retrouvée chez 30 à 38% des patients[28,30] alors qu'elle est de 58% dans notre étude. Peng et al. rapporte également dans leur travail une exposition importante aux thérapies immunosuppressives avec 86% de corticothérapie et 66% d'autres immunosuppresseurs[34]. Tous ces éléments sont en faveur d'une immunosuppression plus importante chez les patients atteints de MII admis en USI.

Dans les cohortes de MRAS, les infections sont retrouvées dans 30% à 60% des cas admis en USI[15,25,28,30–33]. Celle de Peng et al retrouve 66% d'infection de cause d'admission. Dans notre population, les causes infectieuses sont plus fréquentes (70%). Ces différences sont probablement liées à la plus grande proportion de patients avec une MII sous immunosuppresseur et plaident pour l'hypothèse que les patients atteints de MII ont une immunodépression plus sévère comparativement aux autres MRAS. A noter que les infections à germes opportunistes sont peu représentées dans notre étude (une aspergillose, une pneumocystose) comme cela est décrit dans les MRAS[25,30]. Ces données sont contradictoires avec la littérature existante sur la corticothérapie et les infections opportunistes[54,55], où l'on retrouve un sur-risque notamment au début de la corticothérapie avec les fortes doses journalières. Cette différence peut être expliquée par la faible prévalence des infections opportunistes[23], la prophylaxie par du trimethoprime-sulfamethoxazole (prophylaxie non étudiée dans notre étude), les cures d'IgIV fréquentes dans notre population.

Dans notre cohorte, 72% des cas présentent des exacerbations de la maladie. Dans 50% des cas, les causes infectieuses et les exacerbations de MII sont concomitantes rendant certainement les prises en charges plus complexes. Dans l'étude de Peng et al. on retrouve des proportions différentes avec 56 % d'exacerbations de la maladie et 28% de causes concomitantes. Cette différence peut être expliquée par une difficulté à poser des diagnostics de certitudes quant à la cause d'admission en USI, notamment du fait de la méthodologie rétrospective des études.

Dans notre étude, les suppléances d'organes sont fréquentes notamment sur le plan respiratoire avec 52% d'intubation pour une durée moyenne de 9,6 jours. Ces chiffres sont supérieurs à ceux retrouvés dans les MRAS compris habituellement entre 32 à 38%[25,30]. Ces chiffres sont expliqués par des exacerbations pulmonaires fréquentes 35% notamment dans les DM à AC anti-MDA5 et les SAS[48,56] et des pneumopathies (74%) fréquentes dans notre étude. Par contre, pour l'utilisation d'amines vasopressives, les données sont semblables avec 30% d'utilisation dans notre étude contre 30 à 40% dans les MRAS[15,25,28,30]. Seulement 3 patients de notre cohorte ont été dialysés. Cette donnée est concordante avec l'absence d'atteinte rénale directe habituelle dans les MII[40,57].

Dans l'étude de Vuilliard et al. les marqueurs biologiques à l'admission montrent un taux de CPK à 157 UI/l alors qu'il est de 240 UI/l dans notre étude. Il est possible d'expliquer cette légère différence par le fait que leurs critères d'inclusion étaient l'insuffisance respiratoire aigüe, que les DM à AC anti-MDA5 sont fréquemment amyopathique notamment dans les formes de plus mauvais pronostic[48].

Dans l'étude de Vuilliard, 100% des patients reçoivent des bolus de corticoïdes, 72% du cyclophosphamide, 21% des IgIV et 17% des EE. Dans notre cohorte, 21% reçoivent des corticoïdes, 10% du cyclophosphamide, 23% des IgIV et 16% des EE. Il est étonnant de retrouver une si faible proportion de traitement spécifique en USI. Cette différence peut

être expliquée par le fait que dans notre étude, les patients avaient pour la plupart déjà un diagnostic de MII posé avant l'admission avec certains traitements déjà introduits dans un service conventionnel avant l'admission en USI. Par ailleurs, certains patients étaient hospitalisés pour une cause infectieuse exclusive ne nécessitant pas d'intensification des thérapeutiques immunosuppressives. Le caractère rétrospectif de l'étude peut entrainer un biais de recueil et donc des données manquantes sous évaluant l'utilisation des traitements en USI. Enfin, nous ne pouvons éliminer la possibilité que certains patients aient été sous-traités notamment par manque de connaissance de la maladie par les services d'USI ou par le fait de cause d'admission mixte infectieuse et liée à la MII contre indiquant temporairement l'intensification des thérapeutiques immunosuppressives. Malgré tout, l'un des centres d'inclusion est le centre de référence français pour les MII avec une grande expertise de la maladie et de ces complications rendant peu probable cette possibilité et par ailleurs, les habitudes des 2 CHU sont de travailler étroitement entre les services d'USI et de médecine avec des prises en charge conjointes de ces patients.

