

UNIVERSITE DE LIMOGES**Faculté de Médecine**

ANNÉE 2013

THÈSE N°

**INTERET STRATEGIQUE, PRONOSTIQUE ET
THERAPEUTIQUE DU DOT-MYOSITE DANS LA PRISE EN
CHARGE DE PATIENTS SUSPECTS DE MYOPATHIES
INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 30 octobre 2013

par

Guillaume VIGNAUD

né le 16/10/1985, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Élisabeth VIDAL..... Présidente du jury

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS Juge

M. le Professeur Boris MELLONI..... Juge

Mme le Docteur Clothilde MARTEL Juge et directrice de thèse

**INTERET STRATEGIQUE, PRONOSTIQUE ET
THERAPEUTIQUE DU DOT-MYOSITE DANS LA PRISE EN
CHARGE DE PATIENTS SUSPECTS DE MYOPATHIES
INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 30 octobre 2013

par

Guillaume VIGNAUD

né le 16/10/1985, à LIMOGES

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Élisabeth VIDAL..... Présidente du jury

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS Juge

M. le Professeur Boris MELLONI..... Juge

Mme le Docteur Clothilde MARTEL Juge et directrice de thèse

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la
REDACTION des DEDICACES

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|------------------------------|---|
| ABOYANS Victor | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service |
| ACHARD Jean-Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE |
| ADENIS Jean-Paul | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE |
| ALAIN Sophie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| ALDIGIER Jean-Claude | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE |
| ARCHAMBEAUD Françoise | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service |
| ARNAUD Jean-Paul | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| AUBARD Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service |
| AUBRY Karine | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. |
| BEDANE Christophe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service |
| BERTIN Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE |

| | |
|------------------------------|--|
| BESSEDE Jean-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service |
| BONNAUD François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire |
| BORDESSOULE Dominique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE |
| CHARISSOUX Jean-Louis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| CLAVERE Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service |
| CLEMENT Jean-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service |
| COGNE Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service |
| COLOMBEAU Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE |
| CORNU Elisabeth | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| COURATIER Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service |
| DANTOINE Thierry | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service |
| DARDE Marie-Laure | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service |

| | |
|---------------------------------------|--|
| DAVIET Jean-Christophe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| DESCAZEAUD Aurélien | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE |
| DESSPORT Jean-Claude | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION |
| DRUET-CABANAC Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service |
| DUMAS Jean-Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service |
| ESSIG Marie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service |
| FAUCHAIS Anne-Laure | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service |
| FEUILLARD Jean | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE |
| FOURCADE Laurent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service |
| FUNALOT Benoît | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| GAINANT Alain | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE |
| GUIGONIS Vincent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE |
| JACCARD Arnaud | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE |
| JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE |

| | |
|---------------------------------|---|
| LABROUSSE François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service |
| LACROIX Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE |
| LAROCHE Marie-Laure | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| LASKAR Marc | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur |
| LIENHARDT-ROUSSIE Anne | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service |
| LOUSTAUD-RATTI Véronique | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE |
| MABIT Christian | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE |
| MAGY Laurent | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE |
| MARQUET Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service |
| MATHONNET Muriel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE |
| MELLONI Boris | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service |
| MERLE Louis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| MOHTY Dania | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE |

| | |
|---|--|
| MONTEIL Jacques | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service |
| MOREAU Jean-Jacques | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur |
| MOUNAYER Charbel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| NATHAN-DENIZOT Nathalie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service |
| PARAF François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service |
| PLOY Marie-Cécile | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service |
| PREUX Pierre-Marie | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur |
| ROBERT Pierre-Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service |
| SALLE Jean-Yves | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service |
| SAUTEREAU Denis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service |
| STURTZ Franck | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service |
| TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES |

| | |
|-------------------------------|--|
| TREVES Richard | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE |
| TUBIANA-MATHIEU Nicole | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service |
| VALLAT Jean-Michel | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE |
| VALLEIX Denis | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen |
| VERGNENEGRE Alain | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| VERGNE-SALLE Pascale | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE |
| VIGNON Philippe | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service |
| VINCENT François | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE |
| VIROT Patrice | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE |
| WEINBRECK Pierre | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service |
| YARDIN Catherine | Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service |

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | |
|----------------------|---|
| BUCHON Daniel | Professeur des Universités MEDECINE GENERALE |
|----------------------|---|

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|----------------------------------|--|
| AJZENBERG Daniel | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| BOURTHOUMIEU Sylvie | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE |
| BOUTEILLE Bernard | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE |
| CHABLE Hélène | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| DURAND Karine | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE |
| DURAND-FONTANIER Sylvaine | Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE |
| ESCLAIRE Françoise | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE |
| HANTZ Sébastien | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE |
| LE GUYADER Alexandre | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| LIA-BALDINI Anne-Sophie | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE |
| MARIN Benoît | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION |
| MOUNIER Marcelle | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE |
| PICARD Nicolas | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |
| QUELVEN-BERTIN Isabelle | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE |
| TERRO Faraj | Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE |

PROFESSEURS ASSOCIES

BUISSON Jean-Gabriel Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine Professeur associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

MENARD Dominique Maître de Conférences associé à mi-temps
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES

BARRAUD Olivier Maître de Conférences associé des Universités
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

PROFESSEURS EMERITES

BONNETBLANC Jean-Marie Professeur des Universités Emérite

VIDAL Elisabeth Professeur des Universités Emérite

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BELLIER Rémy ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

COUVÉ-DEACON Elodie BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
(Centre d'Investigation Clinique)

CROS Jérôme ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

FILLOUX Matthieu IMMUNOLOGIE

FREDON Fabien ANATOMIE

HODLER Charles ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

NEGRIER Laurent BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

| | |
|-------------------------------|--|
| PHILIPPE Grégory | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| RIZZO David | HEMATOLOGIE |
| ROGER Lucie | ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION |
| THOMAS Céline | ANATOMIE (Service de Chirurgie Digestive, Générale et Endocrinienne) |
| VERGNENEGRE Guillaume | ANATOMIE (Service d'Orthopédie Traumatologie) |
| WOILLARD Jean-Baptiste | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE |

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

| | |
|-----------------------------|---|
| ABRAHAM Julie | HEMATOLOGIE |
| AUBOUR Marine | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| AYOUB David | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (Chef de clinique associé du 01-11-2012 au 31-10-2013) |
| BALLOUHEY Quentin | CHIRURGIE INFANTILE |
| BARREAU Germain | OPHTALMOLOGIE |
| BEDIN Bertrand | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| BEGOT Emmanuelle | REANIMATION |
| BEHRA-MARSAC Aurélie | RHUMATOLOGIE |
| BENACQUISTA Marie | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| BENHAMI Ali | CHIRURGIE DIGESTIVE |
| BERGER Julien | UROLOGIE |
| BILAND Guillaume | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| BORDAS Mathieu | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| BOUYGUES Antoine | GASTRO-ENTEROLOGIE |
| CALVET Benjamin | PSYCHIATRIE d'ADULTES |

| | |
|-------------------------------------|--|
| CAUTRES Thomas | CARDIOLOGIE |
| CHAMBARAUD Tristan | NEPHROLOGIE |
| CHAMPY Pauline | REANIMATION |
| CERRIERE Sylvain | O.R.L. |
| CYPIERRE Anne | MALADIES INFECTIEUSES |
| DELMAS Juliette | OPHTALMOLOGIE |
| DONADEL Lorène | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| DURAND Lise-Marie | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| EGENOD Thomas | PNEUMOLOGIE |
| ENESCU-FLORICA Eléna-Cécilia | DERMATOLOGIE-VENERELOGIE |
| ETTAIF Hind | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| FAUGERAS Frédéric | NEUROLOGIE |
| GANTOIS Clément | NEUROCHIRURGIE |
| GARDET Emmanuel | CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE |
| GARUCHET-BIGOT Angéline | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| HAMONET TORNY Julia | MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION |
| LANOE Matthieu | UROLOGIE |
| LAYRE Brice | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE |
| LERAT Justine | O.R.L. |
| MAAZI Nizar | CARDIOLOGIE |
| MARTEL Clothilde | MEDECINE INTERNE A |
| MATHIEU Pierre-Alain | CHIRURGIE INFANTILE |
| MONNIER Grégory | PSYCHIATRIE d'ADULTES |

| | |
|----------------------------|---|
| NANDILLON Aurélie | GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE |
| NASSOURI Adjoa-Sika | MEDECINE INTERNE B |
| NEGRIER Franck | RADIOTHERAPIE |
| PAGES Pierre-Alain | CARDIOLOGIE |
| PELISSIER Maxime | CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE |
| PONOMARJOVA Sanita | RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (Chef de clinique associé du 01-11-2012 au 31-10-2013) |
| PONSONNARD Anne | PEDOPSYCHIATRIE |
| RABIN Magalie | NEUROLOGIE |
| TCHALLA Achille | GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT |
| THOUY François | MEDECINE INTERNE A |
| VANDEIX Elodie | CANCEROLOGIE |
| VINCENT Magalie | GASTRO-ENTEROLOGIE |

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

LAUCHET Nadège

Remerciements

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENTE DU JURY

Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Professeur des Universités Emérite

A NOS MAÎTRES ET JUGES

Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
MEDECINE INTERNE
Responsable de service

Monsieur le Professeur Boris MELLONI
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PNEUMOLOGIE
Responsable de service

A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Madame le Docteur Clothilde MARTEL
Chef de clinique
MEDECINE INTERNE A

A LA MEDECINE INTERNE A DU CHU DUPUYTREN

Chers maîtres, mesdames les professeurs VIDAL et FAUCHAIS, je vous suis profondément reconnaissant pour votre soutien, et vous remercie sincèrement de m'avoir ouvert les portes de la médecine interne. Merci à toi Anne Laure de m'avoir accordé du temps, notamment pour mes statistiques, malgré ton agenda de ministre. Les embuches auront été nombreuses et cela jusqu'au dernier moment, mais heureusement « super ALF » (non, pas celui qui mange des chats et qui vient de la planète Melmac !!!) aura usé de tous ses pouvoirs pour me sortir de là !!! Il me tarde de trinquer avec toi afin de te remercier.

Merci au professeur JAUBERTEAU sans qui ma candidature au DESC d'immunologie n'aurait probablement pas abouti, mais qui n'a malheureusement pu être présente ce fameux 30 octobre.

Merci à toi Clothilde de m'avoir supervisé lors de ce long travail et de m'avoir transmis une part de ton intérêt particulier pour ces pathologies. J'espère que tu n'auras pas fait d'indigestion aux virgules et aux parenthèses, sinon je t'offrirai plus de coca et de kinder bueno à visée antiémétique.

Un grand merci également à tout le service de MIA qui m'a permis de faire plein de belles rencontres.

- Kim : « dit le ninja », tu as bien fait de troquer ta biscotte pour une vraie planche de surf!! On t'attend toujours avec Max pour te mettre des raclées au babyfoot !!
- Sylvain : tes mojitos sont très bons mais trop forts !!! J'espère que tu portes moins la poisse qu'avant, lorsque tu es d'astreinte ...
- Sam et Céline : chez qui se passera le prochain dîner presque parfait ??
- Sans oublier Ziva : tes petites tapes derrière la tête me manquent déjà... ton coéquipier Tony te souhaite le meilleur !!!

AU SERVICE DE PNEUMOLOGIE DU CLUZEAU

Merci au Professeur MELLONI d'avoir accepté de siéger dans le jury de ma thèse.

Merci aux trois filles de m'avoir épaulé, soutenu, et encouragé tout au long de ce semestre assez éprouvant.

- Elisabeth : tu es sûrement la plus belle personne qu'il m'ait été donné de rencontrer. Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ton humanisme, et j'en passe. Tu mérites d'être heureuse et je suis convaincu que tu trouveras chaussure à ton pied.
- Magalie : je vais publier 2-3 articles histoire de me faire la main, et après promis je viens te former et on en publiera un ensemble !!!
- Julia : ce fut un réel plaisir d'apprendre à tes côtés durant ces 6 mois (Deutsche Qualität oblige) et il ne faut pas désespérer, je vais renouer avec les gestes techniques de pneumo !!!

Bien qu'assez fatigant, mon dernier semestre d'internat aura probablement été le meilleur et mes remerciements ne pourraient s'achever sans que je parle des infirmières de la pathologie respiratoire 2^{ème} niveau. Vous m'avez fait rire, fait enrager mais surtout vous avez toujours été présentes et à l'écoute malgré mes ralerics incessantes.

Un petit mot pour chacune d'entre vous :

- Nath ma grande sœur : ne t'inquiète pas tu ne fais pas tes 51 ans !!! Tu es jeune, dynamique, un vrai rayon de soleil pour l'équipe et surtout les patients. Ne change rien, tu es parfaite !!!
- Maman Soso : continue à leur tirer les oreilles de ma part quand elles le méritent mais surtout quand elles ne le méritent pas !!!
- Aurore et Christelle B. : entre l'eau de Cologne et le mucomyst je ne sais quel parfum choisir !!! Peut être plutôt celui de l'amitié ???
- Aurélie : on ne connaît peut être pas Guillermo Villas mais on s'en fiche puisqu'on est jeune et beau !!!
- Magalie : « le sportif rêve son rêve, le champion le vit ». La vie est faite de rêves, alors vas-y, lance toi championne !!!
- Amélie : rends moi mes stylos s'il te plaît !!!
- Céline : le vert c'est bien mais avec du bleu c'est encore mieux !!!
- Lucie : « mon petit chat » comme tu dis souvent ... avec qui vas tu faire des pauses café maintenant que je suis parti ??? Au passage, dis à ton Guigui de changer de prénom, c'est pas pratique !!!
- Muriel : Mireille Mathieu c'est pas si mal que ça !!! Ca aurait pu être Chantal Goya ... Je dis ça, je dis rien !!!
- Christelle T : comme dirait notre ami Jeannot «on a souvent besoin d'un plus petit que soi»
- et à la petite dernière, Mylène : je te dis à très bientôt sur la D704 !!!

On aura quand même eu pas mal de fous rires !!! Alors à toute l'équipe de la PR 2 (médecins, IDE, AS) je voudrais dire un grand merci. Je n'oublierai jamais ce fabuleux semestre passé dans ce service, car « ça c'est l'amitié, et ça j'aime » !! Je repasserai de temps en temps ranger le bureau des internes et vous prescrire 2-3 examens biologiques sortis de nulle part.

AU SERVICE DE MEDECINE INTERNE DE BRIVE

Merci au Docteur ABRAHAM de m'accueillir de nouveau dans son service. C'est avec grand plaisir que je reviens travailler à P10, service qui m'aura vu débiter lors de mes 6 premiers mois d'internat. Petit à petit, l'oiseau fait son nid.

A MA FAMILLE

Papa, maman, merci pour tout. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Je n'ai jamais manqué de rien et je ne vous ai jamais vraiment remercié. A travers ce travail, je voudrais vous montrer combien je vous suis reconnaissant. Je vous aime.

A ma sœur Elodie, il nous aura peut être fallu quelques 18 années avant de nous apprivoiser mais je suis heureux d'avoir une sœur comme toi et te remercie d'avoir toujours été présente pour moi. Sache que j'en ferai de même. Je t'aime.

A ma grand mère Marguerite, je n'envisageais pas une seconde ce jour sans ta présence à mes cotés. Je t'aime. Je voudrais également dédicacer cette thèse à mes grands parents et mon parrain, partis trop tôt mais qui j'en suis sûr seraient fiers de moi.

Merci à ma marraine qui me fait l'honneur de sa présence.

A ma filleule Louise qui ne s'en souviendra pas mais qui aura été présente ce jour là, photo à l'appui ? Et merci à ma cousine Amélie et son mari Alexandre de m'avoir choisi comme parrain. Petit clin d'œil également à mon oncle Jean-Louis et ma tante Nicole.

A MES AMIS

A mon plus vieil ami, Phiphi. On se connaît depuis toujours et monsieur de La Fontaine l'a très bien dit : « un ami ... rien n'est plus commun que le nom, rien n'est plus rare que la chose ». Tu es une de ces raretés. Merci à Liliane et Doudou d'avoir répondu présents à mon invitation, l'amitié n'a pas d'âge ni de temps.

Merci également à Andrée d'être toujours autant disponible et serviable. J'ai également une pensée toute particulière pour notre ami Michel qui nous a quitté si jeune.

A l'arrivée à la fac de médecine nous ne connaissions personne, mais très vite nous avons remédié à cela. Malgré les examens pourtant susceptibles de nous mettre en compétition et les différentes orientations prises par chacun, notre amitié est restée inébranlable.

- Morgan : l'ex « cul de black » à la grosse voix. T'en auras fait tourner des têtes pendant ces années d'étude !!! Pour ma part c'est une amitié sincère qui est née il y a 10 ans déjà. Je sais qu'on sera amené à s'éloigner physiquement puisque ta vie semble être ailleurs, mais j'espère qu'on saura conserver cette relation chère à mon cœur.

- Jimmy : ta bonne humeur et ton enthousiasme efface tous les malheurs du monde. Et comme tu le dirais si bien : « au lieu de rêver ta vie, vis ton rêve » !!! Je vais essayer de t'écouter mon ami !!!

- PAF : né le même jour de la même année, nous étions faits pour nous rencontrer !!!

- Hugo : pas de Lennon ni de Bruel aujourd'hui, juste notre amitié qui malgré nos divergences d'idées est toujours présente !!!

- Maxime : Goupil, il n'y a pas de « maladie » incurable !!! ou presque ... je suis sûr qu'on te trouvera un remède (peut être l'as tu déjà trouvé ???)

- Peyro : « live like Jay ». Un jour on surfera la même vague. En attendant, je garde un excellent souvenir de notre voyage au Maroc ...

- Bao : « ce qui rend les amitiés indissolubles et double leur charme est un sentiment qui manque à l'amour : la certitude ». Dans ton cas, ces 2 sentiments sont possibles, je t'aime mon petit et je suis sûr qu'on sera ami encore très très très longtemps !!!

- Olivier : je me souviens encore de mes breaks passés à la résidence pendant mes périodes de révisions en PCEM1 ... Bao, Morgan, toi et moi !!! C'était la vieille époque, mais quand j'y repense j'ai un petit sourire mélancolique au coin des lèvres. J'espère que notre amitié perdurera à travers les années.

- JB : essaie de ne rien casser ou faire tomber au moment de ma présentation !!!

D'autres personnes sont venus agrandir mon cercle d'amis. Je pense tout particulièrement :

- A toi mon Riton qui nous fait toujours autant frissonner lorsque le son de ta voix résonne sur un air de Luis Mariano !!!

- A toi le Mat' Pi pour qui un jour je surferai avec une cravate... Parole de Guigui tournevis !!!

- J'ai failli oublier notre JB international : désolé mais on a toujours pas retrouvé ta langue !!!

- Un grand merci à Céline qui me fait l'honneur de sa présence. J'espère que dans le futur on pourra se voir autant qu'avant !!!

Puis ce fut le début de l'internat. Ces trois années m'ont permis de faire de belles rencontres. Comme diraient certains : « j'en ai connu des idiots bêtes, mais des comme vous, chapeau !!! ». J'espère que nous continuerons à nous voir malgré la distance qui pourra nous séparer dans les années à venir.

- Pierre ou plutôt Guilbal tu es fantasque, ton rire hante encore les murs de l'internat !!! A quand le petit Guilbal avec madame la Baronne, que je salue au passage ???