Dans les études, le taux de survie de MII se situe entre 86 et 94% à 5 ans[17–19] et entre 77 et 83% à 10 ans. Par contre, le taux de mortalité à 1 an est 9 fois supérieur à la population générale[16]. Le taux de mortalité des MRAS en USI lui varie entre 16 à 55 %[15,25–28,30]. La forte disparité des résultats est expliquée par des périodes de recueils multiples et une hétérogénéité des MRAS rendant difficile la comparaison du pronostic des différentes MRAS. Dans les 3 études princeps des MII en USI[34–36], la mortalité en USI est respectivement de 33%, 45% et 80%. Dans notre étude, celle-ci est moins importante à 28% et un âge moyen de décès de 68 ans. Elle reste toutefois supérieure à la mortalité en USI de la population générale (19%)[33].

Par ailleurs, le score APACHE II prédit une mortalité à l'admission de 10% ce qui sous-estime la mortalité des patients de notre cohorte. Les mêmes résultats sont retrouvés par Peng et al. avec une estimation de la mortalité de 26% pour une mortalité réelle à 80%.[44] Dans l'équipe de Vuillard et al. deux autres scores sont utilisés, le sepsis-related organ failure assessment (SOFA)[58] qui prédit une mortalité <10% et le score simplified acute physiology score II (SAPS II)[59] qui prédit une mortalité de 18%, ces 2 scores sont également peu performants avec une mortalité réelle de 45%. Ces scores ne sont probablement pas les plus adaptés pour évaluer la gravité de ces patients chez lesquels il faut probablement prendre en compte d'autres critères comme l'exacerbation respiratoire de la maladie comme cause d'admission. En effet, nous avons retrouvé une proportion plus importante d'exacerbation respiratoire de la maladie chez les patients décédés comparativement aux patients vivants (respectivement 58% et 26%). Bien que non statistiquement significative, cette différence montre une tendance pronostique de ce facteur. Cette tendance est également retrouvée dans l'étude de Vuillard et al. bien qu'ils n'incluent que des formes de MII à fort risque de forme pulmonaire grave. L'inclusion de MII tout AC confondus dans notre étude pourrait diluer l'effet de l'atteinte respiratoire sur la mortalité. Peng et al retrouvent également la défaillance respiratoire comme facteur de mauvais pronostique.

La mortalité à J30 est plus élevée dans le groupe des MII ayant un diagnostic récent (35%) en faveur d'une évolution fatale pour les patients qui ne vont pas répondre au traitement de 1ère intention. Les patients avec diagnostic récent ont une atteinte musculaire semblant plus sévère avec des CPK à 1130 UI/l et des troubles de déglutitions à l'admission dans 50% des cas (n=7/14). Par ailleurs, la cause musculaire est plus souvent une cause d'admission en réanimation que chez les patients dont le diagnostic de MII est plus ancien. A noter parmi ces patients, 2 ont présenté une myocardite avec une évolution fatale chez les 2 cas, rappelant la gravité d'une atteinte musculaire

cardiaque dans les MII notamment au diagnostic[60]. Dans ce sous-groupe de patients récemment diagnostiqué seulement 1 (6%) a eu des bolus de corticoïdes et 2 (14%) des EE. Ces éléments doivent faire discuter dès leurs admissions en réanimations des traitements spécifiques intensifs plus fréquent comme les EE et les bolus de corticoïdes pour augmenter la survie[38,40].

Dans notre étude, on retrouvait 11 cancers avec un taux de mortalité à 90 jours de 55% (n=6/11), bien au-dessus de notre mortalité tout patient confondu qui était à 37%. Ce sur-risque de mortalité liée au cancer est déjà bien connu dans les MII[50–52].

Cette étude présente plusieurs limitations. Tout d'abord, le caractère rétrospectif engendre des biais dans la collection des données et leurs interprétations.

Secondairement, le faible nombre de patients inclus entraine un manque de puissance statistique encore diminuée par l'hétérogénéité des types de MII inclus, rendant des comparaisons entre type de myosite difficile. Ce nombre de patient est notamment expliqué par la faible prévalence des MII[1]. Par ailleurs, aux vues de l'absence de données claires dans la littérature quant au profil des MII admise en USI, il nous a semblé nécessaire d'apporter cette information sans sélection à priori.

Ensuite, il existe probablement une hétérogénéité dans le recrutement des patients et leur prise en charge de la MII ou en USI. En effet, le centre de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière étant un centre de référence de MII, les patients provenant de ce centre sont souvent plus complexes, voir plus sévères qu'ailleurs.

Enfin, Il existe également un biais de recrutement lié à la sélection des patients, notamment au CHU PSL, issus uniquement du service de médecine interne. Cela a possiblement affecté la proportion de patients avec une PID sévère, potentiellement amyopathiques, et donc sous-estimé cette population dans notre cohorte.

Une étude complémentaire cas-témoins plus large permettrait de répondre en partie aux biais de notre étude.

Conclusion

Les MII sont des maladies hétérogènes et potentiellement sévères. Les causes d'admissions en USI sont mixtes, à la fois liées aux infections mais également à la progression et gravité de la maladie (musculaire et/ou pulmonaire). Un tiers des patients admis en USI le seront dans le premier mois suivant le diagnostic avec un sur-risque de décès dans le premier mois mais également jusqu'au 6eme mois avec une mortalité globale de 28%.

Une étude cas-témoin permettrait de mieux définir la population à risque d'admission en USI et les facteurs pronostics.

Par ailleurs, les scores de réanimation et la prise en charge spécifique en USI de la maladie semble peu adaptés dans notre étude. Une interaction constante entre internistes et réanimateurs est nécessaire afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Il est nécessaire de parfaire les connaissances du profil de ces patients par des études conjointes afin d'améliorer leur pronostic.

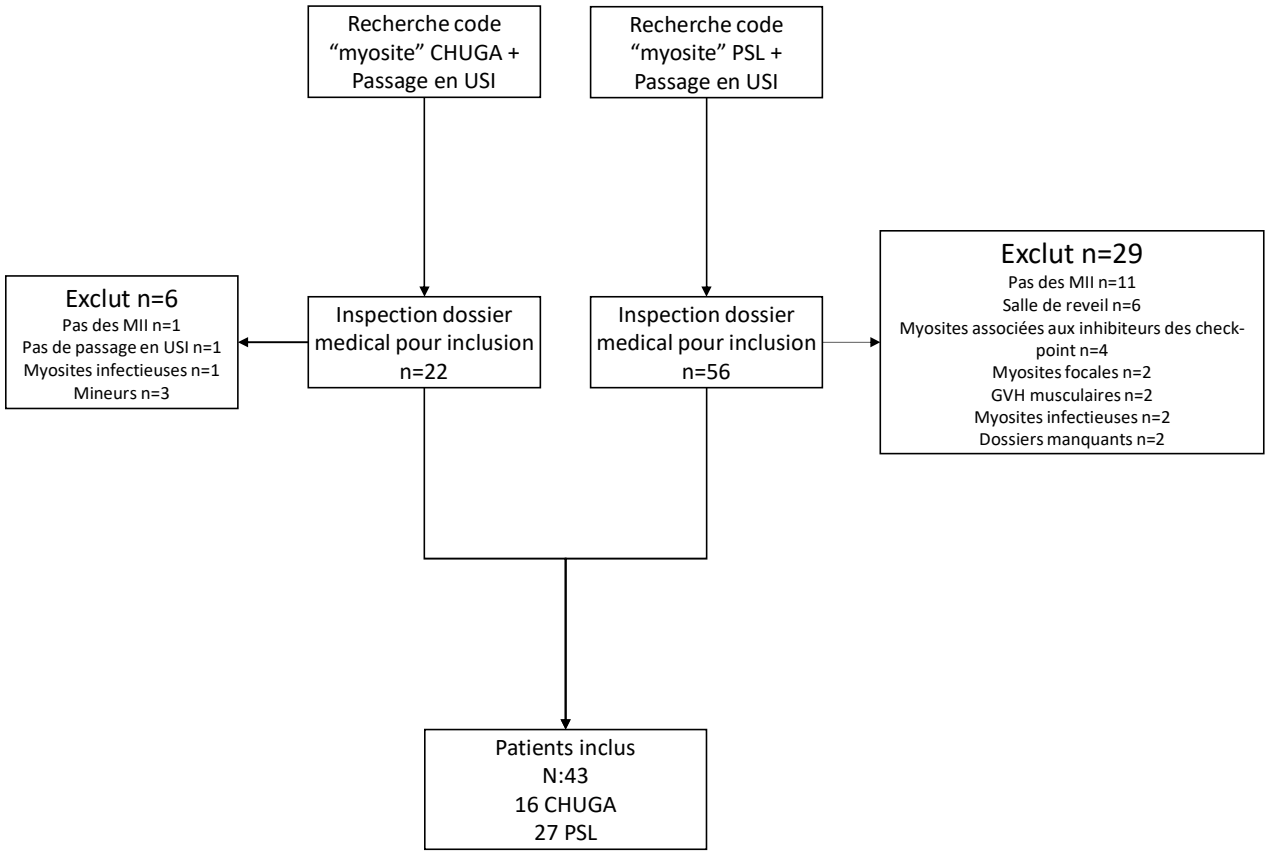


Figure 1 : Flow-chart

CHUGA Centres hospitaliers universitaires Grenoble alpes ; PSL Pitié-Salpêtrière ; GVH Réaction du greffon contre hôte