- Paki : ce vin est madérisé « c'est sûr, c'est sûr » mais on aura l'occasion d'en boire plein d'autres !!! Pour fêter ça, que penses tu de l'idée de faire les américains ensemble !!!

- Merci aux actuels bordelais : tata Soso, Nicoco ou Noiroto pour les intimes, Emilie, Toinette, Bastien, Tété et Seb.

- Et plus récemment merci à : Dadou, Julie, Justine, Paupau, Alex, Anne-Laure, Raph et Rouquemoute. Je serai bientôt de nouveau dans la partie pour d'inoubliables soirées !!!

Je remercie également les joueurs de babyfoot du midi à l'internat à qui on a mis de belles raclées, et qui ont su nous les rendre, avec notamment l'équipe des messieurs propres ou l'équipe Jean Louis David comme vous préférez : Jo, Xav, Laulau et monsieur le Dr Eros, heu pardon monsieur le Dr Eyraud !!! Un merci supplémentaire à JB pour tes guignols légendaires mais surtout pour tes explications sur les stats !!!

Une petite pensée également pour notre Chuffy de l'internat également appelé « tout nu », pour mes amis Jacquot et Vernu que je vais avoir le plaisir de torturer les six prochains mois à Brive et pour Zaza qui aura eu la patience et l'amabilité de me servir des vodka martini « shakés » lors de mes nombreuses sorties à la marquise pendant ces longues années d'études !!!

AUX MEDECINS GENERALISTES CROISES AU COURS DE MON INTERNAT

Merci à Eric Gaudillère d'avoir accepté de me former pendant ces 6 mois de stage. J'ai beaucoup appris à vos côtés et si un jour je m'installe, je souhaite exercer la médecine comme vous.

Merci au docteur Coquillaud de m'avoir reçu au dernier moment afin de parler de mon port folio. Il faudrait davantage d'enseignants comme vous au sein des médecins généralistes.

Liste des abréviations

AAN : anticorps anti-nucléaires
AAM : anticorps associés aux maladies auto-immunes
Anti-ENA : anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
ASM : anticorps spécifiques de maladies auto-immunes
ALAT : alanine amino-transférase
ASAT : aspartate amino-transférase
BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia
CA 125 : carbohydrate antigen 125
CA 19-9 : carbohydrate antigen 19-9
CPK : créatine phosphokinase
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
COP : pneumopathie organisée
DAD : dommage alvéolaire diffus
DM : dermatomyosite
EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires
EMG : électromyogramme
ENMC : european neuromuscular center
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IBM : inclusion body myositis
Ig : immunoglobuline
IgIV : immunoglobulines intraveineuses
IRM : imagerie par résonance magnétique
LDH : lactate déshydrogénase
LES : lupus érythémateux systémique
MAI : maladie auto-immune
MII : myosites inflammatoires idiopathiques
MNMI : myopathie nécrosante à médiation immune
PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique

PM : polymyosite

PSA : prostatic specific antigen

SAS : syndrome des antisynthétases

ScI : sclérodémie systémique

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

STIR : short time inversion recovery

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positrons

UIP : pneumopathie interstitielle usuelle

VS : vitesse de sédimentation

Sommaire

Introduction

1. Épidémiologie
 2. Classification des myopathies inflammatoires idiopathiques
 - 2.1. Classification initiale
 - 2.2. Classification de l'ENMC
 - 2.3. Classification de Troyanov (2005)
 3. Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques
 - 3.1. Physiopathologie
 - 3.2. Manifestations cliniques communes
 - 3.3. Association aux cancers
 - 3.4. Morbi- mortalité
 - 3.5. Examens complémentaires utiles au diagnostic
 - 3.6. Suivi et bilan d'extension
 - 3.7. Thérapeutiques
 4. Caractéristiques propres aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques
 - 4.1. La polymyosite pure
 - 4.2. La dermatomyosite pure
 - 4.3. Le syndrome des antisynthétases
 - 4.4. Les myopathies nécrosantes à médiation immune (MNMI) à SRP et HMG-CoA-Reductase
 - 4.5. Les myosites de chevauchement hors SAS et MNMI
 - 4.6. Les myosites associées aux cancers
 - 4.7. La myosite à inclusions
 5. Le DOT myosite
 - 5.1. Principe du test
 - 5.2. Performances
 - 5.3. Coût
 6. Objectifs
 7. Matériel et méthodes
 8. Résultats
 - 8.1. Statistiques descriptives
 - 8.2. Statistiques analytiques
 9. Discussion
- Conclusion

Introduction

Longtemps, le terme de myopathie a renvoyé à celui décrit par Duchenne de Boulogne en 1868 et touchant le jeune garçon : maladie récessive liée à l'X, lentement progressive, débutant dans l'enfance et aboutissant à une perte de la fonction motrice (perte de la marche vers 10 ans), associée à une atteinte cardiaque et respiratoire. En 1884, l'Allemand Erb décrit une autre forme de myopathie qui se caractérise par une atteinte des ceintures scapulaire et pelvienne, touchant aussi bien les garçons que les filles. C'est lui qui introduit le terme de « dystrophie musculaire ». De nombreux auteurs suivront et viendront enrichir l'éventail des maladies neuromusculaires caractérisées par l'âge de début de la maladie, son mode de transmission, la localisation de la faiblesse musculaire et son évolution. Il faudra attendre près de 100 ans et la découverte de nombreuses autres myopathies pour commencer à percer leurs mécanismes physiopathologiques. Aujourd'hui plusieurs dizaines de maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques, histopathologiques, et sur la définition moléculaire de nombre d'entre elles.

On dénombre ainsi :

- la **dystrophie musculaire** caractérisée par une altération primaire des fibres musculaires entraînant une disparition progressive de celles-ci,
- les **myopathies dites congénitales** où le développement de la fibre musculaire au cours de la période fœtale est perturbé, conduisant à des altérations de la structure interne des fibres,
- les **myopathies dites métaboliques** car secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales),
- les **affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire** (syndromes myotoniques, paralysies périodiques),
- les **syndromes myasthéniques**, dus à une perturbation de la transmission neuromusculaire,
- et enfin, les **affections musculaires acquises**, d'origine inflammatoire, toxique, iatrogène, ou encore endocrinienne.

Dans ce travail, seules les myosites inflammatoires primitives ou myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) du sujet adulte seront abordées. Elles forment un groupe hétérogène d'affections musculaires acquises appartenant à la famille des collagénoses. Elles induisent une faiblesse musculaire et comportent des anomalies histologiques du tissu musculaire dominées par la présence d'infiltrats inflammatoires. Les myosites, comme bon nombre de maladies auto-immunes (MAI), semblent résulter d'une activation immunitaire chronique suivant une exposition environnementale sur un terrain génétique prédisposé.

Alors que pendant trente ans a largement prévalu le diptyque polymyosite (PM) ou dermatomyosite (DM) en présence d'une maladie musculaire inflammatoire, une meilleure compréhension récente des mécanismes physiopathologiques et l'identification d'auto-anticorps spécifiques ont permis le démembrement de ces deux entités, laissant ainsi entrevoir toute la diversité des pathologies qu'elles recouvraient, avec à la clé une évolution clinique et une réponse thérapeutique potentiellement différentes.

Ainsi dans une première partie nous verrons les caractéristiques communes de ces pathologies musculaires inflammatoires mais aussi leurs spécificités individualisées depuis quelques années grâce à la création de techniques immuno-enzymatiques disponibles en routine dans les laboratoires d'analyses biologiques, dont le dot myosite qui fera l'objet d'une attention toute particulière au cours de ce travail.

Puis, dans un second temps nous reviendrons sur les résultats d'un recueil de données effectué sur une période de 3 ans concernant l'utilisation de ce dot myosite depuis sa mise à disposition dans le laboratoire d'immunologie du centre hospitalier et universitaire Dupuytren et nous essayerons de définir sa place dans la stratégie de prescription des examens complémentaires et de prise en charge de patients suspects de myopathies inflammatoires idiopathiques.

1. Épidémiologie

Les myosites inflammatoires sont des pathologies rares. Leur incidence était autrefois estimée entre 0,5 et 1/100 000 habitants et leur prévalence entre 1 et 7/100 000 habitants avec un sex-ratio de 2 femmes pour un homme (à l'exception des myosites à inclusions (1)) et une augmentation de la prévalence avec l'âge avec un pic de fréquence se situant entre 55 et 64 ans (2). La difficulté à obtenir des valeurs précises vient du fait qu'il existe peu d'études centrées sur cette recherche et que les échantillons sont en général trop faibles. Cependant, ces dernières années ont vu paraître des publications revoyant à la hausse ces estimations avec une incidence pour les myosites inflammatoires idiopathiques sans distinction qui se situerait plutôt entre 6 et 7 / 100 000 habitants (taux d'incidence ajusté = 6,57 (IC95% [6,20-6,94]) (3) avec une incidence pour la dermatomyosite estimée à 1,38/100 000 habitants et pour la polymyosite à 3,79/100 000 habitants. La prévalence des MII serait quant à elle plus proche de 21,5 / 100 000 habitants (IC95% [19,4-23,9]) (4). Un projet hospitalier de recherche clinique est actuellement en cours en Alsace pour étudier l'épidémiologie des MII dans cette région.

2. Classification des myopathies inflammatoires idiopathiques

2.1. Classification initiale

Elle a été publiée en 1975 par Peter et Bohan. Elle repose sur l'association d'une faiblesse musculaire, d'une élévation des enzymes musculaires squelettiques, d'un électromyogramme (EMG) myogène, et d'une histologie musculaire montrant des fibres nécrotiques avec infiltrat inflammatoire mononucléé. La présence de signes cutanés spécifiques comme un érythème liliacé des paupières ou un signe de la manucure oriente vers une DM (Tableau 1).

Tableau 1. Classification de Peter et Bohan

| | |
|---|--|
| A | Déficit musculaire proximal symétrique avec ou sans atteinte des muscles respiratoires ou de la déglutition |
| B | Augmentation des taux sériques des enzymes musculaires squelettiques : CPK, LDH et aldolases |
| C | Tracé électromyographique caractéristique d'un syndrome myogène |
| D | Biopsie musculaire montrant des zones de nécrose avec régénération, une atrophie fasciculaire et un infiltrat inflammatoire interstitiel |
| E | Atteinte cutanée typique de la DM : érythème liliacé périorbitaire ou papules de Gottron |
| <p><u>Critères pour une PM :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- PM définitive si critères A+B+C+D- PM probable si 3 des critères précédents- PM possible si 2 des critères précédents <p><u>Critères pour DM :</u> mêmes critères que la PM mais avec critère E</p> | |

Sont exclus les patients présentant une symptomatologie clinique répondant à ces critères mais pour laquelle une étiologie, notamment virale, toxique ou traumatique, peut être mise en évidence (5).

Cette classification est actuellement largement remise en question du fait de sa surestimation des PM et DM primitives et également du fait de son inaptitude à rendre compte des différentes sous-populations qu'elle recouvre. En effet, en raison de l'évolution des connaissances particulièrement au niveau immunologique et anatomopathologique, de nouveaux critères diagnostiques ont vu le jour et notamment ceux de l'ENMC (European NeuroMuscular Center) et de Troyanov.

2.2. Classification de l'ENMC

En 2003, cette classification introduit l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire et la présence d'auto-anticorps, tout particulièrement les antisynthétases et anti-SRP, comme critères de définition et fait la part belle à l'histologie pour différencier deux nouvelles entités : la myosite aspécifique et la myosite nécrosante médiée par le système immunitaire. La première a comme particularités histologiques de ne comporter ni infiltrat inflammatoire interstitiel important, ni atrophie péri-fasciculaire, ni dépôt de complément ou hyper-expression diffuse du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. Quant à la seconde, la biopsie montre essentiellement des fibres nécrotiques avec de rares infiltrats inflammatoires (6).

2.3. Classification de Troyanov (2005)

Sa spécificité porte essentiellement sur la mise en exergue des myosites de chevauchement. En effet, si cette classification reprend les critères cliniques, biologiques, histologiques et électromyographiques précédemment décrits dans la classification de Peter et Bohan, elle y ajoute la recherche de signes cliniques évocateurs d'une connectivité associée et celle d'auto-anticorps particuliers (antisynthétases, anti-SRP, et auto-anticorps associés à la sclérodermie ou aux syndromes de chevauchement ; en revanche, les anti-SSA et SSB sont exclus, ainsi que les anti-Mi2. Ces derniers étant très spécifiques des DM).

Ces nouveaux critères, appliqués à 100 patients avec une MII inclus consécutivement, ont permis de classer 60% d'entre eux dans le cadre des myosites de chevauchement contre 24% selon la classification originelle. A l'inverse, le pourcentage de PM pures est passé de 45% à 14%. En dehors du fait qu'elle permet de comparer des groupes plus homogènes de patients, cette classification a également un intérêt pronostique puisqu'elle a montré que les PM pures ont une évolution toujours chronique avec une corticorésistance fréquente contrairement aux DM, chroniques mais corticosensibles, et aux

myosites de chevauchement toujours corticosensibles mais avec des devenir différents selon les spécificités d'auto-anticorps (7).

Les différents critères de définition des myosites de chevauchement ainsi mis en exergue dans les travaux de Troyanov sont détaillés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Critères de définition des myosites de chevauchement

| PM ou DM |
|--|
| <p>Associée à au moins un des signes cliniques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyarthrite ▪ Syndrome de Raynaud ▪ CREST syndrome : sclérodactylie, calcinose sous-cutanée, diminution de la mobilité du tiers inférieur de l'œsophage ou de l'intestin grêle ▪ Diminution à moins de 70% de la DLCO, syndrome interstitiel radiologique ▪ Lupus discoïde, auto-anticorps anti-ADN natif et hypocomplémentémie, présence d'au moins 4 des 11 critères de l'American College of Rheumatology du lupus érythémateux systémique ▪ Syndrome des antiphospholipides |
| <p>Et/ou présence d'au moins un des auto-anticorps suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antisynthétases (Jo1, PI7, PI12, OJ, EJ, KS...) ▪ Anti-SRP ▪ Auto-anticorps associés à la sclérodermie ou à une connectivite mixte (anti-centromère, Scl70, ARN polymérases I/III, Pm-Scl, RNP) |

Ainsi, à partir de la classification originelle de Peter et Bohan et en y ajoutant les apports des travaux plus récents, les MII pourraient donc être divisées en 7 principaux sous-groupes présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Nouvelle classification possible des MII

Myopathies inflammatoires idiopathiques

- PM pures
- DM pures
- Syndrome des antisynthétases
- Myopathies nécrosantes médiées par le système immunitaire
- Myosites de chevauchement définies par la présence d'auto-anticorps (Pm-Scl, Ku, RNP ...)
- Myosites associées aux cancers
- Myosites à inclusions

Ces sous-groupes partagent des caractéristiques cliniques et paracliniques communes détaillées dans le chapitre suivant, mais aussi des spécificités propres à chacun et définissant ces cadres nosologiques sur lesquels nous reviendrons par la suite.

3. Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques

3.1. Physiopathologie

3.1.1. Physiopathologie du muscle sain

Il existe 3 types de muscles : squelettique, cardiaque et lisse. L'organisation du muscle squelettique (ou strié) est faite de faisceaux formés de fibres musculaires, cellules musculaires également appelées myofibres, abritant des myofibrilles dans leur cytoplasme séparées les unes des autres par des espaces myofibrillaires. Les myofibrilles sont composées de myofilaments, essentiellement d'actine et de myosine.

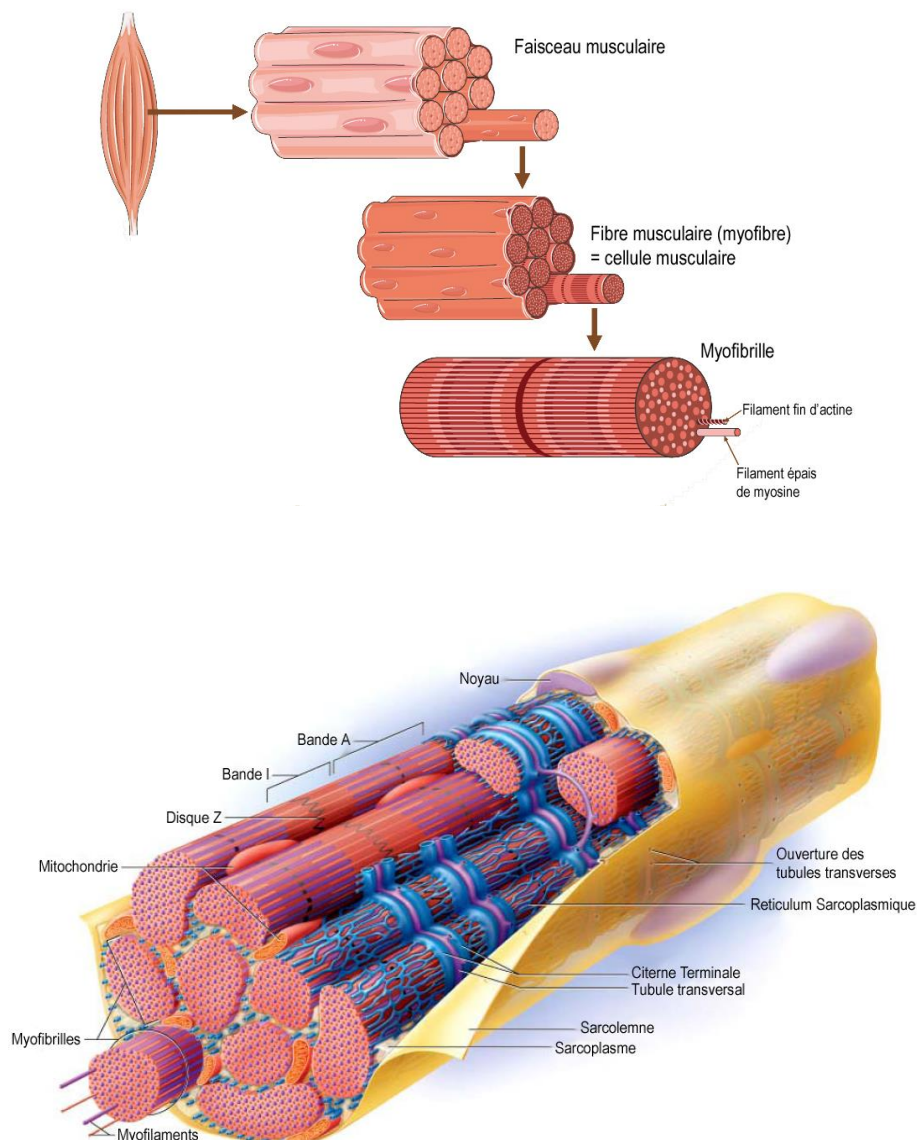


Figure 1 - Schéma de l'organisation du muscle squelettique

L'unité contractile du muscle est appelée sarcomère et s'organise au niveau des myofibrilles par une alternance de bandes claires (disque I pour Isotrope) séparées en leur centre par le disque Z et de bandes sombres (disque A pour Anisotrope) comprenant une zone médiane plus claire appelée bande H, elle-même divisée en deux par la ligne M. La ligne Z est le point d'ancrage des filaments fins d'actine. Le sarcomère correspond à l'intervalle entre 2 lignes Z.

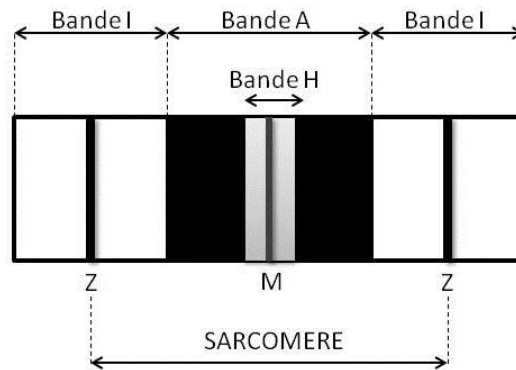


Figure 2 - Schéma d'un sarcomère

Les filaments fins d'actine (constituants de la bande I) sont composés de 2 colliers de monomères d'actine G enroulés l'un autour de l'autre, sur lesquels viennent se fixer de longs filaments de tropomyosine et des complexes de troponine (composée de 3 sous-unités). La bande A représente la zone d'interaction entre les filaments fins d'actine et les filaments épais de myosine. Lors de la contraction musculaire, il se produit un glissement des filaments fins d'actine sur les filaments épais de myosine à l'origine de la formation de ponts entre ces deux protéines et du raccourcissement du sarcomère.

La contraction musculaire dépend initialement de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de la plaque motrice entraînant la libération d'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Celle-ci, au contact de son récepteur nicotinique, permet l'ouverture de canaux calciques au niveau de la membrane plasmique et du réticulum sarcoplasmique et donc l'accumulation intra-cytoplasmique de calcium dans la cellule musculaire qui engendre à son tour une levée d'inhibition et permet aux têtes de myosine d'interagir avec les filaments d'actine, induisant le glissement des filaments et un raccourcissement du sarcomère. La formation répétée de ponts avec basculement des têtes de myosine permet le raccourcissement des sarcomères tant que le calcium est présent par l'intermédiaire notamment des protéines d'ancrage du cytosquelette à la membrane plasmique musculaire

comme le complexe de la dystrophine. Une diminution de la concentration de calcium par retour vers les citernes du réticulum sarcoplasmique met fin au glissement et donc à la contraction musculaire.

3.1.2. Physiopathologie des MII

Les MII sont caractérisées sur le plan histologique par un infiltrat de cellules mononucléées au sein du muscle et une nécrose des fibres musculaires. Sur le plan immunologique, on retrouve des auto-anticorps et des lymphocytes auto-réactifs, avec une surexpression inhabituelle de molécules appartenant au CMH de type I à la surface des myofibres affectées. Ces dernières peuvent alors présenter des antigènes du soi aux lymphocytes T (LT) induisant ainsi une réponse immune. La contribution des auto-anticorps dans la pathogénicité des myosites n'est pas encore bien connue.

L'association des MII avec certains gènes (HLA DRB1*0301, HLA-DRB1*03, DQA1*0501 et DQB1*02) suggère l'existence de facteurs génétiques prédisposants (8). Les PM et DM semblent résulter, comme la plupart des maladies dites auto-immunes, d'une activation immunitaire suite à une exposition à un (ou des) agent(s) environnemental(aux) et notamment médicamenteux comme les statines sur un terrain génétique prédisposé. Les haplotypes B8 et DR3 seraient prépondérants dans les PM et DM des patients de race blanche (9).

3.1.2.1. L'immunité innée

Elle est immédiate, rapide, peu spécifique et sans mémoire immunologique. Elle coopère avec l'immunité adaptative et la régule. Il s'agit de la première ligne de défense et elle recouvre différents composants : barrières physiques, système du complément, phagocytes, cellules natural killer (NK) et cytokines.

Les mécanismes lésionnels de l'immunité innée dans les MII sont repris dans la figure 3.

L'étape initiale correspond à la libération de molécules appelées Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) par les cellules musculaires endommagées par différentes agressions physiologiques (exercice) ou pathogènes (infection). Ces molécules, le plus souvent des protéines nucléaires ou cytosoliques, sont relâchées hors des cellules en situation de stress afin d'initier et de perpétuer une réponse immune de nature non

infectieuse. Elles passent alors vers un état d'oxydation conduisant à leur dénaturation fonctionnelle (10). Elles interagissent avec les mêmes récepteurs que les Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) à l'origine de l'initiation de la réponse immune innée de nature infectieuse et entretiennent ainsi l'inflammation. L'augmentation du taux sérique de DAMPs est associé à de nombreuses maladies inflammatoires (11).

Dans un deuxième temps, les DAMPs sont reconnues par des récepteurs appelés Toll-Like Receptors (TLRs) situés à la surface des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules musculaires, des fibroblastes ou encore des capillaires musculaires. Plusieurs travaux ont ainsi pu montrer une surexpression de certains de ces récepteurs et notamment les TLR-2, -3, -4 et -9 par les fibres musculaires et les cellules mononucléées plaidant pour leur implication (12)(13). Par ailleurs, une équipe a mis en évidence chez la souris que l'histidyl-ARNt-synthétase appartenant aux DAMPs était capable d'induire la sécrétion d'anticorps anti-Jo1 et une commutation isotypique via sa liaison au TLR-4 (14).

La stimulation des TLRs par leurs ligands déclenche plusieurs voies de signalisation via notamment MyD88 et TRIF (15) aboutissant à l'activation du facteur de transcription nucléaire NFκB induisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme les interférons, le TNF-α et l'interleukine 1 (IL-1) ainsi que celle de chémokines et l'expression de molécules d'adhésion comme ICAM capable de se lier aux cellules inflammatoires (16). L'activation de NFκB est également responsable de l'inhibition de la réparation des fibres musculaires lésées mais également de celle de la formation de nouvelles fibres participant ainsi à la réduction de la masse musculaire et au déficit musculaire (17)(18).

Les cytokines, chémokines et DAMPs précédemment décrits vont ensuite se fixer à leurs récepteurs sur le muscle et les capillaires entraînant une hypoxie cellulaire conduisant à leur nécrose avec à nouveau libération de DAMPs responsables d'un auto-entretien du phénomène. Le TNF-α serait également capable d'induire l'expression du CMH de classe I dans le muscle myositique et réduirait la puissance de la contraction musculaire en diminuant la réponse des myofibrilles musculaires à l'activation calcique (19). L'IL-1 est très nettement surexprimée particulièrement au niveau des cellules endothéliales sanguines aussi bien dans les zones infiltrées par les cellules mononucléées que dans les autres (20), il est également possible qu'elle soit impliquée dans la dégradation des myofibrilles et dans la régénération des cellules musculaires (21).

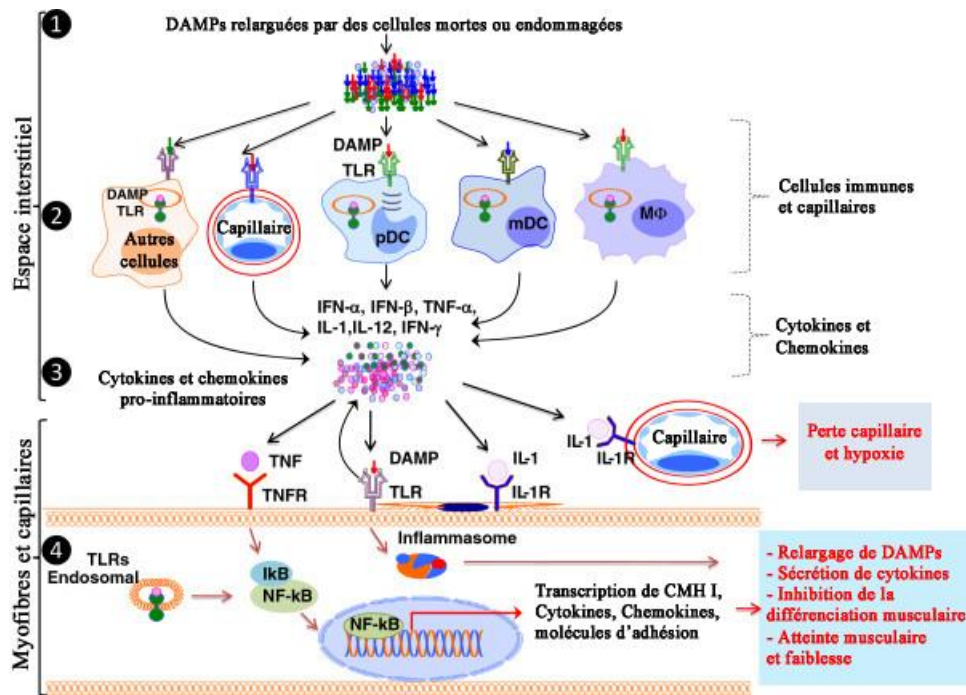


Figure 3 - Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII (22)

TNFR : récepteur au TNF, *IL-1R* : récepteur à l'IL-1, *MΦ* : macrophage, *pDC* : cellule dendritique plasmocytoïde, *mDC* : cellule dendritique myéloïde

3.1.2.2. L'immunité adaptative

Contrairement à l'immunité innée, la réponse immunitaire adaptative intervient en quelques jours. Elle est plus efficace lors de contacts répétés, correspond à une reconnaissance spécifique de l'antigène et fait intervenir une mémoire immunologique schématisée dans la figure 2.

Lors de la réponse immunitaire innée, des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) sont activées, par l'intermédiaire des TLRs. Ces cellules vont donc ensuite jouer leur rôle et présenter l'antigène aux lymphocytes T, permettant ainsi leur activation (à travers les CMH de classe I pour les LT CD8 +, et de classe II pour les LT CD4 +). Il s'agit là de la première étape.

Dans un deuxième temps, en fonction de telles ou telles cytokines, les LT vont emprunter des voies de différenciation différentes. En présence de Transforming Growth Factor-β (TGF-β), les LT CD4+ se différencient en LT helpers par la voie Th17, empruntent la voie Th1 en présence d'IL-12 et la voie Th2 avec l'IL-4.

L'étape 3 est représentée par la production de nouvelles cytokines pro-inflammatoires et la formation de nouvelles cellules. La réponse Th1 est donc à l'origine d'une production d'IFN- γ , impliquée dans la formation de macrophages M1, qui vont secondairement sécréter du TNF- α , de l'IL-6 et de l'IL-1, et engendrer des dégâts sur les cellules musculaires. La voie de différenciation Th2 mène quant à elle à la formation de macrophages M2 en présence d'IL-4, de TGF- β et d'IL-10, connus pour leur capacité de réparation et remodelage des tissus lésés. Les cellules Th2 peuvent également stimuler la maturation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes. Ces derniers produisent des auto-anticorps et initient la cascade du complément à l'origine de dégâts au sein des capillaires et aboutissent à une hypoxie tissulaire.

Les LT cytotoxiques (LTc) CD28^{-/-} et les LT régulateurs (LTregs) diminuent l'inflammation et les dégâts tissulaires en inhibant la fonction des CPA et des LT effecteurs. Enfin les LT CD8⁺ en se différenciant en LTc sécrètent des enzymes de type perforine-1 formant des micro-canaux à travers la membrane des cellules cibles et permettant le passage de la granzyme-B, responsable de l'activation des caspases et de l'apoptose cellulaire.

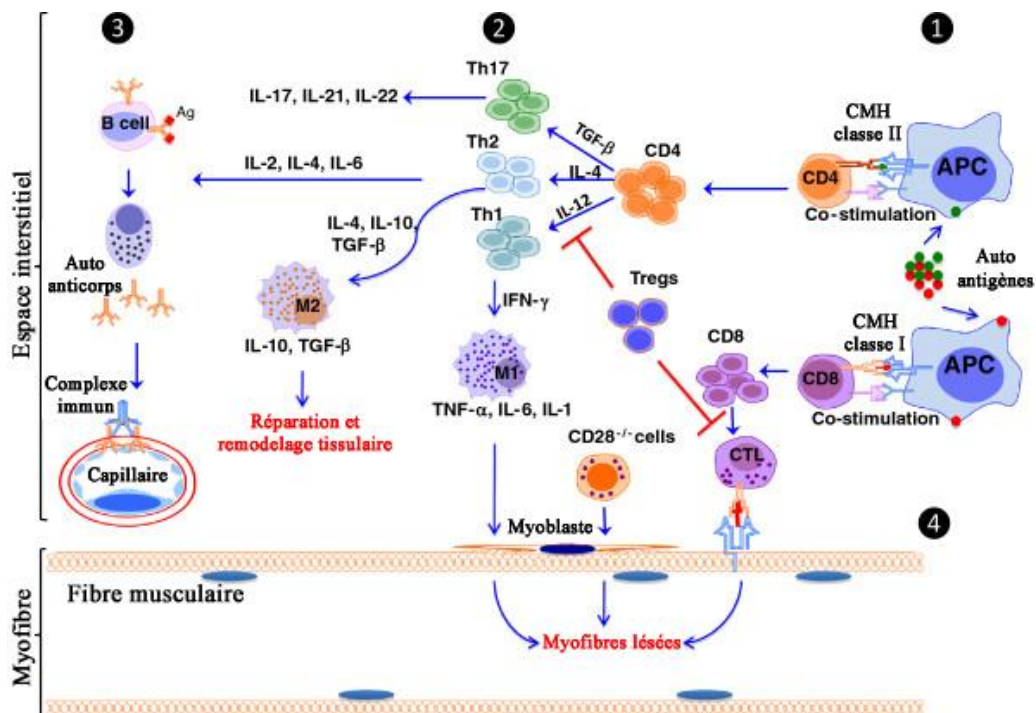


Figure 4 - Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII (22)

3.1.2.3. L'atteinte musculaire non immune

La surexpression de molécules de CMH de type I à la surface des cellules musculaires rend ces dernières beaucoup plus sensibles aux mécanismes de mort cellulaire, autant par l'action cytotoxique des LT que par le biais du signal de mort induit par le réticulum endoplasmique (RE). L'accumulation de CMH de type I dans ce dernier induit des réponses de stress, avec l'activation en aval du NF- κ B à l'origine de production de cytokines pro-inflammatoires et la diminution de formation de nouvelles fibres musculaires par inhibition du MyoD. L'activation des caspases 12, 3 et 7 et de la calpaïne engendre également la mort des cellules musculaires.

Dans la physiopathologie des myosites, il y a également intervention des cytokines, de la chaîne respiratoire des mitochondries et du cycle des purines qui sont interconnectés entre eux. L'IL-1 diminue en effet la production de monoxyde d'azote (NO) qui est à l'origine d'un dysfonctionnement mitochondrial en affectant la NADH réductase et le succinate CoQ. D'autres cytokines diminuent l'expression d'enzymes libérées par les purines et de l'Adénosine MonoPhosphate Desaminase 1 (AMPD1) dans le muscle squelettique. Cette déficience acquise en AMPD1 est à l'origine de la fatigue et de la faiblesse musculaire.

Ainsi la physiopathologie de l'atteinte musculaire au cours des MII est gouvernée par une alternance de mécanismes responsables de la mort cellulaire de myocytes et de l'inhibition de leur capacité de régénération ainsi que de la formation de nouvelles fibres musculaires, synonymes cliniquement d'une amyotrophie et d'une fatigue musculaire. C'est le ratio entre ces phénomènes de destruction-réparation qui détermine la sévérité et la progression de la maladie.

3.2. Manifestations cliniques communes

Les MII ont des caractéristiques communes, notamment sur le plan clinique. La plus évidente est bien évidemment l'atteinte musculaire.

3.2.1. L'atteinte musculaire

Les myalgies, inconstantes (25 à 70%) et plus fréquentes dans les DM et PM, sont de type inflammatoire et aggravées à la pression des muscles. La faiblesse musculaire est quant à elle quasi-constante, évolutive, affectant préférentiellement les muscles proximaux avec une distribution bilatérale et symétrique. Cependant, un déficit musculaire tardif et discret des muscles distaux est noté dans 25 à 30% des cas (9). Le déficit moteur peut affecter la ceinture pelvienne entraînant ainsi une démarche dandinante, une difficulté à se relever de la position accroupie (appelé signe de Gowers) ou encore une impossibilité de se relever de la position assise (nommé signe du tabouret). Les muscles axiaux et les oculomoteurs sont en général épargnés. Il est donc rare de voir une atteinte des muscles cervicaux mais lorsque celle-ci est présente, elle entraîne une flexion de la nuque avec une attitude camptocormique. L'atteinte des muscles pharyngés peut engendrer une dysphagie et des troubles de la déglutition dans 25 à 30% des cas. Enfin, l'atteinte des muscles respiratoires caractérise les formes sévères (9).

3.2.2. L'atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire (15 à 45 % des myosites), peut être aiguë, révélant la maladie ou apparaissant au cours du suivi. Les deux mécanismes initiaux les plus fréquemment retrouvés dans les pathologies respiratoires des MII sont l'atteinte musculaire diaphragmatique, et l'atteinte interstitielle. Plus rarement, les manifestations respiratoires sont liées à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) causée par la maladie musculaire ou alors secondaire à une connectivite associée (ce qui peut changer totalement la prise en charge thérapeutique).

Les différentes atteintes pulmonaires peuvent donc être représentées par :

- a. la **pneumopathie de déglutition**, secondaire à l'atteinte pharyngée. Elle est responsable d'une surmortalité au cours de ces maladies (9).

- b. la **pneumopathie interstitielle diffuse** qui peut être inaugurale dans 50% des cas, précédant parfois de plusieurs mois les signes musculaires et pouvant aboutir à une fibrose interstitielle. Le tableau peut être particulièrement brutal et bruyant avec une dyspnée fébrile, une toux sèche et une image radiologique diffuse réticulo-nodulaire. Cependant, la présentation clinique est en général moins parlante avec un tableau de dyspnée progressive voire même totalement infra-clinique, révélée par la radiographie systématique. L'aspect scanographique en coupes fines haute résolution retrouve des nodules ou micro nodules intra-parenchymateux, des opacités linéaires, en verre dépoli ou parfois des images en rayon de miel ou des bronchiectasies (23). La survenue d'une atteinte pulmonaire interstitielle aggrave le pronostic vital avec parfois une évolution rapidement progressive et fatale (23)(24).

On distingue :

- la **pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS)**, la plus fréquente, caractérisée par des opacités en verre dépoli sans image en rayon de miel sur les coupes scanographiques,
- la **pneumopathie interstitielle usuelle (UIP)**,
- la **pneumopathie organisée** (COP), anciennement appelée bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP),
- le **dommage alvéolaire diffus** (DAD) responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

La biopsie pulmonaire, bien qu'exceptionnellement réalisée dans cette pathologie, permet de différencier les différentes atteintes pulmonaires précédemment décrites.

- c. l'**hypoventilation** est décrite, par faiblesse des muscles respiratoires et l'atteinte diaphragmatique infra-clinique semble sous estimée.

- d. d'autres complications pulmonaires comme les **pneumopathies infectieuses** ou les **pneumopathies iatrogènes** (au méthotrexate) sont également possibles.

3.2.3. L'atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque (40 %) se manifeste par des troubles de conduction auriculo-ventriculaire, une tachyarythmie, ou une cardiomyopathie dilatée. On peut observer une vascularite coronaire ou intra-myocardique, une myocardite inflammatoire, une péricardite ou encore un prolapsus de la valve mitrale. Cette atteinte cardiaque peut être à l'origine d'une mort subite (25). Elle est donc à rechercher à travers la réalisation d'un ECG, d'une échographie cardiaque et si besoin d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque.