Tableau 1 Caractéristiques de la population de l'étude et expositions thérapeutiques avant USI

Variables	N(%) ou Médiane (interquartile)
Age diagnostic (années)	62 (45-74)
Age admission (années)	66 (48-76)
Femmes	27 (63)
Hommes	16 (37)
Par centre :	
Grenoble	16 (37)
Paris	27 (63)
Comorbidités :	
HTA	19 (44)
IRC	0 (0)
Diabéte	12 (28)
IMC	24 (21-28)
Cancer*	11 (26)
Types de MII :	
DM	17 (40)
MNAI	6 (14)
SAS	8 (19)
MC associé à une connectivite	10 (23)
MI	2 (5)
Nombres patients avec AC :	31 (72)
Jo-1	7 (16)
EJ	1 (2)
MI-2	1 (2)
TIF1-γ	2 (5)
MDA-5	5 (12)
SAE	1 (2)
NXP-2	5 (12)
SRP	3 (7)
HMGCoA-R	3 (7)
U1RNP	1 (2)
PM-scl	2 (5)
Atteinte d'organe en lien avec la MII :	
Musculaire	40 (93)
Trouble de la déglutition	18 (42)
Peau	28 (65)
Poumons	15 (35)
Articulaire	12 (28)
Cœur	9 (21)
Digestif	5 (12)
Thérapeutiques avant 1er admission USI :	
Corticoïdes	42 (98)
IgIV	34 (79)
Autres immunosuppresseurs	25 (58)
Nombres immunosuppresseurs par patient (moyenne)	2
Methotrexate	14 (33)
Cyclophosphamide	8 (19)
Mycophénolate mofétil	6 (14)
Azathioprine	7 (17)
Rituximab	9 (21)
Hydroxychloroquine	4 (10)
Ciclosporine	3 (7)
Rapamycine	1 (2)
Baricitinib	2 (5)
Etanercept	1 (2)
Ruxolitinib	1 (2)
Echanges plasmatiques	2 (5)

**Cancer Pulmonaire (2 non à petite cellule, 1 à petite cellule), Gynécologique (1 Adénocarcinome (ADK) endomètre, 1 cancer utérin), Digestif (1 adénocarcinome œsophagien, 1 ADK pancréatique, 1 ADK colique, 1 ADK sigmoïdien, 1 ADK rectal).*

HTA Hypertension artérielle ; IRC Insuffisance rénale chronique; IMC Index de masse corporelle; DM Dermatomyosites; MNAI Myosites nécrosantes auto-immunes; SAS Syndrome des anti-synthétases; MC Myosites de chevauchement; MI Myosites à inclusions; AC Anti-corps.

Tableau 2 : Diagnostic des évènements menant à une admission

Variables	N(%) ou Médiane (interquartile)
Raison admission en USI :	
Exacerbation MII seule	10 (23)
Infection seule	9 (21)
Exacerbations et infections	21 (49)
Nombres de patients avec une infections :	30 (70)
Poumons	22 (74)
Cutané	1 (3)
Cathéter	2 (7)
Digestif	4 (13)
Neurologique	1 (3)
Type d'infection :	
Bactérienne suspectée	15 (50)
Bactérienne documentée	7 (23)
BGN	4
BGN non fermantant	2
CGP	1
Virale documentée	4 (14)
Herpesvirus	2
Coronavirus	2
Fongique documentée	2 (7)
Aspergillus	1
Pneumocystis	1
Exacerbation MII totale:	31 (72)
Musculaire	15 (35)
Cardiaque	4 (9)
Respiratoire	15 (35)
Traitements IS en USI :	22 (51)
Bolus Corticoides	9 (21)
IgIV	10 (23)
Cyclophosphamide	4 (9)
Echanges plasmatiques	7 (16)

BGN Bacille gram positif; CGP Cocci gram positif; CMV Cytomégalovirus; HSV Herpès virus; IgIV Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses.

Tableau 3 : Source d'admission, sévérité et suppléance d'organe en USI

Variables	N(%) ou Médiane (interquartile)
Durée entre debut maladie et admission en USI : (Mois)	6 (0-21,5)
Diagnostic MII :	
<1 mois	14 (32)
>1 mois	29 (67)
Source d'admission :	
SAU	7
Service de médecine	36
Sévérité :	
Score APACHE 2	9(5,5-16,5)
Suppléances d'organes :	
Respiratoire	22 (51)
VNI	7 (16)
Intubation	19 (44)
nombre de jours	9,6
Amine	13 (30)
Dialyse	3 (7)

SAU Service d'accueil des urgences; APACHE II Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; VNI Ventilation non invasive.