3.2.4. Les autres manifestations cliniques communes

Les arthralgies d'horaires inflammatoires sont rares mais notées chez 15 à 30% des patients avec MII et intéressent principalement les poignets, genoux, épaules, interphalangiennes proximales et les métacarpophalangiennes. Les arthrites vraies sont exceptionnelles, et doivent faire rechercher un syndrome des antisynthétases (surtout Jo1) (26).

Une anomalie des réflexes ostéo-tendineux peut s'observer dans les formes sévères et tardives de la maladie. Il n'existe pas de signe neurologique périphérique ou central dans l'évolution normale des myosites. Leur présence doit faire évoquer et rechercher une myosite à inclusion, ou un syndrome de chevauchement (notamment l'association à un syndrome de Gougerot Sjögren).

Les signes généraux sont très variables d'un sujet à l'autre. On peut observer une fièvre élevée dans les formes aiguës très rapidement évolutives, classiquement dans les syndromes des antisynthétases Jo1 +. L'asthénie doit être interprétée en fonction de la faiblesse musculaire.

3.3. Association aux cancers

Déjà évoqué en 1916 par Stertz et al, l'existence d'un lien entre cancer et PM/DM est désormais définitivement établi tout particulièrement dans la DM (27 à 40% chez les patients atteints d'une DM, contre 15 à 18% dans la PM et 23% dans les myosites à inclusions) (27)(28) alors qu'il n'est pas retrouvé dans les syndromes de chevauchement (9). La MIJ précède l'apparition du cancer dans plus de la moitié des cas. Ce dernier représente une des premières causes de décès dans les myopathies inflammatoires avec les défaillances cardiaques et pulmonaires (29). Il surviendrait dans les 5 ans suivant le diagnostic, serait plus fréquent après 50 ans et aurait donc une prévalence accrue dans la DM y compris dans les amyopathiques (30). Dans le sous-groupe des DM, l'association aux auto-anticorps anti-TIF1 γ serait plus fréquente (31).

Chez les femmes, les cancers les plus fréquemment retrouvés sont les néoplasies mammaires et ovariennes alors que chez l'homme il semble que les poumons et la prostate soient en première ligne. Cependant, tous les organes peuvent être concernés avec ainsi de possibles cancers du pancréas, de l'utérus, colorectal, de l'estomac, de la vessie, ainsi que des lymphomes non hodgkiniens (27)(28). L'absence fréquente de parallélisme évolutif entre les pathologies musculaire et tumorale pose la question de la légitimité de considérer ces myosites comme des syndromes paranéoplasiques.

3.4. Morbi- mortalité

Les causes de décès les plus fréquemment rencontrées sont d'origine pulmonaire et cardiaque avec une survie globale de 90%, 80% et 71% à respectivement 1, 5 et 10 ans (32). La présence d'un syndrome de chevauchement ou d'une myosite du sujet jeune serait de bon pronostic. A l'inverse, l'association à un cancer se greève d'une mortalité accrue (29). Plus récemment, une étude compare le taux de survie au sein d'une cohorte de syndromes des antisynthétases avec un groupe Jo1 et un groupe non Jo1 porteur des autres spécificités antisynthétases (33). Il en ressort que la survie globale à 5 et 10 ans est supérieure pour les patients porteurs de Jo1 (90% et 70% contre 75% et 47%, $p < 0,005$). Cette différence significative est attribuée au délai diagnostique plus long dans le groupe non Jo1 (0,4 contre 1 an, $p < 0,001$). Les facteurs de mauvais pronostic seraient donc un âge avancé au moment du diagnostic, une prise en charge tardive avec mise en place d'un traitement retardé, la présence d'antisynthétase ou d'anti-SRP du fait des complications pulmonaires et cardiaques associées et enfin l'association à un cancer (34).

3.5. Examens complémentaires utiles au diagnostic

3.5.1. Le bilan biologique

3.5.1.1. Les enzymes musculaires

Les enzymes musculaires peuvent être élevées dans les atteintes musculaires en général, qu'elles soient d'origine dystrophique, métabolique ou inflammatoire. Elles ne sont donc pas spécifiques mais sont utiles pour mettre en évidence une souffrance musculaire objective.

3.5.1.1.1. La Créatine Kinase

La créatine kinase (CK) aussi appelée créatine phosphokinase (CPK) est une enzyme musculaire impliquée dans la régénération de l'énergie. Il existe plusieurs iso-enzymes de la CK, en fonction du tissu concerné : tissu musculaire pour la CK-MM, myocardique pour la CK-MB, et cérébral pour la CK-BB. En pratique courante, le dosage de ces sous unités n'est pas réalisé et l'interprétation de l'augmentation de la CK est faite en fonction de l'examen clinique, notamment devant une suspicion d'infarctus du myocarde, ou d'une myopathie. Elle n'est que peu présente dans le sang, avec des valeurs normales se situant entre 25 et 195 UI/L. Son augmentation sérique est le témoin d'une souffrance musculaire, qu'elle soit cardiaque ou squelettique mais il existe de nombreuses causes d'augmentation de la CK, notamment après un effort musculaire important ou une forte fièvre.

3.5.1.1.2. L'aldolase

L'aldolase est une enzyme qui aide à transformer le glucose en énergie. Il en existe 3 formes différentes. La forme A, dite musculaire, est prépondérante dans le cœur et les muscles squelettiques. La forme B, dite hépatique, est prépondérante dans le foie, mais aussi présente dans le rein et l'intestin grêle ; elle permet l'utilisation du fructose. La forme C, dite cérébrale, est localisée dans le cerveau, les globules rouges, les globules blancs et les tissus fœtaux. La majeure partie de l'aldolase sérique est de type A (donc reflet du muscle) et sa concentration est inférieure à 8 UI/L. Les hépatocarcinomes et parfois les cirrhoses peuvent être responsables d'une augmentation de l'activité aldolasique sérique via la forme B de même que l'hémolyse via la forme C. Le dosage de la CK semble ainsi être un indicateur plus spécifique, néanmoins l'aldolasémie conserve un intérêt pour le suivi des

patients souffrant de MII, d'autant plus qu'elle n'est pas toujours corrélée à l'activité de la CK sérique (35).

3.5.1.1.3. Les Transaminases

Les transaminases, ou amino-transférases, sont des enzymes qui catalysent un type de réaction entre un acide aminé et un acide α -cétonique. Son augmentation sérique témoigne d'une lésion cellulaire : hépatique, myocardique, musculaire ou rénale. Il en existe deux types : l'alanine amino-transférase ou ALAT, encore appelée SGPT pour Sérum Glutamopyruvate Transférase, prédominant dans le foie, et l'aspartate amino-transférase ou ASAT, encore appelée SGOT pour Sérum Glutamo-oxalo-acétate Transférase, prédominant dans les muscles (notamment le cœur). Leur taux sérique est normalement inférieur à 40 UI/L.

3.5.1.1.4. La Lactate Déshydrogénase

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres. On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, peau, globules rouges, placenta. Une augmentation importante du taux de LDH est le signe d'une souffrance cellulaire sans indication à elle seule de l'organe atteint. Son dosage est donc couramment associé à d'autres évaluations. Ses valeurs normales se situent entre 190 et 430 UI/L.

3.5.1.2. Les autres points communs biologiques

Le facteur rhumatoïde est présent dans 20% des PM et DM. Les anticorps anti-nucléaires eux sont retrouvés dans 30 à 50% des cas. Il peut s'agir d'anticorps dirigés contre des protéines musculaires ou contre d'autres protéines nucléaires non spécifiques des PM ou DM et présents dans d'autres maladies inflammatoires (9). Ils appartiennent au groupe des anticorps associées aux maladies auto-immunes (AAM) et sont principalement représentés par l'anti-U1RNP, l'anti-Pm-Scl, l'anti-SSA/Ro, l'anti-SSB/La et l'anti-Ku (36). Leur présence au cours d'une MII oriente le diagnostic vers le sous-groupe des myosites de chevauchement à l'exception des anti-SSA/SSB (37) puisque ces derniers n'ont aucune appartenance propre à un groupe et peuvent être associés à d'autres auto-anticorps. Il existe également des anticorps spécifiques des MAI appelés ASM. Ces derniers seront détaillés plus loin et sont pour certains recherchés en pratique courante par la réalisation du DOT myosite.

3.5.2. L'électromyogramme

L'électromyogramme ou EMG est l'enregistrement des courants électriques accompagnant l'activité musculaire. Il permet d'étudier le système nerveux périphérique, les muscles et la jonction neuromusculaire. Le principe général repose sur l'étude des potentiels émis par le muscle lors de sa contraction volontaire. Lors d'une contraction faible, on observe quelques potentiels d'unités motrices battant à basse fréquence. Lors d'une contraction plus forte, on observe un phénomène de « recrutement » temporel et spatial. Cela correspond à un plus grand nombre d'unités motrices activées. Plus l'effort est important, plus ces dernières battent à une fréquence élevée.

Il y a deux raisons majeures de réaliser un EMG. La première est de confirmer l'atteinte musculaire avec, lors d'une contraction volontaire, la présence d'un tracé de type myogène, trop riche et bas volté. Trop riche car il existe un recrutement spatial excessif secondaire à une augmentation du nombre d'unités motrices recrutées lors d'une contraction musculaire volontaire de faible intensité du fait de la dégradation fonctionnelle des unités motrices. Bas volté car les potentiels d'unité motrice ont une durée et une amplitude diminuées avec un aspect polyphasique et déchiqueté. Au repos, l'EMG peut retrouver une activité électrique anormale notamment des potentiels de fibrillation, traduisant l'excitabilité anormale des fibres musculaires.

La deuxième raison d'effectuer un EMG au cours de la prise en charge d'un patient suspect de MII est dans le but d'orienter la biopsie musculaire.

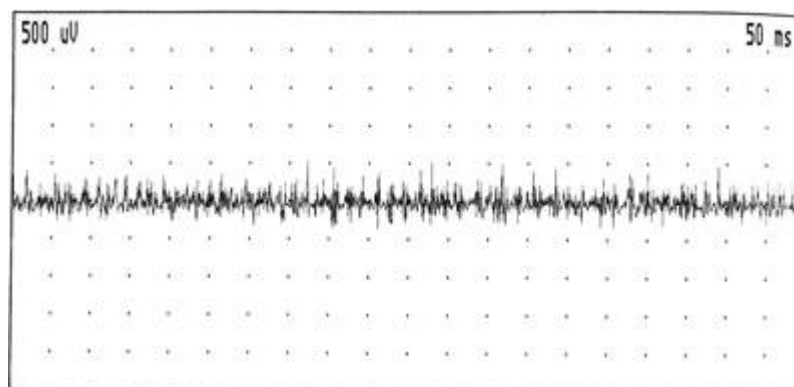


Figure 5 - Tracé électromyographique myogène

3.5.3. La biopsie musculaire

Elle est très utile au diagnostic étiologique, permettant de différencier une MII d'une myopathie non inflammatoire et peut permettre également de sous-catégoriser l'atteinte musculaire. Il s'agit du gold standard afin d'affirmer le diagnostic de MII. Elle doit être pratiquée en zone où l'EMG a été le plus parlant et sur un muscle modérément atteint car si celui-ci est trop endommagé, l'histologie risque de ne pas être exploitable. Elle consiste en une incision de quelques centimètres, en général sous anesthésie locale, au niveau du deltoïde, ou plus rarement au niveau du quadriceps, afin de permettre une dissection fine du muscle. Après ouverture de l'aponévrose, les prélèvements sont isolés en suivant le plan de clivage des faisceaux musculaires. On dissèque 3 à 4 fragments musculaires qui sont ensuite fixés en vue de l'examen en microscopie électronique ou congelés en vue des techniques histo-enzymologiques et immunochimiques.

L'atteinte histologique des MII se manifeste en général par une formule de nécrose-régénération, un infiltrat inflammatoire interstitiel constitué de cellules mononucléées (macrophages et lymphocytes), une possible atrophie péri-fasciculaire et l'expression de molécules du CMH de type I à la surface de la membrane musculaire. Cependant des différences histo-chimiques et enzymologiques permettent de différencier chaque sous-groupe des myosites et seront détaillées par la suite.

3.5.4. Les autres examens pouvant aider au diagnostic

3.5.4.1. L'IRM musculaire

L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire dans la prise en charge de patients suspects de MII est de plus en plus fréquente. Elle peut s'avérer utile dans plusieurs situations : l'aide au diagnostic, l'identification d'un site musculaire à biopsier, l'évaluation et la surveillance lésionnelle sous traitement.

Trois séquences plutôt ciblées sur le bassin et les membres inférieurs sont réalisées : le T1 écho de spin, le STIR (pour Short Time Inversion Recovery) et le T1 écho de spin avec saturation des graisses et injection de gadolinium (38)(39). Il est alors possible d'objectiver :

- une amyotrophie en séquence T1,
- une infiltration graisseuse marquée par des images linéaires en hyper-signal T1 au sein du muscle,
- des lésions inflammatoires apparaissant en hyper-signal en STIR, et pouvant prendre le contraste après injection de gadolinium en séquence T1 saturation de graisse,
- un œdème au sein et autour du muscle représenté par une zone en hyper-signal en séquence STIR,
- des calcifications intramusculaires en hypo-signal sur les séquences pulsées,
- et des réticulations sous cutanées possiblement secondaires à l'œdème sous cutané ou au processus infiltratif.

L'IRM peut également orienter le diagnostic de MII vers l'un de ses sous-groupes. En effet, la polymyosite montrera des lésions inflammatoires prédominantes en proximal, et touchera préférentiellement le groupe musculaire postérieur alors que dans la myosite à inclusions ces anomalies siègent au niveau du quadriceps. L'atrophie et l'infiltration graisseuse sont en général peu marquées au moment du diagnostic.

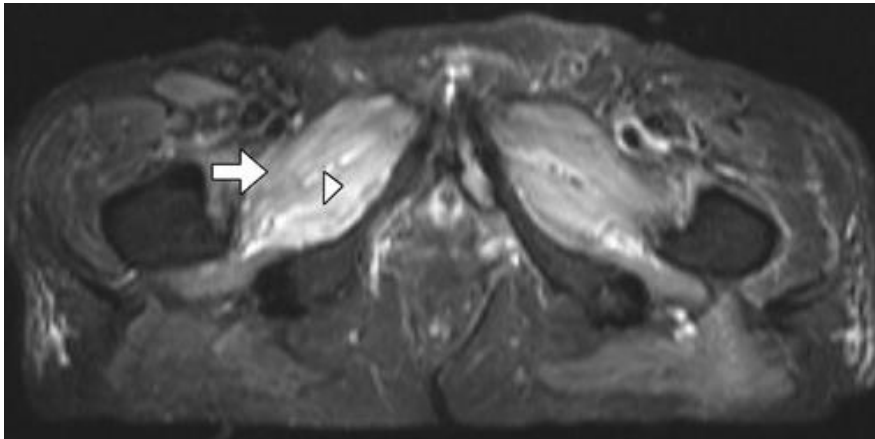


Figure 6 - Homme de 64 ans atteint par une polymyosite. Œdème diffus et inflammation des muscles obturateur externe et pectiné en séquence STIR (39)

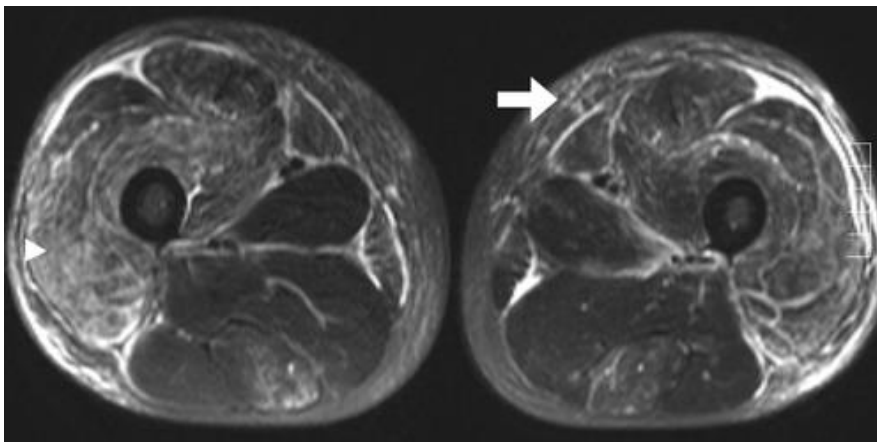


Figure 7 - Homme de 42 ans atteint par une dermatomyosite. Hyper-signaux diffus des muscles de la loge antérieure de la cuisse ainsi que dans le tissu sous cutané et épaissement de la peau (39)

3.5.4.2. La biopsie cutanée

En cas de résultats non concluants à la biopsie musculaire, une biopsie cutanée peut être réalisée afin d'affirmer le diagnostic de DM, en tenant compte des manifestations cliniques. L'histopathologie peut montrer une inflammation du derme avec des changements vacuolaires de l'épiderme, des cellules en apoptose, des kératinocytes en voie de nécrose, et un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire ainsi que des dépôts de mucine dans le derme (40).

3.6. Suivi et bilan d'extension

Une fois le diagnostic de MII posé, un bilan d'extension et de suivi est nécessaire. Le suivi est essentiellement basé sur l'examen clinique complet des différents appareils associé à un testing musculaire et à l'échelle d'évaluation des myosites (Annexe 1) et sur la biologie avec le dosage des enzymes musculaire. L'EMG et l'IRM musculaire peuvent être utiles pour distinguer une myopathie cortisonique d'une rechute de la MII. Le bilan d'extension comprend une surveillance pulmonaire, cardiaque, et carcinologique.

Il n'y a pas de ligne de conduite fixée quant à la réalisation d'examens complémentaires dans la prise en charge de patients atteints d'une MII. Il est cependant recommandé d'effectuer systématiquement un dépistage des atteintes cardiaques et pulmonaires d'autant plus qu'une prise en charge précoce améliore le pronostic des patients (41).

L'atteinte du parenchyme pulmonaire est appréciée à travers le scanner thoracique réalisé en coupes fines et millimétriques. La fonction respiratoire est quant à elle évaluée par la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec une spirométrie à la recherche d'un syndrome restrictif associée à un sniff test ou une Pimax afin d'évaluer la fonction diaphragmatique et à un TLCO pour dépister une éventuelle HTAP.

L'atteinte cardiaque sera évaluée par la réalisation d'un ECG à la recherche de troubles du rythme ou de la conduction, d'une échographie cardiaque voire d'une IRM cardiaque.

Les MII sont parfois associées à une néoplasie grevant leur pronostic. Sa recherche doit donc être systématique chez l'adulte, imposant un bilan carcinologique répété tous les 6 mois, habituellement dans les 3 ans suivant le diagnostic de MII. Ses modalités ne sont pas clairement établies mais comprennent classiquement un examen clinique complet (notamment gynécologique et prostatique), des examens biologiques et hématologiques de routine, mais aussi certains marqueurs tumoraux comme le Prostatic Specific Antigen (PSA) ou le carbohydrate antigen-125 (CA-125), une radiographie de thorax, une mammographie, une échographie abdomino-pelvienne (voire endovaginale) ainsi qu'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale et une coloscopie en présence de signes cliniques évocateurs. La

tomographie par émission de positrons (TEP) peut également être un outil utile dans le bilan paranéoplasique selon son accessibilité (42).

La présence d'un taux élevé de CA-125 dans une DM, pourrait être le signe de survenue d'un cancer de l'ovaire ou d'une carcinose péritonéale (43). La présence de certains marqueurs tumoraux, notamment le CA-19,9 en association avec le CA-125, serait également prédictive d'un risque accru de développer un cancer (44). Ce facteur prédictif n'est valable qu'en l'absence d'atteinte interstitielle pulmonaire qui peut être une cause d'augmentation des marqueurs tumoraux (45).

3.7. Thérapeutiques

Elles ne sont pas standardisées car il s'agit de maladies rares avec peu d'essais randomisés. L'intérêt du traitement est de diminuer l'inflammation musculaire mais aussi et surtout de prévenir ou d'agir sur les atteintes extra-musculaires qui sont de mauvais pronostic, réduisant ainsi la morbidité et améliorant la qualité de vie des patients. Comme la plupart des maladies auto-immunes, les MII sont sensibles à la corticothérapie. Afin de limiter la durée de prescription des corticoïdes du fait de leurs nombreux effets indésirables et devant la fréquente corticodépendance de ces pathologies, des immunosuppresseurs sont souvent ajoutés. Ceux-ci sont choisis en fonction du type d'atteinte extra-musculaire ou des contre-indications individuelles éventuelles.

3.7.1. La corticothérapie

La corticothérapie est généralement initiée à fortes doses, comprises entre 1 mg et 2 mg par kg par jour. Des bolus de 500 mg à 1 g sur 1 à 3 jours y sont parfois associés en cas de MII sévère particulièrement en présence d'une dysphagie ou d'une présentation très inflammatoire. La durée de cette dose initiale varie en fonction de la réponse individuelle au traitement de 2 à 4 semaines puis une décroissance progressive est amorcée jusqu'à l'arrêt complet ou jusqu'à trouver la dose minimale efficace pour contrôler la maladie.

Parmi les effets indésirables de la corticothérapie, la myopathie cortisonique, responsable d'une véritable amyotrophie, peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une rechute de la maladie qui nécessite parfois la réalisation d'un nouvel EMG ou d'une IRM musculaire.

3.7.2. Les épargneurs cortisoniques

Le **méthotrexate** est utilisé depuis les années 1970 dans le traitement des MII peu graves (46) et reste l'immunosuppresseur le plus souvent prescrit dans cette indication. La dose cible à atteindre se situe entre 20 et 25 mg par semaine. Son risque d'entraîner une pneumopathie interstitielle conduit à être prudent dans son utilisation chez les patients déjà porteurs d'une atteinte pulmonaire dans le cadre de leur MII. Par ailleurs il ne peut pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique.

S'il existe des contre-indications à l'utilisation du méthotrexate, l'**azathioprine** (Imurel®) a également montré son efficacité notamment sur l'augmentation de la force musculaire chez des patients souffrants de PM sans différence significative avec le groupe contrôle (47). Avant l'instauration de ce traitement, il est nécessaire de rechercher la mutation de la ThioPurine Methyl Transférase (TPMT) qui conduit à diminuer les posologies voire contre indique l'utilisation de ce médicament du fait de sa toxicité hématologique.

Le **mycophénolate mofétil** (Cellcept® ou Myfortic®) est également proposé en première intention, notamment en cas d'atteinte cutanée et plus récemment en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle (48).

En cas de dysphagie ou de présentation clinique bruyante avec signes généraux marqués il est possible d'avoir recours aux **immunoglobulines intraveineuses (IgIV)** à une dose de 1 à 2 grammes par kilo, administrées sur 3 à 5 jours.

En cas de MII sévère avec notamment atteinte cardiaque ou pulmonaire sévère il est possible d'utiliser le **cyclophosphamide** (Endoxan®) en bolus intraveineux mensuels. En alternative au cyclophosphamide, le **rituximab** (Mabthera®) a fait la preuve de son efficacité dans les myosites réfractaires avec augmentation de la force musculaire ainsi que du score évaluant la qualité de vie et diminution du taux de CK sérique (49). Plus récemment, une étude montrerait l'efficacité du rituximab dans l'atteinte pulmonaire réfractaire du syndrome des antisynthétases (50).

Enfin, il est possible de proposer un traitement à base de **cyclosporine A** ou **Tacrolimus** mais ces derniers sont assez peu utilisés du fait des effets secondaires non négligeables et restent donc réservés aux formes sévères et réfractaires de MII avec notamment atteinte pulmonaire interstitielle sévère.

Aucun de ces traitements immunosuppresseurs ne serait bénéfique dans le traitement des myosites à inclusions renforçant l'idée que cette myosite ne serait pas seulement de cause auto-immune. L'**alemtuzumab** (Campath®) anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes T et B et inhibant leurs signaux de transduction aurait montré son efficacité dans une petite étude sur 6 mois (51), la rapamycine est également à l'étude dans cette pathologie.

Le traitement de l'atteinte cutanée de la DM passe avant tout par l'éviction solaire avec utilisation d'écran total. Il est ensuite possible d'utiliser des topiques à base de corticoïdes ou de tacrolimus (52) ou l'**hydroxychloroquine** (Plaquenil®) par voie systémique.

3.7.3. Les mesures associées

Pour l'ensemble des MII, le maintien d'une activité physique douce et modérée est essentiel en favorisant les exercices cardiovasculaires avec travail en aérobie (marche, vélo d'appartement). L'entraînement physique est en général bien toléré et efficace, que la maladie soit évolutive ou stabilisée. Il permet une augmentation de la force musculaire et une diminution de la fatigue musculaire, lutte contre l'amyotrophie et prévient les rétractions tendineuses. L'exercice physique permet aussi de lutter contre la prise de poids excessive secondaire à la prise des corticoïdes.

La kinésithérapie passive avec étirement des muscles et les massages ont également leur place surtout chez les patients grabataires. Une rééducation fonctionnelle de la déglutition peut s'avérer utile chez des patients sans altération importante de l'état général, de la vigilance et de la compréhension.

Enfin, d'autres mesures comme l'ergothérapie peuvent s'avérer nécessaires particulièrement chez les patients gardant des séquelles de leur maladie.

4. Caractéristiques propres aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques

Les MII possèdent donc des caractéristiques communes précédemment décrites mais elles ont également des manifestations cliniques pathognomoniques ainsi que des différences immuno-histologiques définissant des phénotypes particuliers avec une évolution, une prise en charge thérapeutique et un suivi bien différents. Ce principe de classement en sous-ensembles permet donc le dépistage précoce d'atteintes infra-cliniques (poumon et syndrome des antisynthétases, cœur et SRP, etc ...) et une éventuelle intensification thérapeutique précoce.

La découverte de nouveaux auto-anticorps spécifiques des MII retrouvés dans 50 à 60% des cas a largement participé à définir les sous-groupes. Bien qu'il y ait encore peu d'études sur ce sujet du fait de la découverte relativement récente de certains de ces auto-anticorps, il semblerait que les spécificités antisynthétases, anti-TIF-1 γ et CADM-140 soient mutuellement exclusives (53).

En prenant en compte l'ensemble des caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques que peuvent revêtir les MII, il serait possible d'individualiser 7 sous-groupes, que nous allons maintenant détailler.

4.1. La polymyosite pure

4.1.1. Clinique

Elle se distingue par l'absence de manifestations extra-musculaires, de cancers et d'auto-anticorps spécifiques des myosites. Elle reprend stricto sensu la définition initiale décrite par Peter et Bohan. La révision de cette classification s'est accompagnée d'une baisse de la prévalence estimée de la polymyosite pure, qui représenterait ainsi 20% des myosites (34). Elle touche les adultes de tous les âges avec un sex-ratio de deux femmes pour un homme (2), mais les formes de l'enfant sont possibles, restant cependant exceptionnelles.

4.1.2. Histologie

Les lésions histologiques des PM sont encore une fois celles typiquement décrites par Peter et Bohan. Elles montrent des foyers de nécroses focales des fibres musculaires avec des foyers de régénération, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire endomysial et périmysial de cellules mononucléées T CD8+ et une expression généralisée au niveau des myocytes du CMH de classe I (8).

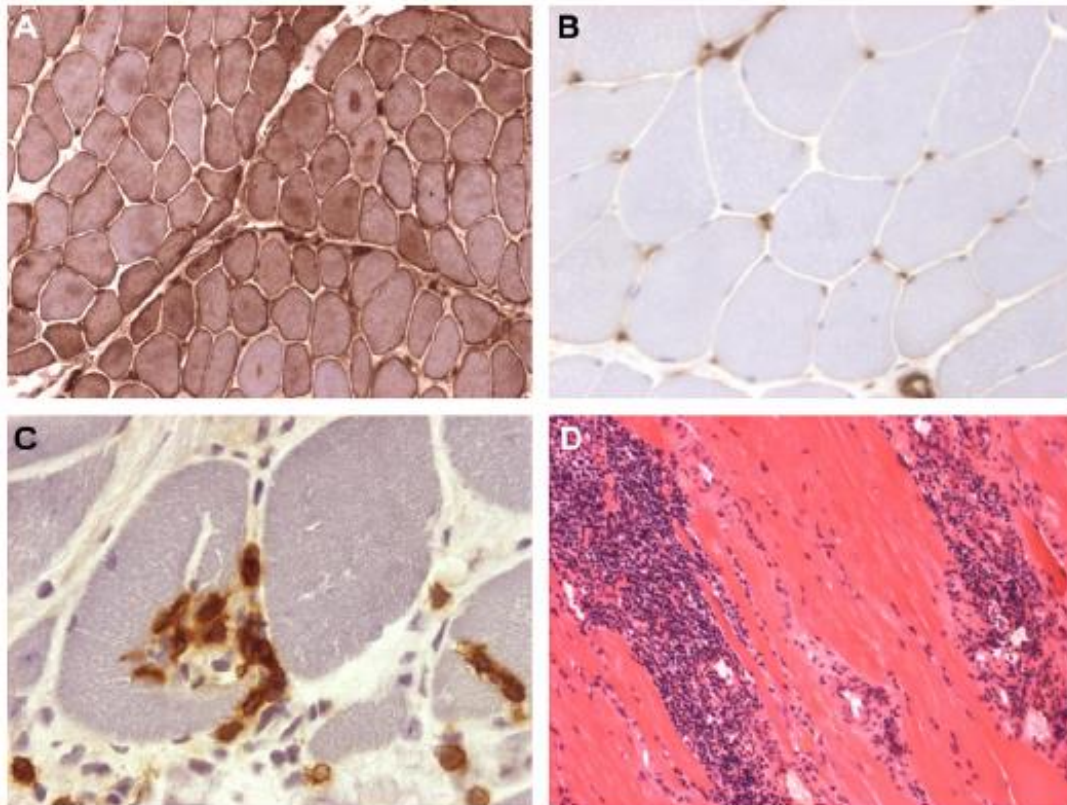


Figure 8 - Aspect histologique d'une PM (54)

- A - montre la surexpression des molécules HLA de classe I*
- B - absence de marquage des fibres à l'inverse des capillaires*
- C - envahissement partiel de la fibre musculaire par des lymphocytes T CD8 +*
- D - infiltrat inflammatoire par des cellules mononucléées au niveau de l'endomysium*

4.2. La dermatomyosite pure

Elle représenterait 20% des myosites de l'adulte. Elle peut débuter à tout âge, avec cependant deux pics de fréquence. Le premier pic se situe dans l'enfance, entre 5 et 14 ans et le deuxième vers 50-60 ans. Le sex-ratio est le même que celui des polymyosites à savoir 2 femmes pour 1 homme. Elle se distingue par une atteinte cutanée spécifique avec absence d'association à un cancer, d'auto-anticorps spécifiques des myosites, autres que les anti-Mi-2 ou d'atteinte extra-musculaire ou extra-cutanée. L'absence d'atteinte musculaire est possible et définit la DM amyopathique.

4.2.1. Clinique

Le déficit moteur est comparable à celui des PM. Les manifestations cutanées peuvent parfois précéder de quelques mois voire années l'atteinte musculaire. Il s'agit essentiellement d'un érythro-œdème photosensible prédominant sur les zones découvertes. L'érythème liliacé palpébral dit en « lunettes » est quasi pathognomonique de la maladie (9).



Figure 9 - Érythème liliacé dit en « lunettes » (34)

Les papules de Gottron sont des plaques érythémateuses ou violacées présentes sur la face dorsale des articulations inter-phalangiennes et métacarpophalangiennes (plus rarement sur la face d'extension des coudes et des genoux). Ces lésions seraient présentes dans environ 30% des DM et peuvent persister après une poussée évolutive (9).



Figure 10 - Papules de Gottron sur les faces d'extension des articulations de doigts (55)

Une autre manifestation dermatologique très évocatrice d'une DM est celle du « signe de la manucure » s'exprimant par la présence d'un érythème péri-unguéal douloureux à la pression.



Figure 11 - Signe de la « manucure » (56)

D'autres manifestations cutanées sont également possibles mais plus rares : les papules leucocytoclasiques, les hémorragies en « flammèches », l'érythème lichénoïde du dos et des épaules ou encore une atteinte muqueuse. La vascularite cutanée, les ulcérations et la calcinose cutanée s'observe plus fréquemment dans les DM juvéniles (57).

4.2.2. Histologie

En dehors des lésions de nécroses régénération avec infiltrat mononucléé, les lésions histologiques des DM sont typiquement constituées de zones de myolyse d'origine ischémique avec atrophie péri-fasciculaire, micro-infarctus et vacuoles ischémiques à l'emporte-pièce avec atteinte primitive des capillaires. Ceux-ci sont le siège de micro-thrombi avec dépôts intra-vasculaires de complexes immuns IgG/IgM et/ou C3 et surtout du complexe d'attaque membranaire du complément C5bC9 (58). Les lésions et les infiltrats inflammatoires se situent essentiellement dans les régions péri-vasculaires avec une nette prédominance des lymphocytes B et lymphocytes T CD4+ par rapport aux cellules CD8+ contrairement aux PM. Dans ces zones d'infiltrats péri-vasculaires, on observe de façon caractéristique des cellules endothéliales lésées avec destruction capillaire endomysiale, raréfaction de la trame vasculaire et diminution du nombre de capillaires, d'artérioles et de veinules.

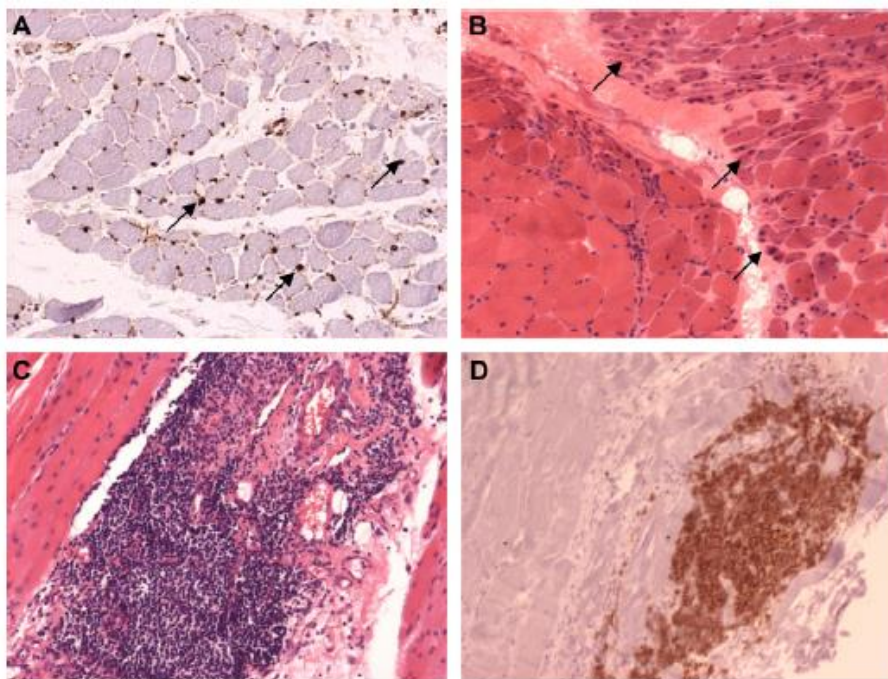


Figure 12 - Aspect histologique d'une DM (54)

A - dépôts de la fraction C5b-9 du complément dans les capillaires musculaires

B - atrophie péri-fasciculaire secondaire à l'ischémie

C - infiltrat inflammatoire péri-vasculaire

D - immunohistochimie d'anticorps anti-CD20 témoignant de la présence de lymphocytes B

4.2.3. Anticorps spécifiques des dermatomyosites

4.2.3.1. Anti-Mi2

Il s'agit du premier anticorps à avoir été associé de façon spécifique à la DM. Cette spécificité a été rapportée dans 20% à 30% des DM de l'adulte (59). Sa présence serait rassurante vis-à-vis d'une éventuelle néoplasie associée (59)(60). La protéine Mi-2 est une hélicase faisant partie d'un complexe multiprotéique qui catalyse le processus de remodelage du nucléosome en vue de rendre l'ADN nucléosomique accessible aux facteurs de transcription.

4.2.3.2. Anti-p155/140 (TIF1- γ)

Cette spécificité concernerait 15% des DM de l'adulte (61). Sa présence est associée à une atteinte dermatologique plus sévère pouvant aller jusqu'à la nécrose et à un risque accru de pathologie maligne (62). Une méta-analyse a ainsi montré que la sensibilité de la présence de cet auto-anticorps dans les dermatomyosites vis-à-vis du risque de cancer était de 70% avec une spécificité de 89 % et une valeur prédictive négative de 93% chez l'adulte mais non vérifié chez l'enfant. L'atteinte pulmonaire interstitielle est en revanche rare (63).

L'auto-antigène cible de cet anticorps est le Facteur de Transcription Intermédiaire 1 gamma (TIF1- γ). Il s'agit d'une protéine nucléaire impliquée dans le contrôle de la transcription de l'ADN. Par ailleurs, il semble qu'elle joue également un rôle dans l'inactivation de Smad-4, facteur impliqué dans la régulation des voies de signalisation du Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) qui induit la prolifération et la différenciation cellulaire. C'est probablement cette deuxième propriété de TIF1- γ qui est responsable de son association forte avec un cancer.

4.2.3.3. Anti-CADM-140 (MDA5)

Les DM présentant cette spécificité ont la particularité d'être fréquemment amyopathiques ce qui a donné son nom à cet anticorps (Clinically Amyopathic DermatoMyositis). La fréquence rapportée de cet auto-anticorps est de 13 à 35 % des patients atteints de DM et de 53 à 73 % des patients présentant une DM amyopathique (64). Ce sous-groupe a comme particularité une atteinte interstitielle marquée et rapidement évolutive expliquant le pronostic très sévère de cette sous-population. En effet, une étude asiatique a montré que 46% des patients présentant cette spécificité décédaient d'une défaillance respiratoire dans les 6 mois suivant leur diagnostic (65). Un seul cas d'association à une pathologie maligne a été rapporté (66). MDA5 (Melanoma Differentiation-

Associated protein 5) fait partie des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires spécifiques des pathogènes intracellulaires. Il est donc impliqué dans l'immunité innée via son rôle de capteur de la réplication virale par la liaison de l'ARN viral double brin à son domaine hélicase. Il induit alors la production d'interféron de type 1 impliqué dans la clairance virale.