Tableau 4 : Durée hospitalisation et survie

Variables	N(%) ou Médiane (interquartile)
Durée hospitalisation : (jours)	
USI	6 (2,5-12)
Hopital	15 (6-30)
Survie :	
Mortalité USI	12 (28)
Mortalité à 30 jours	15 (35)
Mortalité à 90 jours	16 (37)
Age du décès (moyenne)	68

USI Unité de soins intensifs

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques du groupe précoce vs tardif

Variables	Récent	Ancien	P
Age, médiane	63	56	0,22
Cancer, n (%)	6 (43)	5 (36)	0,15
Atteinte d'organe en lien avec la MII :			
Musculaire, n (%)	9 (64)	6 (20)	*0,01
Pulmonaire, n (%)	3 (21)	12 (41)	0,34
Cardiaque, n (%)	2 (14)	2 (6)	0,82
Atteinte d'organe en lien avec la MII et admission pour exacerbation MII :			
Musculaire, n (%)	9 (64)	6 (29)	*0,01
Pulmonaire, n (%)	3 (21)	11 (38)	0,46
Biologies :			
CPK UI/l au diagnostic, médiane (EI)	4160 (1825-21 975)	1700 (1205-4375)	*0,02
CPK UI/l à l'admission, médiane (EI)	1130 (550-3000)	160 (70-265)	*0,01
Severité :			
APACHE II (EI)	14 (9-19)	15 (10-17)	0,71
Intubation, n (%)	5 (36)	14 (48)	0,65
Amine, n (%)	2 (14)	11 (38)	0,21

** Différence significative au risque alpha à 5%.*
CPK Creatine phosphokinases; APACHE II Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; EI Interquartile;

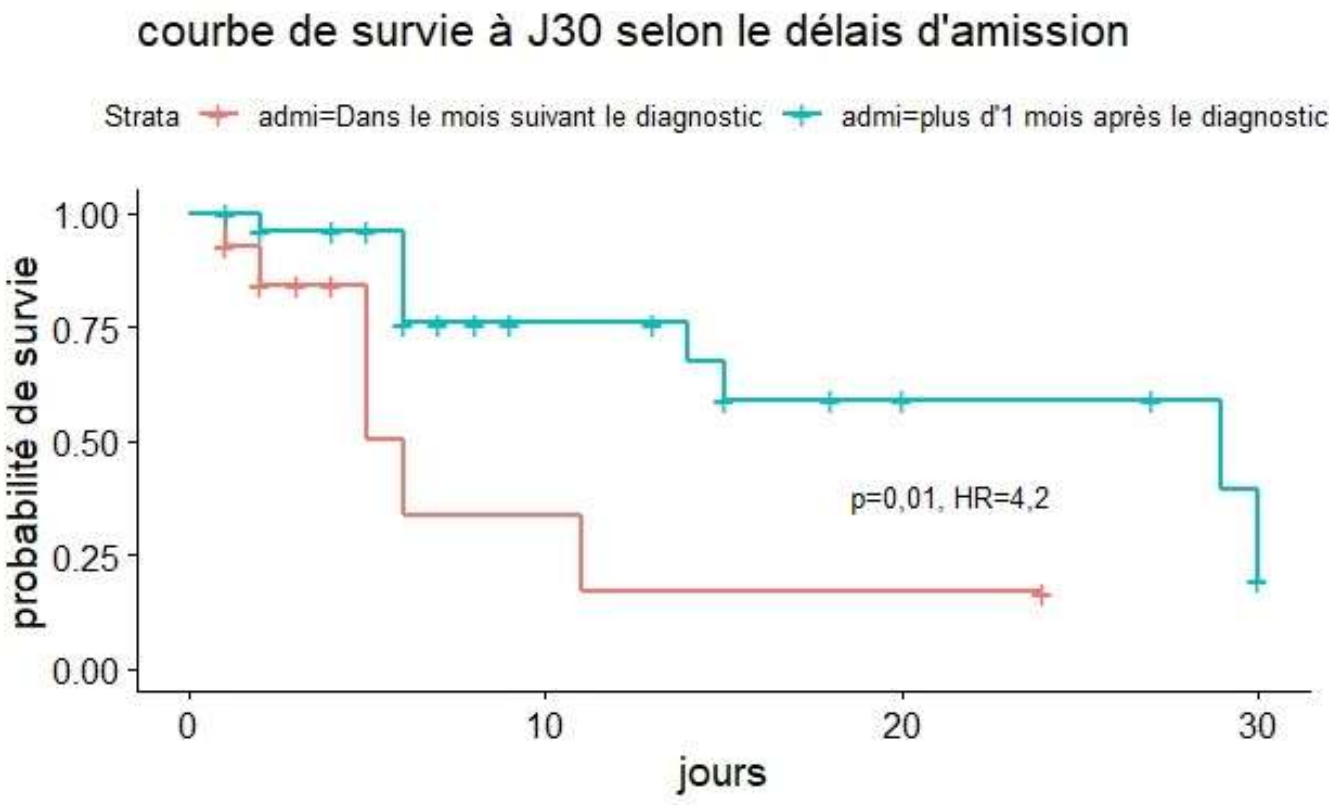


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie à J30 après admission en USI comparant les patients récents et anciens