4.2.3.4. Anti-MJ (NXP2)

Cet auto-anticorps a été rapporté initialement chez 5% des DM de l'adulte où il semblait être associé à une atteinte interstitielle pulmonaire dans 65% des cas et à des signes systémiques marqués (67). Une étude plus récente remet complètement ces résultats en cause avec une prévalence retrouvée de 15% dans les PM et 30% dans les DM de l'adulte sans atteinte pulmonaire associée (68).

NXP-2 est impliquée notamment dans la régulation de la transcription (activité de répression), le métabolisme des ARN et le maintien de la structure nucléaire.

4.2.3.5. Anti-SAE

Ce sous-groupe a comme particularité d'avoir une atteinte musculaire sévère avec une dysphagie fréquente alors que sa présentation initiale est habituellement une dermatomyosite amyopathique (69). En revanche, l'atteinte interstitielle pulmonaire et l'association à un cancer sont rares (70).

Cet auto-anticorps est dirigé contre une enzyme activant les protéines SUMO (small ubiquitin-like modifier). Celles-ci sont impliquées dans les modifications post-traductionnelles.

4.3. Le syndrome des antisynthétases

Le SAS correspondrait à 20 à 40% des DM et PM ; sa prévalence est inconnue dans la population générale (71). Il reste cependant la forme la plus fréquente de myosite associée à des anticorps (9). Ce syndrome affecte en particulier les populations du sud de l'Europe avec un sex-ratio de trois femmes pour un homme. Tous les âges sont touchés, l'âge moyen de survenue de la maladie se situant aux alentours de la quarantaine (26).

4.3.1. Clinique

Les patients atteints de ce syndrome présentent en plus d'une myopathie inflammatoire (PM ou DM) de sévérité variable, une fièvre, une polyarthrite classiquement symétrique et distale, touchant les poignets, les MCP, et les inter-phalangiennes (58)(72). Exceptionnellement l'atteinte articulaire peut être érosive et destructrice. Un phénomène de Raynaud rarement sévère est fréquemment retrouvé touchant deux patients sur trois et peut précéder de plusieurs années l'apparition de l'atteinte musculaire. Lorsqu'il est isolé ce Raynaud pose le problème du diagnostic différentiel avec une sclérodémie (58). Enfin, une des atteintes caractéristiques de la maladie est une hyperkératose fissuraire des doigts aussi nommée « mains de mécaniciens » (73).



Figure 13 - Mains de mécaniciens (34)

L'association du syndrome des antisynthétases à une atteinte pulmonaire interstitielle (26) est très fréquente et serait présente dans plus de 70% des cas (74). Cette atteinte pulmonaire peut être le seul symptôme de la maladie (75). Globalement le SAS est de pronostic sombre avec une mortalité 3 fois plus élevée que les autres MII liée à l'atteinte pulmonaire (76).

4.3.2. Histologie

Selon Frikha et al. (77) l'étude histologique des biopsies musculaires au cours d'un SAS, montrerait une atteinte prédominante du tissu de connexion périmysial, fragmenté, avec un infiltrat inflammatoire à prédominance macrophagique, épargnant les régions endomysiales et péri-vasculaires. Ce type d'atteinte, bien que non spécifique, est différent de l'aspect généralement observé au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques où les lésions inflammatoires siègent justement dans les régions endomysiales et péri-vasculaires et où le tissu périmysial est rarement fragmenté. Les travaux d'Ascherman mettent en évidence la prolifération de LT CD8 et celle des cellules dendritiques en présence de Jo1. Les myosites avec anticorps anti-Jo1 seraient donc secondaires à l'expression de la présentation d'un antigène altéré, fragment de la protéine histidyl tRNA synthétase, activant le système immunitaire (58).

4.3.3. Auto-anticorps des SAS

Ces auto-anticorps reconnaissent chacun une aminoacyl-ARNt synthétase distincte. Ces enzymes cytoplasmiques sont ubiquitaires et permettent l'estérification d'un acide aminé donné sur son ARN de transfert participant ainsi à la progression de la traduction au sein du ribosome.

L'anti-Jo1, découvert en 1976 alors que la première description de SAS date de 1990, reconnaît l'histidyl-ARNt synthétase. Il est le plus fréquent, présent dans 10 à 40% des tableaux cliniques de PM et 2 à 10% de ceux de DM (58). Depuis 1980 sont venus s'ajouter d'autres auto-anticorps, présents dans 1 à 5% des cas (78), l'anti-thréonyl-ARNt synthétase (PL7), l'anti-alanyl-ARNt synthétase (PL12), l'anti-glycyl-ARNt synthétase (EJ), l'anti-isoleucyl-ARNt synthétase (OJ), l'anti-asparaginyl-ARNt-synthétase (KS), l'anti-tyrosyl-ARNt (Ha) et l'anti-phénylalanyl-ARNt synthétase (Zo). D'autres viendront encore certainement s'ajouter à la liste dans les années à venir puisqu'il existe vingt aminoacyl-ARNt synthétases chez l'homme. Ces auto-anticorps ne sont jamais associés entre eux. Il était d'usage de dire que leur présence excluait une myosite paranéoplasique, mais quelques observations

rapportent le cas d'associations à un cancer. L'association à une connective est également possible dans environ 5% des cas (9). Comme nous le verrons plus tard, seuls Jo1, PI7 et PI12 peuvent être actuellement recherchés en routine. Des travaux récents suggèrent que le typage exact de la spécificité de l'anticorps anti-synthétase aurait un intérêt pronostic.

4.3.3.1. Sous-groupe Jo1

Les patients porteurs de cet anticorps ont dans 80% des cas une myosite accompagnée de signes systémiques, d'arthrites et de mains de mécanicien. Dans 60% des cas s'y associe une atteinte pulmonaire interstitielle (79)(80).

4.3.3.2. Sous-groupe PI7

Cette spécificité est très fortement associée avec une atteinte interstitielle pulmonaire. L'atteinte musculaire n'est présente que dans la moitié des cas et souvent peu sévère. Il semblerait également que ces patients soient plus à risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire (81)(82). Le pronostic est plus sévère que pour Jo1 essentiellement en raison de l'atteinte pulmonaire (80)(83).

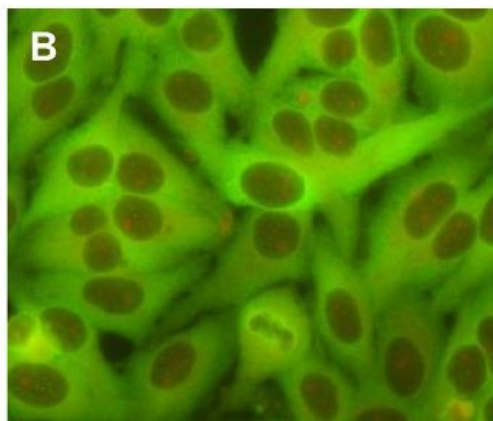


Figure 14 - Anti-PI7 (Fixation spécifique d'un anticorps à un antigène cytoplasmique) (36)

4.3.3.3. Sous-groupe PI12

Les caractéristiques cliniques de ce sous-groupe sont très proches de celles des patients porteurs d'un anti-PI7. Ainsi, l'atteinte musculaire est retrouvée chez seulement 41 à 52% des patients (77). La fièvre, les atteintes cutanée et articulaire sont également plus rares qu'avec Jo1. En revanche, la quasi-totalité d'entre eux présenteront une pathologie interstitielle pulmonaire (84) avec un pronostic similaire au groupe PI7 (80).

4.3.3.4. Sous-groupes OJ et KS

Les patients porteurs de ces spécificités d'auto-anticorps semblent développer peu d'atteinte myositique mais être plus touchés au niveau pulmonaire et cutané que ceux avec la spécificité Jo1 (85)(86). Ces deux spécificités ne pouvant pas à l'heure actuelle être recherchées en routine, les séries décrites sont très peu importantes, par ailleurs OJ a été essentiellement rapporté à l'heure actuelle chez des patients japonais (87) avec potentiellement un phénotype différent chez des caucasiens.

4.4. Les myopathies nécrosantes à médiation immune (MNMI) à SRP et HMG-CoA-Reductase

Ce sous-groupe a une définition strictement histologique établie en 2004 caractérisée par une nécrose majeure avec une rareté des infiltrats inflammatoires et de l'expression du CMH de classe 1. Dans leur forme idiopathique, elles sont fréquemment associées à la présence d'un anticorps de type anti-SRP ou anti-HMG-CoA-réductase mais peuvent également être mises en évidence associées à une connectivite ou à un cancer (88)(89).

4.4.1. Auto-anticorps spécifiques des MNMI

4.4.1.1. Anti-SRP

Ce sous-groupe concerne en générale les adultes d'un âge moyen de 45 ans, avec une prédominance féminine (sex-ratio à 3,5) (90). Le déficit musculaire est souvent brutal, d'emblée sévère et douloureux (91), avec des patients pouvant devenir grabataires en quelques semaines après le début des symptômes. Il semble cependant exister un sous-type de myosites à SRP avec une évolution lente comparable à celle d'une dystrophie musculaire (90). Les myalgies sont présentes dans 66 à 80% des cas. Il faut systématiquement rechercher une atteinte des muscles pharyngés, avec une dysphagie décrite dans 30 à 69% des cas et donc plus fréquente que dans les autres MII. Les enzymes musculaires sont en moyenne plus élevées que dans les autres MII, avec un taux de CPK souvent supérieur à 10 000 UI/L (92).

L'atteinte pulmonaire, essentiellement restrictive est possible par atteinte directe des muscles respiratoires ou par atteinte parenchymateuse pulmonaire interstitielle. L'atteinte cardiaque semble particulièrement importante par rapport aux autres MII essentiellement à type de cardiopathie hypertrophique (93), avec un ECG anormal dans 50% des cas alors que les symptômes cardiaques ne seraient décrits que dans 20% des cas. Il est également possible d'observer un Raynaud (20 à 26%), un syndrome sec (19 à 50%) et des arthrites (13 à 40%) (90).

La cible antigénique de cet auto-anticorps est une ribonucléoprotéine appelée Signal Recognition Particle (SRP) nécessaire aux mécanismes d'adressage et de translocation des protéines à travers la membrane du réticulum endoplasmique (94)(95). Le rôle pathogène direct de cet anticorps n'est pas formellement reconnu mais différentes observations le suggèrent : le taux d'anticorps anti-SRP est corrélé aux taux de CPK et la réapparition de

l'anticorps sous traitement serait prédictive de rechute (96). Les patients porteurs d'anticorps anti-SRP présenteraient une mauvaise réponse aux traitements immunosuppresseurs standards (97)(98).

4.4.1.2. Anti-p200/100 HMG-CoA réductase

Son individualisation est très récente puisqu'elle date de 2010 (99). Sa cible antigénique est la 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A réductase (anti-HMGCR), cible du traitement par statine ce qui explique sa présence beaucoup plus fréquente chez des patients auparavant consommateurs de cette thérapeutique par rapport à des patients naïfs même si un cas est décrit chez un enfant.

Les manifestations clinico-histologiques sont assez proches de celles des myosites à SRP avec habituellement une atteinte musculaire proximale avec une dysphagie fréquente. Peu de manifestations extrasquelettiques sont décrites et particulièrement au niveau pulmonaire mais le nombre de patients identifiés comme porteurs de cette spécificité est encore faible (99). La disponibilité d'un test pour cette spécificité à Rouen permettra sans doute d'enrichir prochainement cette description initiale. Par ailleurs, il semble exister des différences phénotypiques entre le groupe exposé aux statines et celui qui n'y a pas été (100).

Récemment, Werner et al, ont démontré que le taux d'anti-HMG-CoA Réductase serait corrélé au taux sérique de CPK et à la force musculaire. Après traitement, on observe une diminution significative du taux d'anti-HMGCR, ce qui en ferait un bon marqueur pour le suivi de la maladie. (89)

4.5. Les myosites de chevauchement hors SAS et MNMI

Les MII sont associées à une connectivites dans 10 à 20% des cas avec une prédominance pour la sclérodermie (101), mais il est également possible d'avoir une association avec un syndrome de Gougerot-Sjögren, un lupus, un syndrome des antiphospholipides, une polyarthrite rhumatoïde, une thyroïdite ou encore une cirrhose biliaire primitive (9). Ce groupe se singularise par une nette prédominance féminine avec un sex ratio de 9 femmes pour 1 homme, et un plus jeune âge de début de la maladie (environ 35 ans). Les manifestations cliniques sont assez variables et l'atteinte musculaire peut être absente, ou à l'inverse être en premier plan. L'atteinte pulmonaire à type de fibrose est également décrite.

D'une manière générale, les auto-anticorps des syndromes de chevauchement centrés sur la myosite sont fortement corrélés aux manifestations extra-musculaires. Ces myosites de chevauchement sont généralement plus sévères et chroniques que les formes pures, avec un risque élevé de corticorésistance et/ou de rechute, et nécessitent presque toujours des immunosuppresseurs (34).

4.5.1. Immunologie spécifique

4.5.1.1. Anti-Pm-Scl

Comme le nom de cet auto-anticorps l'indique, les patients de ce sous-groupe associent une PM et des atteintes classiques de la sclérodermie (scléromyosite) : pathologie pulmonaire interstitielle sévère, syndrome de Raynaud, calcinose sous-cutanée et atteinte œsophagienne. Du fait de ces manifestations systémiques intriquées, Pm-Scl semble être un marqueur de mauvais pronostic contrairement à ce qui était décrit auparavant (102)(103) d'autant plus qu'une néoplasie peut venir se surajouter (104).

Pm-Scl correspond au complexe exosomique. Il s'agit d'un complexe multiprotéique capable de cataboliser différents types d'ARN. Il est notamment nécessaire au turn over des ARN messagers présentant des anomalies.

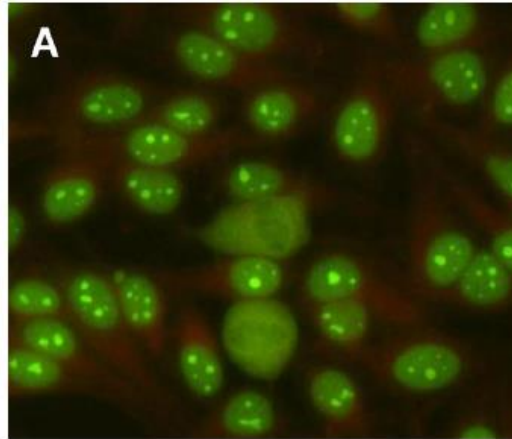


Figure 15 - Anti-Pm-Scl (fixation spécifique d'un anticorps à un antigène nucléaire) (36)

4.5.1.2. Anti-Ribonucleoproteine (anti-RNP)

Isolé pour la première fois en 1971 par Mattioli et Reichlin, il s'agit d'un anticorps ubiquitaire retrouvé dans presque toutes les connectivites, 10% des PM et DM (105), réagissant avec des ribonucléoprotéines nucléaires et participant à l'épissage des ARN pré-messagers. Lorsqu'elle est retrouvée dans le cadre d'un tableau clinique de PM, cette spécificité est associée à la présence d'un syndrome de Raynaud souvent sévère et d'une sclérodactylie. Le pronostic est généralement bon du fait d'une très bonne corticosensibilité (106).

4.5.1.3. Anti-Ku

Les patients porteurs de cette spécificité se présentent habituellement sous la forme d'une connectivite mixte mêlant PM et lupus érythémateux systémique (LES), syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) ou sclérodémie systémique (Scl). La symptomatologie clinique associe atteinte interstitielle pulmonaire, atteinte articulaire, myosite et syndrome sec. Les manifestations pulmonaires sont souvent sévères, apparentées à celle de la sclérodémie systémique, avec une corticorésistance fréquente (107)(108).

L'antigène Ku est une protéine nucléaire avec de nombreuses fonctions puisqu'elle participe aussi bien à la réparation de l'ADN et à la maintenance télomérique qu'à la régulation de la transcription.

4.6. Les myosites associées aux cancers

Comme précédemment décrit, cette association myosite et cancer est retrouvée dans environ 15 à 20% des cas, avec une prévalence plus élevée dans le groupe DM, et la présence plus ou moins prédictive d'anticorps anti-TIF1- γ dans ce même sous-groupe. Le risque s'accroît après 50 ans (avec une fréquence estimée à 50% après 65 ans et moins de 10% avant), et tous les types de cancer ont été rapportés avec une prédominance pour les néoplasies mammaires et ovariennes pour la femme, et prostatique et pulmonaire pour l'homme.

4.7. La myosite à inclusions

Contrairement aux autres myosites, elle touche préférentiellement l'homme de plus de 50 ans (avec une moyenne d'âge autour de 60 ans) avec un sex ratio de 3 pour 1 (109). Elle représente 16 à 28% des MII (9). A noter qu'il existe également une forme héréditaire, autosomique récessive ou dominante, non inflammatoire qui touche le sujet jeune.

4.7.1. Clinique

Le tableau clinique est celui d'une myopathie chronique indolore, sans manifestation cutanée, associant typiquement un déficit de type myogène et une atrophie musculaire d'installation progressive voire insidieuse. L'atteinte musculaire bilatérale, souvent asymétrique, avec un déficit à la fois proximal et distal d'emblée est quasi pathognomonique de la myosite à inclusions (9). L'atteinte sélective de certains groupes musculaires est parfois évocatrice de la maladie : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires, biceps et triceps aux membres supérieurs. Des troubles de la déglutition avec risque d'inhalation sont observées dans les formes tardives, avec une dysphagie retrouvée dans 15 à 20% des cas. L'atteinte viscérale est plus rare qu'au cours des DM ou PM, mais des cardiomyopathies ont été décrites. Bien que souvent asymptomatique, 30% des patients présentent une neuropathie périphérique (sensitive) clinique et/ou électrique (110).

La symptomatologie est parfois superposable à celle d'une PM classique, augmentant ainsi le délai diagnostique qui varie de 5 à 8 ans depuis l'apparition des premiers signes de la maladie (111). De plus il faut savoir évoquer une myosite à inclusion devant toute PM survenant chez un sujet âgé et résistante au traitement entrepris.

4.7.2. Histologie

L'IBM est caractérisée en microscopie optique par des vacuoles bordées intracytoplasmiques éosinophiles (de 3 à 30 microns de diamètre) et une accumulation anormale de substances amyloïdes de structure β -plissée possiblement en lien avec l'accumulation de protéines des microtubules (MAP) (9)(112). Ces inclusions filamentaires intracytoplasmiques et/ou intranucléaires permettent d'affirmer le diagnostic. Comme dans la PM, il existe aussi des infiltrats inflammatoires prédominant dans l'endomysium et les régions péri-vasculaires, envahissant les fibres musculaires non nécrotiques, et constitués principalement de macrophages et de lymphocytes T CD8+ et les myocytes surexpriment des molécules du CMH de classe I (8)(109). A l'inverse des PM ou DM, les foyers de nécrose et de régénération sont rares.

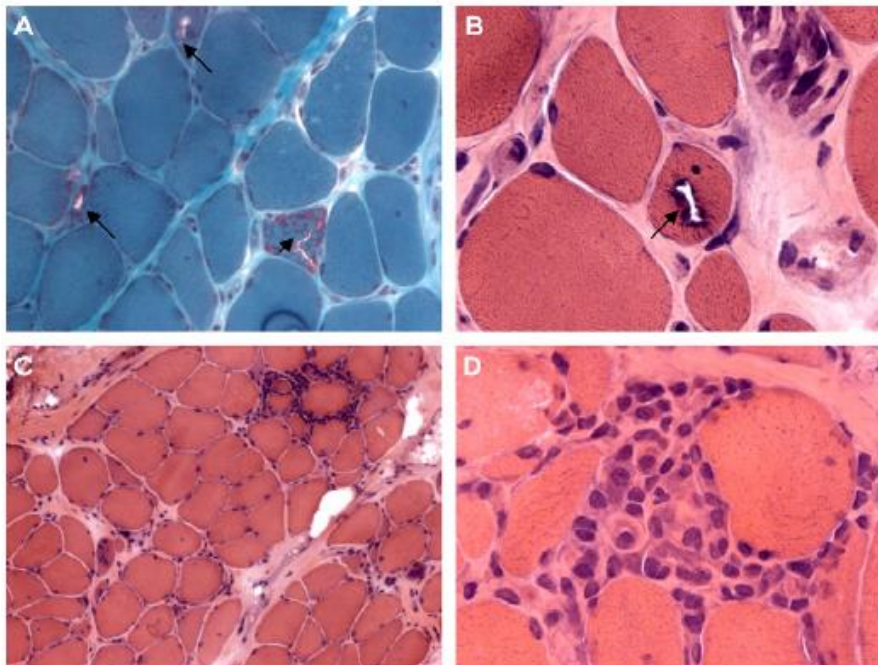


Figure 16 - Aspect histologique d'une myosite à inclusions (54)

A et B - aspect typique de vacuoles bordées et de fibre rouge déchiquetée

C - infiltrat inflammatoire de l'endomysium

D - fibre partiellement envahie

4.7.3. Critères de Griggs

L'essentiel de la définition clinico-biologique et histologique de la myosite à inclusions décrite par Griggs en 1995 est résumé dans le tableau 4. Depuis, de nouveaux travaux ont simplifié sa définition facilitant son diagnostic (110).

Tableau 4 - Critères diagnostiques adaptés et modifiés selon Griggs (110).

A. Manifestations cliniques :

1. durée d'installation > 6 mois
2. âge > 30 ans
3. atteinte musculaire proximale ET distale des bras et des jambes avec :
 - atteinte des fléchisseurs des doigts
 - atteinte des fléchisseurs du poignet > atteinte des extenseurs
 - atteinte quadricipitale

B. Manifestations paracliniques :

1. taux sérique de CPK < 12 fois la normale
2. EMG en faveur d'une myopathie inflammatoire
3. biopsie musculaire :
 - envahissement des fibres musculaires non nécrotiques par des cellules mononucléées
 - vacuoles bordées intra-cytoplasmiques
 - dépôts amyloïdes intra-cellulaires ou tubulo-filaments de 15 à 18 nm à la microscopie électronique

C. Histoire familiale : les IBM d'origine inflammatoire peuvent avoir un caractère familial (différent des IBM héréditaires non inflammatoires).

Critères diagnostiques d'une myosite à inclusions :

- Myosite à inclusions avérée : le diagnostic histologique seul est suffisant. Les autres manifestations clinico-biologiques ne sont pas nécessaires.
- Possible myosite à inclusions : histologie inflammatoire avec présence des critères clinico-biologiques A1 + A2 + A3 et B1 + B2.

Les cibles antigéniques des différents auto-anticorps « spécifiques » des myosites, leur prévalence dans les MII et le type de manifestations cliniques associées sont récapitulés dans l'annexe 2.

5. Le DOT myosite

Le test utilisé dans ce travail est le « Sclero-Poly-Synthetase Profile 8 DOT » produit par Alphadia Diagnostic Products appelé dans le laboratoire d'Immunologie Dot Myosite.

5.1. Principe du test

Il est basé sur une méthode immunoenzymatique : différents spots contenant les contrôles positifs et négatifs ainsi que les antigènes d'intérêt sont disposés sur une membrane fixée sur un support plastique, lequel est incubé avec les sérums des patients dilués au 1/151^{ème}. Les anticorps, s'ils sont présents dans le sang, se lient à l'antigène spécifique sur la membrane, puis, un premier lavage permet d'éliminer la fraction non liée. Des immunoglobulines anti-IgG humaines conjuguées à une phosphatase alcaline sont ajoutées et se lient aux complexes antigène-anticorps, ensuite après un nouveau lavage, le substrat chromogène est apporté, provoquant ainsi l'apparition d'un produit insoluble de coloration violette, précipitant sur le site de la réaction enzymatique.

La lecture du dot est manuelle ; sont considérés comme positifs tous les spots d'intensité supérieure à celle du contrôle négatif même s'ils n'atteignent pas l'intensité de coloration du témoin positif. D'après le fabricant, la couleur des dots est directement proportionnelle à la concentration de l'anticorps spécifique dans le sérum du patient, permettant théoriquement un rendu des résultats semi-quantitatifs. Notre laboratoire a pour sa part décidé de présenter un rendu qualitatif en y ajoutant les valences « douteux » et « positif faible ».

Les antigènes présents sur la membrane sont : Jo1, PI7, PI12, SRP, Mi2, Ku, Pm-Sci et Sci70. Ils sont représentés sur la figure 13.

| Serum Identification | | | Dot Position | | | | | | | | | |
|----------------------|-----------|----------|------------------|------|------|-------|-----|------|----|--------|--------|------------------|
| | | | Relative Control | Jo-1 | PL-7 | PL-12 | SRP | Mi-2 | Ku | Pm-Sci | Sci-70 | Negative Control |
| 6 | | PMS8D | ⊖ | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⊖ |
| NIP | 9/10/1968 | PMS8D 11 | ● | ● | | | | | | | | ● |
| 8 | | PMS8D | ⊖ | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⊖ |

Figure 17 - DOT myosite (36)

5.2. Performances

La sensibilité et la spécificité déclarées par le fabricant pour ce test sont supérieures à 99%. Il est bien sûr censé être reproductible.

5.3. Coût

Il s'agit d'un acte de biologie hors nomenclature, HN180, qui est compté deux fois pour un rendu total du Dot Myosite, soit un prix de 97,20 €.

6. Objectifs

Le premier est de tenter de définir la place que doit occuper le Dot Myosite dans la stratégie de prescription des examens complémentaires (tout particulièrement vis-à-vis de l'EMG) et de prise en charge de patients suspects de MII.

Le second est de constituer une file active de patients atteints de MII avec auto-anticorps spécifiques afin d'étudier leurs caractéristiques pour pouvoir, à terme, comparer les différents sous-groupes entre eux ainsi qu'avec ceux composés de patients ayant une PM ou une DM pures.

Enfin, le troisième objectif de ce travail est d'essayer d'appréhender la diffusion et l'impact de cet examen au sein des différents services cliniques potentiellement confrontés à des patients atteints d'une MII, à savoir, la Cardiologie, la Dermatologie, la Médecine Interne, la Neurologie, la Pneumologie et la Rhumatologie.

7. Matériel et méthodes

Ce travail est une étude rétrospective portant sur l'ensemble des prescriptions de Dot myosite dans le laboratoire d'Immunologie du CHU de Limoges effectuées entre le 02/01/2010, date de disponibilité en routine de cet examen, et le 28/02/2013, dans la continuité du travail réalisé par madame le docteur Martel.

Les différentes données cliniques, épidémiologiques et biologiques ont été récupérées via les logiciels informatiques communs voire directement dans les dossiers archivés si ceux-ci étaient disponibles, ce qui explique un certain nombre d'informations manquantes.

Il est à noter que n'est pas considérée comme un résultat positif pour le Dot Myosite la spécificité Scl 70, cette dernière n'appartenant pas aux auto-anticorps « spécifiques » des myosites et faisant déjà l'objet d'un rendu via les tests ELISA sur les antigènes solubles extractibles.

8. Résultats

8.1. Statistiques descriptives

8.1.1. Données générales de l'étude

8.1.1.1. Données générales concernant le dot myosite

Il y a eu 314 prescriptions de Dot Myosite effectuées sur une période de 38 mois, concernant 274 patients différents. Parmi eux, 21 ont eu 2 prescriptions, 6 en ont eu 3, un en a eu 4 et un autre en a eu 5. Quarante-six dots (14,6%) ont été réalisés courant d'année 2010, 86 (27,3%) en 2011, 155 (49,3%) en 2012, et 27 sur les mois de janvier et février 2013, avec une répartition selon les saisons de 66 au printemps, 57 en été, 70 en automne et 121 en hiver.

Cent cinquante six prescriptions (56,9%) ont concerné des femmes et 118 (43,1%) des hommes, leur moyenne d'âge était de $53 \pm 10,6$ ans (extrêmes 6 et 85 ans), Figure 18.

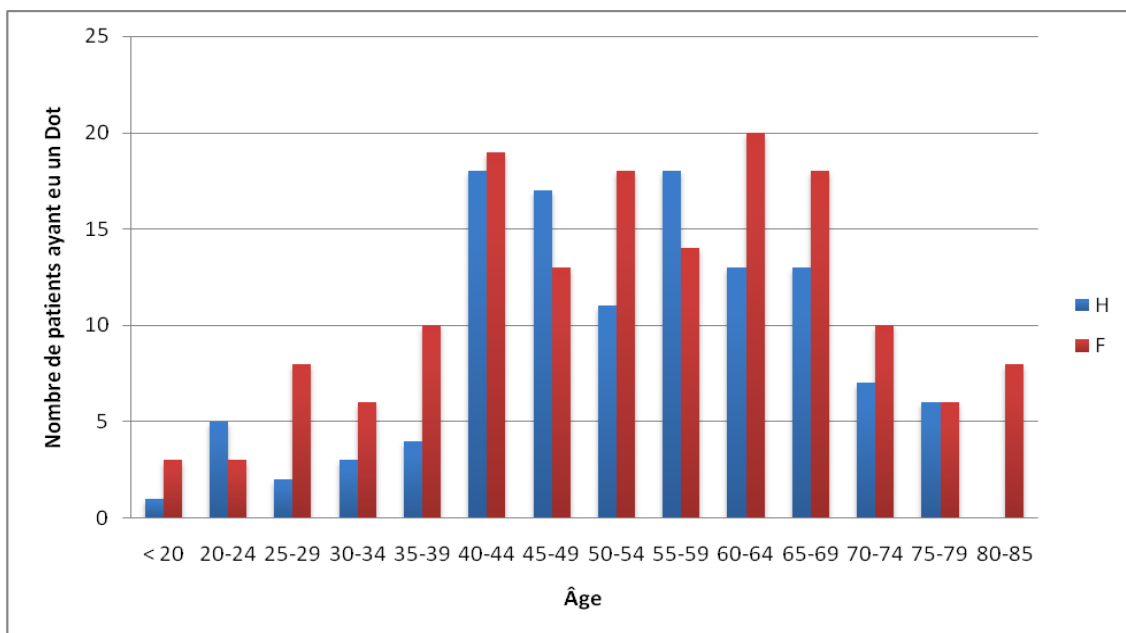


Figure 18 - Répartition de la prescription du DOT en fonction de l'âge et du sexe

Dans 59 cas (21,5%), le Dot Myosite a été prescrit au cours du suivi de patients atteints de MAI ou présentant un tableau musculaire non typé ; il a été réalisé chez 26 patients porteurs d'une PM ou d'une DM selon les critères de Peter et Bohan. Les autres motifs de réalisation du Dot seront détaillés dans la partie statistique analytique.

8.1.1.2. Diagnostics portés au cours de la période d'étude

Dans un premier temps, les différents diagnostics portés à l'issue de la prise en charge des 274 patients seront détaillés, la « rentabilité » du DOT pour ces différentes catégories diagnostiques étant évaluée secondairement.

59 patients (21,5%) ont été considérés comme porteurs d'une MII : pour 28 d'entre eux le dot s'est avéré positif (soit 47,5% des patients souffrants d'une MII et 10,2% de la totalité de l'échantillon), 3 autres présentaient des anti-SSA isolés. Les caractéristiques précises de ces patients seront exposées dans le chapitre consacré au MII.

Les autres diagnostics portés sont (Figure 19) :

- symptomatologie en rapport avec une autre MAI : 35 patients (12,8%)
 - Sclérodermie : 10 (7 systémiques et 3 limitées de type CREST)
 - Lupus érythémateux systémique : 5
 - Connectivite mixte : 5
 - syndrome de Gougerot-Sjögren : 9
 - Hashimoto : 1
 - connectivite non typée : 4
 - anémie hémolytique auto-immune : 1
- rhumatisme inflammatoire : 17 patients (6,2%)
 - Pseudopolyarthrite rhizomélique : 8
 - rhumatisme inflammatoire non typé : 4
 - spondylarthrite ankylosante : 2
 - Rhumatisme psoriasique : 1
 - polyarthrite rhumatoïde : 2
- symptomatologie en rapport avec une vascularite : 4 patients (1,5%)
 - Horton : 1
 - Périartérite noueuse : 2
 - Vascularite à ANCA : 1
- pathologie neurologique : 13 patients (4,7%)
 - polyradiculonévrite : 4
 - syndrome des jambes sans repos : 4
 - Sclérose latérale amyotrophique : 1

- AVC : 3
- SEP : 1
- pathologie pulmonaire : 8 (2,9%)
 - fibrose pulmonaire idiopathique : 5
 - pneumopathie interstitielle : 2 (1 COP et 1 allergique)
 - cancer pulmonaire : 1
- pathologie musculaire autre : 13 patients (4,7%)
 - dystrophie : 3
 - lipidose : 2
 - Mc Ardle : 1
 - Myasthénie : 2
 - Camptocormie primitive dégénérative : 1
 - myopathie mitochondriale : 1
 - syndrome de HANAC : 1
 - myosite à macrophage : 1
 - myosite interstitielle : 1
- étiologie médicamenteuse : 13 (4,7%)
 - statines : 6
 - interféron : 2
 - corticoïdes : 2
 - antibiotiques : 1
 - anti-aromatase : 1
 - anti-cholinestérasique : 1
- étiologie infectieuse : 11 patients (4%)
 - virus : 9
 - bactérie : 1 (campylobacter jejuni)
 - parasitose : 1 (toxocarose)
- fibromyalgie : 16 patients (5,8%)
- autres diagnostics : 38 patients (13,9%)

47 patients (17,1%) n'ont pas de diagnostic en date du mois de février 2013.

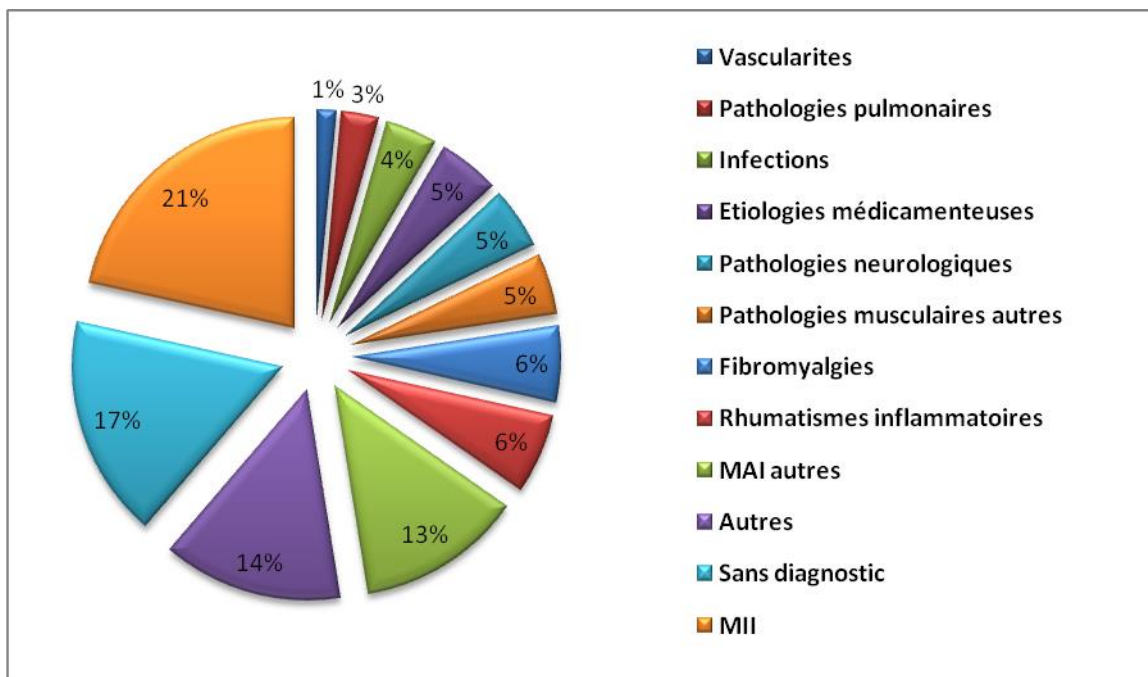


Figure 19 - Répartition des différents diagnostics

Douze dots étaient positifs pour des diagnostics différents d'une MII (tableau 5). Onze de ces spécificités étaient en faveur d'un SRP douteux et un seul Pm-ScI au cours d'une myosite virale, avec une spécificité non retrouvée lors d'un contrôle ultérieur.

Tableau 5 - Résultats du DOT en fonction des diagnostics

| | DOT + | DOT - |
|-----------------------------------|-----------------|-------|
| MII | 28 | 31 |
| Autre MAI | 3 (SRP douteux) | 32 |
| Rhumatisme inflammatoire | 1 (SRP douteux) | 16 |
| Vascularite | 0 | 4 |
| Étiologie neurologique | 0 | 13 |
| Étiologie pulmonaire | 0 | 8 |
| Étiologie musculaire autre | 0 | 13 |
| Iatrogénie | 0 | 13 |
| Infection | 1 (Pm-ScI) | 10 |
| Fibromyalgie | 0 | 16 |
| Autres ET non conclu | 7 (SRP douteux) | 78 |

8.1.1.3. Place de réalisation du dot

Dans 94 cas (34,3%) le Dot Myosite a été prescrit seul, sans réalisation d'EMG. Sept dots se sont avérés positifs : 1 Jo1, 4 SRP, 1 Pm-Scl, 1 PI12.

Dans 45 cas (16,4%) la prescription du Dot a précédé celle de l'EMG. Trois dots se sont avérés positifs : 1 Pm-Scl, 1 SRP et 1 Ku.

Dans 44 cas (16,1%), les deux examens ont été faits de manière concomitante. Douze spécificités ont été mises en évidence : 3 Jo1, 2 PI7, 2 PI12, 1 Pm-Scl et 4 SRP.

Enfin, dans 89 cas (32,5%), l'EMG a précédé le Dot ; 30 de ces 89 patients ont un diagnostic posé de MII. Parmi ces patients, 22 étaient déjà suivis pour une MII dont 7 avec une spécificité déjà typée (2 Jo1, 2 SRP, 3 Pm-Scl). 6 de ces spécificités ont été retrouvées (2 Jo1, 1 SRP et 3 Pm-Scl) et 10 sont apparues avec la réalisation du Dot myosite (1 Jo1, 5 SRP, 2 PI12 et 2 anti Mi2).