Tableau 6 Comparaison des caractéristiques du groupe décès vs vivants en USI

Variables	Déces (n=12)	Vivants (n=31)	P
Age, médiane	74 (65-76)	63 (42-76)	0,12
Causes d'admissions :			
Infectieux, n(%)	11 (92)	19 (61)	0,12
Musculaire, n (%)	3 (25)	12 (39)	0,62
Pulmonaire, n (%)	7 (58)	8 (26)	0,09
Biologies :			
CPK UI/l au diagnostic, médiane (EI)	2830 (1125-6520)	2700 (1515-7600)	0,49
CPK UI/l à l'admission, médiane (EI)	215 (90-755)	240 (110-1015)	0,87
CRP mg/l à l'amission médiane (EI)	195 (90-275)	50 (15-110)	*<0,01
Severité :			
APACHE II (EI)	18 (14-22)	14 (9-15)	0,04
Intubation, n (%)	10 (83)	9 (29)	*<0,01
Amine, n (%)	8 (67)	5 (16)	*<0,01

** Différence significative au risque alpha à 5%.*
CPK Creatine phosphokinases; APACHE II Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; EI Interquartile; CRP proteine C-réactive

THÈSE SOUTENUE PAR : M. GOURBEYRE-MASSON Kevin

TITRE :

PROFIL ET PRONOSTIC DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES : UNE ETUDE RETROSPECTIVE ET MULTICENTRIQUE

Introduction : Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont des maladies pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La prise en charge de ces défaillances va entrainer une admission en unité de soins intensifs (USI). A cause de la faible prévalence des MII, il n'existe pas beaucoup d'études sur ces patients. Notre but est de décrire les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients atteints de MII en USI.

Matériels et méthodes : cette étude est rétrospective, observationnelle, multicentrique réalisée en France. Nous avons récolté toutes les données des patients qui avaient un diagnostic de MII avec au moins une admission en USI entre les 1er janvier 2015 et 31 décembre 2020. Dans cette étude, la collection des données comprenait les caractéristiques démographiques et cliniques, les causes d'amissions, les défaillances d'organes et la mortalité.

Résultat : 43 patients (62,8% de femme, avec un âge médian de 66 ans (interquartile (EI), 47-75)) ont été inclus dans cette étude. Dans notre cohorte, la proportion de chaque MII est la suivante : les dermatomyosites (DM) 39,5%, les syndromes des anti-synthétases (SAS) 18,6%, les myosites nécrosantes auto-immunes (MNAI) 14%, et les myosites à inclusions (MI) 4,7%. Le délai moyen du diagnostic de MII à l'admission en USI était de 6 mois (EI, 0-21,5 mois). Les causes d'amissions sont les infections (70%), exacerbations de MII (72%) ou la coexistence des deux (49%). Les pneumonies sont les plus fréquentes des infections (74%). Les poussées musculaires (35%) et les exacerbations respiratoires (35%) sont les plus fréquentes des exacerbations en lien avec les MII. La médiane du score APACHE II est de 9 (EI, 5,5-16,5). L'intubation a été nécessaire chez 44% des patients, les amines vasopressives dans 30% des cas et la dialyse dans 7%. Les taux de mortalité en USI et à 90 jours sont respectivement de 28% (n=12/43) et 37,2%(n=16/43). Les facteurs associés à une admission précoce en USI comprennent l'atteinte musculaire au diagnostic ($p<0.01$), les exacerbations musculaires à l'admission en USI ($p<0.01$) et un taux élevé de créatinine phosphokinase (CPK) ($p<0.01$). Les patients avec des admissions précoces en USI ont également une mortalité à 30 jours supérieure aux autres (p=0,01, Hazard ratio 4,2).

Conclusion : Les MII sont des maladies hétérogènes et sévères nécessitant la mise en place rapide de thérapies immunosuppressives. Les patients ont un fort risque d'admission en USI notamment dans les 1ers mois suivant le diagnostic, les principales causes étant les infections, les exacerbations musculaires et les détresses respiratoires aigües. Le taux de mortalité en USI était de 28% avec une augmentation autour de 37.2% à 90 jours. Ainsi, il est important de prendre en charge rapidement les patients atteint de MII notamment au diagnostic afin de leur éviter un passage en USI.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 15/09/21

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Laurence BOUILLET

1. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatology. janv 2015;54(1):50-63.

2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 13 févr 1975;292(7):344-7.

3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med. 20 févr 1975;292(8):403-7.

4. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. RadioGraphics. 1 mai 1995;15(3):563-74.

5. 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.

6. 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.

7. Suárez-Calvet X, Gallardo E, Pinal-Fernandez I, De Luna N, Lleixà C, Díaz-Manera J, et al. RIG-I expression in perifascicular myofibers is a reliable biomarker of dermatomyositis. Arthritis Res Ther. déc 2017;19(1):174.

8. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. J Intern Med. juill 2016;280(1):8-23.

9. 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.

10. Bottai M, Tjärnlund A, Santoni G, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: a methodology report. RMD Open. nov 2017;3(2):e000507.

11. 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.

12. García-De La Torre I. Clinical Usefulness of Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myositis. Front Immunol [Internet]. 25 juin 2015 [cité 19 juill 2021];6.

Disponible sur:
http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00331/abstract

13. Allenbach Y, Benveniste O. Apport des auto-anticorps au cours des myopathies auto-immunes. Rev Neurol (Paris). août 2013;169(8-9):656-62.

14. Marie I, Hachulla E, Hatron P-Y, Hellot M-F, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and Dermatomyositis: Short Term and Longterm Outcome, and Predictive Factors of Prognosis. J Rheumatol. :8.

15. Faguer S, Ciroldi M, Mariotte E, Galicier L, Rybojad M, Canet E, et al. Prognostic contributions of the underlying inflammatory disease and acute organ dysfunction in critically ill patients with systemic rheumatic diseases. Eur J Intern Med. avr 2013;24(3):e40-4.

16. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. Ann Rheum Dis. janv 2018;77(1):40-7.

17. Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira PE, Maldonado-Romero V, Larena-Grijalba C, Cubas IL, et al. Mortality and prognostic factors in idiopathic inflammatory myositis: a retrospective analysis of a large multicenter cohort of Spain. Rheumatol Int. nov 2017;37(11):1853-61.

18. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg DA. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. Clin Exp Rheumatol. oct 2016;34(5):820-6.

19. Ishizuka M, Watanabe R, Ishii T, Machiyama T, Akita K, Fujita Y, et al. Long-term follow-up of 124 patients with polymyositis and dermatomyositis: Statistical analysis of prognostic factors. Mod Rheumatol. 2 janv 2016;26(1):115-20.

20. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. Lupus. juill 2005;14(7):534-42.

21. Cobo-Ibáñez T, López-Longo F-J, Joven B, Carreira PE, Muñoz-Fernández S, Maldonado-Romero V, et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. Clin Rheumatol. mars 2019;38(3):803-15.

22. Murray SG, Schmajuk G, Trupin L, Lawson E, Cascino M, Barton J, et al. A Population-Based Study of Infection-Related Hospital Mortality in Patients With Dermatomyositis/Polymyositis: Infection and Mortality in Myositis. Arthritis Care Res. mai 2015;67(5):673-80.

23. Marie I, Ménard J-F, Hachulla E, Chérin P, Benveniste O, Tiev K, et al. Infectious Complications in Polymyositis and Dermatomyositis: A Series of 279 Patients. Semin Arthritis Rheum. août 2011;41(1):48-60.

24. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. Crit Care Clin. oct 2002;18(4):729-48.

25. Dumas G, Géri G, Montlahuc C, Chemam S, Dangers L, Pichereau C, et al. Outcomes in critically ill patients with systemic rheumatic disease: a multicenter study. Chest. oct 2015;148(4):927-35.

26. Camargo JF, Tobón GJ, Fonseca N, Diaz JL, Uribe M, Molina F, et al. Autoimmune rheumatic diseases in the intensive care unit: experience from a tertiary referral hospital and review of the literature. Lupus. 2005;14(4):315-20.

27. Cavallasca JA, del Rosario Maliandi M, Sarquis S, Nishishinya MB, Schvartz A, Capdevila A, et al. Outcome of Patients With Systemic Rheumatic Diseases Admitted to a Medical Intensive Care Unit. JCR J Clin Rheumatol. déc 2010;16(8):400-2.

28. Antón JM, Castro P, Espinosa G, Marcos M, Gandía M, Merchán R, et al. Mortality and long term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit: a retrospective study. Clin Exp Rheumatol. juin 2012;30(3):338-44.

29. Lee J, Yim J-J, Yang S-C, Yoo C-G, Kim YW, Han SK, et al. Outcome of patients with connective tissue disease requiring intensive care for respiratory failure. Rheumatol Int. nov 2012;32(11):3353-8.

30. Larcher R, Pineton de Chambrun M, Garnier F, Rubenstein E, Carr J, Charbit J, et al. One-Year Outcome of Critically Ill Patients With Systemic Rheumatic Disease. Chest. sept 2020;158(3):1017-26.

31. Brünnler T, Susewind M, Hoffmann U, Rockmann F, Ehrenstein B, Fleck M. Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Rheumatologic Diseases Admitted to the ICU. Intern Med. 2015;54(16):1981-7.

32. Heijnen T, Wilmer A, Blockmans D, Henckaerts L. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study. Scand J Rheumatol. 3 mars 2016;45(2):146-50.

33. Beil M, Sviri S, de la Guardia V, Stav I, Ben-Chetrit E, van Heerden PV. Prognosis of Patients with Rheumatic Diseases Admitted to Intensive Care. Anaesth Intensive Care. janv 2017;45(1):67-72.

34. Peng J-M, Du B, Wang Q, Weng L, Hu X-Y, Wu C-Y, et al. Dermatomyositis and Polymyositis in the Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective Cohort Study of 102 Patients. Miller FW, éditeur. PLOS ONE. 26 avr 2016;11(4):e0154441.

35. Sherer Y, Shepshelovich D, Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, et al. Outcome of patients having dermatomyositis admitted to the intensive care unit. Clin Rheumatol. 28 sept 2007;26(11):1851-5.

36. Vuillard C, Pineton de Chambrun M, de Prost N, Guérin C, Schmidt M, Dargent A, et al. Clinical features and outcome of patients with acute respiratory failure revealing anti-synthetase or anti-MDA-5 dermato-pulmonary syndrome: a French multicenter retrospective study. Ann Intensive Care. déc 2018;8(1):87.

37. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires. Rev Médecine Interne. sept 2007;28(9):603-12.

38. 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. sept 2018;17(9):816-28.

39. Senécal J, Raynauld J, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. Arthritis Rheumatol. mai 2017;69(5):878-84.

40. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 30 avr 2015;372(18):1734-47.

41. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. Neuromuscul Disord NMD. janv 2020;30(1):70-92.

42. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y, Amato A, et al. 224th ENMC International Workshop: Neuromuscul Disord. janv 2018;28(1):87-99.

43. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Senécal J-L. Novel Classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Overlap Syndrome Features and Autoantibodies: Analysis of 100 French Canadian Patients. Medicine (Baltimore). juill 2005;84(4):231-49.

44. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. oct 1985;13(10):818-29.

45. D'Silva KM, Li L, Lu N, Ogdie A, Avina-Zubieta JA, Choi HK. Persistent premature mortality gap in dermatomyositis and polymyositis: a United Kingdom general population-based cohort study. Rheumatology. 18 juin 2021;60(6):2653-60.

46. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senécal J-L. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. Arthritis Res Ther. 2007;9(4):R78.

47. Wolstencroft PW, Fiorentino DF. Dermatomyositis Clinical and Pathological Phenotypes Associated with Myositis-Specific Autoantibodies. Curr Rheumatol Rep. mai 2018;20(5):28.

48. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. Neurology. 7 juill 2020;95(1):e70-8.

49. Stanciu R, Guiguet M, Musset L, Touitou D, Beigelman C, Rigolet A, et al. Antisynthetase Syndrome with Anti-Jo1 Antibodies in 48 Patients: Pulmonary Involvement Predicts Disease-modifying Antirheumatic Drug Use. J Rheumatol. sept 2012;39(9):1835-9.

50. Dobloug C, Garen T, Gran JT, Brunborg C, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete idiopathic. :27.

51. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. The Lancet. janv 2001;357(9250):96-100.

52. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of Malignant Disease in Biopsy-Proven Inflammatory Myopathy: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 19 juin 2001;134(12):1087.

53. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 30 déc 1993;329(27):1993-2000.

54. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii Pneumonia in Patients Without Acquired Immunodeficiency Syndrome: Associated Illnesses and Prior Corticosteroid Therapy. Mayo Clin Proc. janv 1996;71(1):5-13.

55. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. Ann Rheum Dis. mai 2018;77(5):644-9.

56. Cavagna, Trallero-Araguás, Meloni, Cavazzana, Rojas-Serrano, Feist, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. J Clin Med. 18 nov 2019;8(11):2013.

57. Mammen AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. Nat Rev Neurol. juin 2011;7(6):343-54.

58. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. juill 1996;22(7):707-10.

59. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 22 déc 1993;270(24):2957-63.

60. Dieval C, Deligny C, Meyer A, Cluzel P, Champtiaux N, Lefevre G, et al. Myocarditis in Patients With Antisynthetase Syndrome: Prevalence, Presentation, and Outcomes. Medicine (Baltimore). juill 2015;94(26):e798.