8.1.1.4. Services demandeurs

Les services prescripteurs se répartissent ainsi (Figure 20) :

- Médecine Interne : 210 demandes (76,6%)
- Dermatologie : 4 demandes (1,5%)
- Neurologie : 32 demandes (11,7%)
- Hématologie : 3 demandes (1,1%)
- Pathologies respiratoires : 8 demandes (3%)
- Pédiatrie : 2 demandes (0,7%)
- Hépatogastroentérologie : 5 demandes (1,8%)
- Néphrologie : 2 demandes (0,7%)
- Réanimation : 2 demandes (0,7%)
- Rhumatologie : 5 demandes (1,8%)
- Centre de la douleur : 1 demande (0,4%)

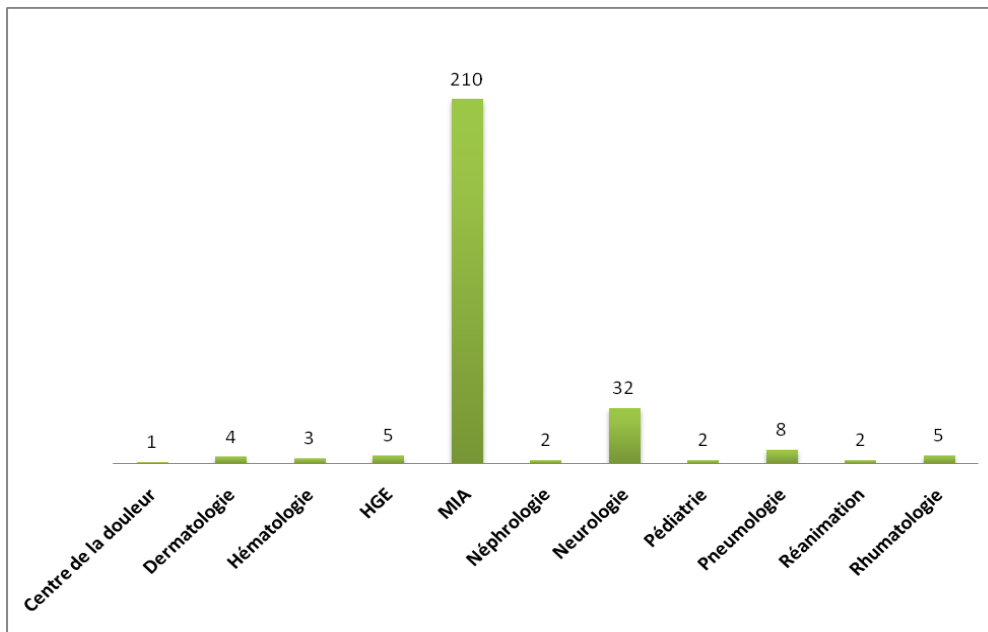


Figure 20 - Répartition des prescriptions de DOT en fonction des services

HGE : Hépto-gastro-entérologie,

MIA : Médecine interne A

8.1.1.5. Spécificités du dot

Quarante-huit Dots myosite concernant 40 patients se sont avérés positifs avec comme spécificité (Figure 21) :

- **8 Jo1** : 7 diagnostics de SAS et une myosite associée aux cancers.
- **6 Pm-Scl** : 6 diagnostics de scléromyosite.
- **16 SRP** : 8 valeurs positives dont 4 myosites à SRP et 9 valeurs douteuses dont une myosite à SRP et une DM pure.
- **5 PI 12** : 5 diagnostics de SAS dont 4 avec atteinte pulmonaire interstitielle.
- **2 PI 7** : un diagnostic de SAS avec atteinte pulmonaire interstitielle et un syndrome de chevauchement myosite à inclusions/SAS pour l'anti-PI7 faible.
- **2 Mi2** : 2 DM pures
- **1 Ku** : diagnostiqué syndrome de chevauchement anti-Ku positif mais non classé pour le moment.

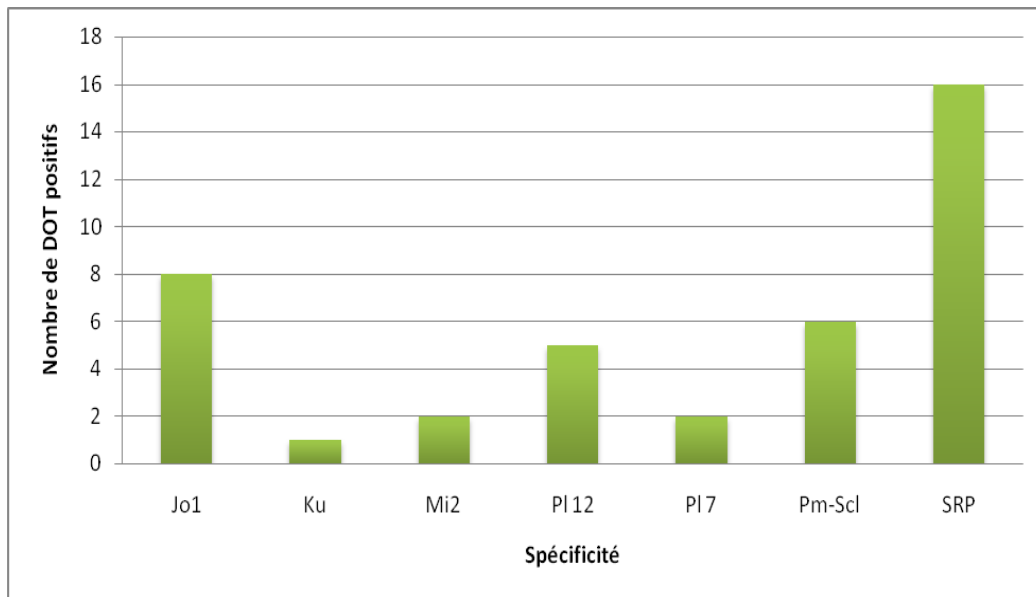


Figure 21 - Spécificités des DOT positifs

8.1.2. Étude du sous-groupe diagnostiqué comme MII

8.1.2.1. Caractéristiques générales

Ce groupe comprend 59 patients : 47 ont été classés comme PM ou DM probable ou certaine selon les critères de Bohan et Peter, 7 comme possible. Chez deux patientes, le diagnostic de syndrome des antisynthétases a également été posé en l'absence de myosite. Enfin chez 3 patients, le manque d'informations dans le dossier médical informatique n'a pu permettre de statuer sur la présence ou l'absence des critères.

Trente de ces patients étaient antérieurement suivis, 29 nouveaux diagnostics de MII ont donc été faits au cours des 38 mois sur lesquels porte ce travail. Par ailleurs, parmi les patients suivis, 13 spécificités avaient déjà été identifiées au cours des années précédentes : 5 Pm-Scl, 2 SRP et 6 Jo1. Ces spécificités ont été retrouvées par le dot servant ainsi de contrôles internes de qualité.

Ainsi, selon les nouvelles classifications, la répartition des différentes sous-populations au sein des MII est la suivante (Figure 22) :

- 14 syndromes des antisynthétases (23,7%)
- 13 myosites de chevauchement (22%)
- 11 PM pures (18,6%)
- 8 DM pures (13,6%) dont 1 amyopathique

- 6 myosites associées au cancer (10,2%)
- 5 myosites à SRP (8,5%)
- 2 myosites à inclusions (3,4%)

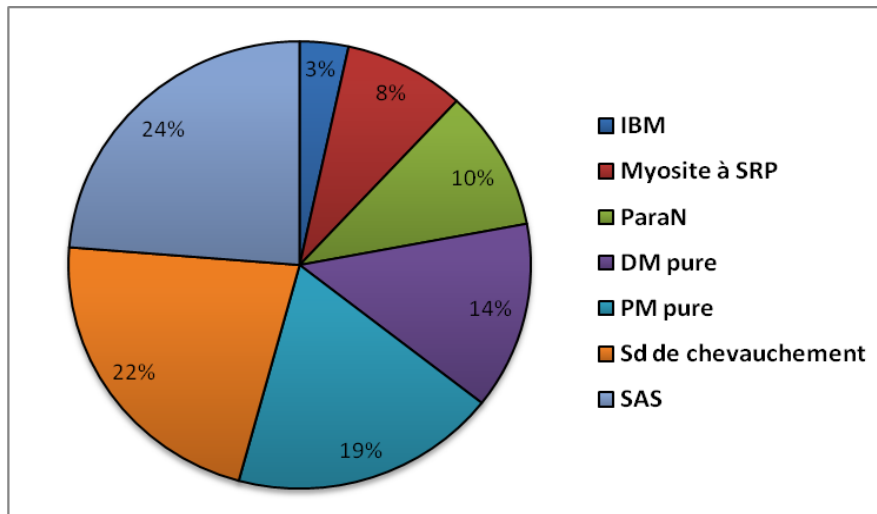


Figure 22 - Répartition des différents sous-groupes de MII

La répartition des sexes dans les myopathies inflammatoires est la suivante : 37 femmes (63%) et 22 hommes (37%). La figure 23 présente la répartition selon le sexe des patients et le sous-groupe de MII auquel ils appartiennent.

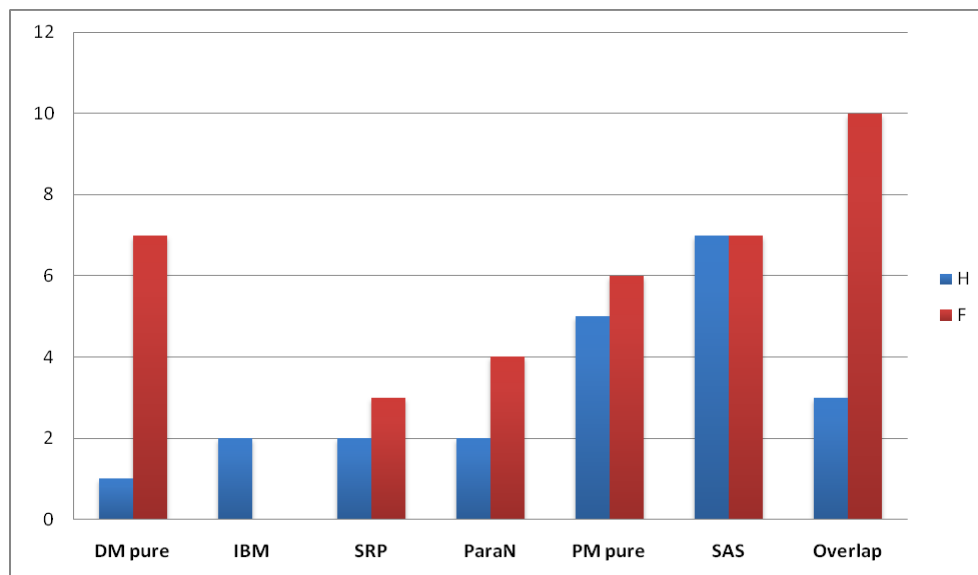


Figure 23 - Répartition des MII selon le sexe

IBM : myosites à inclusions, **SRP** : myosites à SRP, **ParaN** : myosites associées aux cancers, **SAS** : syndrome des antisynthétases, **Overlap** : myosites de chevauchement.

La moyenne d'âge toutes MII confondues au moment du dot est de 54,7 ans (56,4 ans pour les femmes et 51,9 ans pour les hommes) avec des extrêmes allant de 24 à 81 ans. La figure 24 met en avant l'âge des patients au moment du diagnostic de MII.

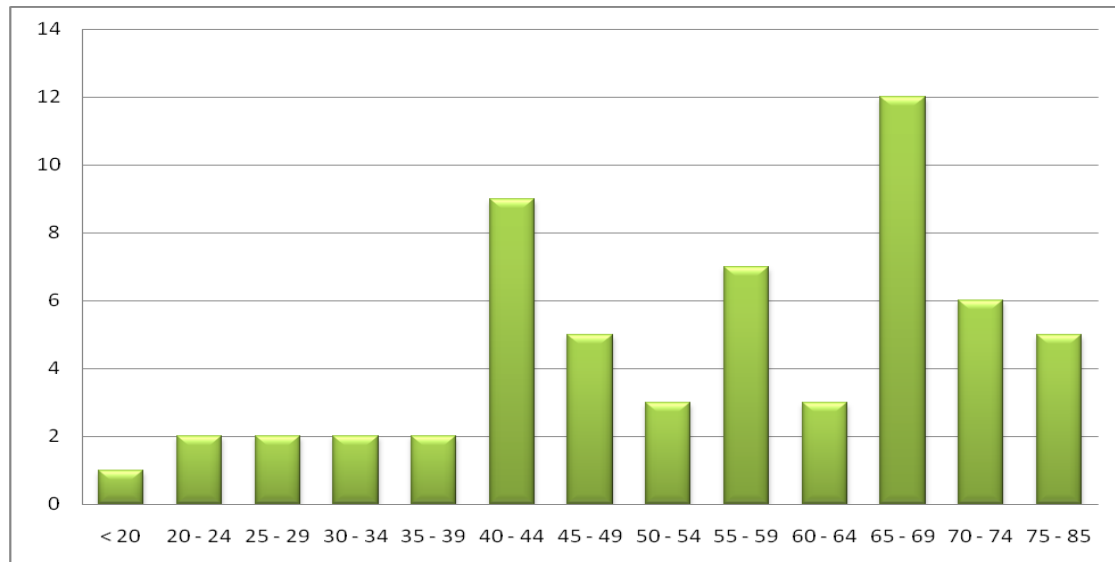


Figure 24 - Age au diagnostic de MII

Six décès (10,2%), 5 femmes et un homme, sont survenus parmi ces 59 patients. L'un chez une patiente porteuse d'une PM pure guérie mais avec des séquelles cardiaques majeures (cardiopathie dilatée avec fraction d'éjection à 20%), un autre chez une patiente présentant une myosite associée à un myélome suite à une rhabdomyolyse compliquée d'insuffisance rénale, puis deux chez des patients atteints par un SAS dont l'une est décédée des suites d'une défaillance cardiaque et l'autre d'une aggravation de sa fibrose pulmonaire. Les deux dernières patientes étaient respectivement porteuses d'une myosite à SRP et d'une dermatomyosite associée à un lymphome non hodgkinien B à grandes cellules, pour lesquelles nous n'avons aucune information sur les causes exactes du décès.

8.1.2.2. PM pures

Ce diagnostic a été porté chez 11 patients (18,6% des MII), 5 hommes et 6 femmes (sex ratio à 1,2) avec une moyenne d'âge au diagnostic de 57,6 ans (extrêmes : 41 et 74 ans). Huit de ces patients ont été considérés comme positifs pour la recherche d'anticorps antinucléaires ($\geq 1/160^{\text{ème}}$) sans aucune spécificité. Une patiente était également suivie pour une cirrhose biliaire primitive.

8.1.2.3. DM pures

Ce groupe comprend 8 patients (13,5% des MII), un homme et 7 femmes avec une moyenne d'âge au diagnostic de 45,6 ans (extrêmes : 11 et 72 ans) ; une DM amyopathique y est comprise. Sur le plan clinique, aucune atteinte pulmonaire n'a été retrouvée et un seul patient a présenté un syndrome de Raynaud (12,5%). L'atteinte musculaire à type de myalgies ou de déficit moteur était présente chez 62,5% des patients. Enfin, les manifestations cutanées caractérisant cette affection se manifestaient majoritairement par un œdème liliacé des paupières (87,5%), des papules de Gottron et un signe de la manucure (ces deux dernières manifestations étant retrouvées dans 37,5% des cas).

7 de ces patients avaient des anticorps antinucléaires très fortement positifs ($\geq 1/1280^{\text{ème}}$) et présence d'un anti-SSA isolé dans un cas. La dernière patiente était atteinte d'une DM amyopathique avec des AAN à 1/640.

Deux patients ont eu un Dot myosite positif pour Mi2 (25% des DM) dont l'un a été réalisé 4 ans après le diagnostic de DM porté à l'âge de 24 ans. En dehors de l'atteinte musculaire squelettique et cutanée classique dans la DM, le patient n'a pas présenté d'autres manifestations systémiques mais a eu des rechutes de sa symptomatologie initiale aux 9^{ème}, 34^{ème} et 72^{ème} mois d'évolution de sa maladie. Il a bénéficié d'un traitement par corticothérapie associée à du méthotrexate à visée d'épargne cortisonique. A noter que ce patient a eu un deuxième dot huit mois après le premier et à distance de la rechute avec persistance de la positivité. Aucune néoplasie n'a été mise en évidence avec un recul de 96 mois.

La 2^{ème} personne avec positivité Mi-2 a été diagnostiquée à l'âge de 65 ans devant l'association d'un déficit moteur avec rhabdomyolyse et manifestations cutanées typiques de la DM. Son traitement a nécessité l'utilisation de méthotrexate devant une corticodépendance à 20mg/j. L'évolution de la maladie est favorable et aucun cancer n'a été retrouvé à ce jour Délai suivi en mois.

8.1.2.4. Syndrome des antisynthétases

Ce diagnostic a été porté chez 14 patients (23,7% des MII), 7 hommes et 7 femmes avec comme moyenne d'âge au diagnostic 51,9 ans (extrêmes : 34 et 69 ans). Huit d'entre eux (57,1%) ont une spécificité Jo1, 5 PI12 (35,7%) et 1 PI7 (7,2%). L'atteinte articulaire était présente dans 10 cas (71,4%) avec assez peu d'arthrites vraies décrites. Trois mains de mécaniciens ont été rapportées (21,4%), 8 syndromes de Raynaud (soit 57% des SAS) et une pneumopathie interstitielle chez 10 patients (71,4%). Un syndrome des antisynthétases Jo1 + a été intégré au sous-groupe des myosites associées aux cancers (6,7% des SAS).

Cinq des huit patients Jo1 positifs (62,5%) , 4 patients PI12 (80%) et le patient PI7 positif (100%) avaient une atteinte pulmonaire interstitielle.

Il est intéressant de signaler que pour deux patients, le résultat en ELISA pour la spécificité Jo1 lors de l'identification des antigènes nucléaires solubles s'était avéré négatif. La positivité retrouvée en dot a été confirmée par la technique de référence après envoi.

Deux de ces patients atteints par un SAS sont également porteurs d'une spécificité RNP associée pour l'un d'entre eux à SSA, son cas sera détaillé juste après. Sur leur symptomatologie clinique il a été conclu pour le premier à une connectivite mixte SAS et syndrome de Gougerot-Sjögren et pour la deuxième à un SAS associé avec un CREST syndrome.

Pour deux patients de ce sous-groupe le dot a eu un intérêt particulier. Il a permis pour l'un une meilleure compréhension d'une symptomatologie atypique et pour l'autre le dépistage d'une atteinte infra-clinique précoce.

Le premier patient était suivi depuis 2005 pour un syndrome de Gougerot-Sjögren avec syndrome sec oculo-buccal objectif et subjectif, Chisholm grade III à la biopsie des glandes salivaires, parotidomégalie, anticorps anti-SSA et anti-RNP ainsi qu'une atteinte interstitielle pulmonaire avec réponse moyenne à la corticothérapie ayant nécessité une intensification thérapeutique par cyclophosphamide puis azathioprine. En 2008, il a présenté un déficit musculaire associé à une élévation des enzymes musculaires et à une aggravation de sa pathologie respiratoire ayant conduit au diagnostic de PM avec instauration d'un traitement par méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses puis acide mycophénolique. Le dot a finalement montré une spécificité PI12.

Chez une autre patiente ayant consulté pour des myalgies d'horaire inflammatoire sans élévation des enzymes musculaires, le dot s'est avéré positif en PI12 également ayant permis la prise en charge précoce d'atteintes pulmonaires interstitielle et respiratoire infra-cliniques (Sniff test pathologique).

8.1.2.5. Myosite à SRP

Trois femmes et deux hommes appartiennent à ce groupe avec comme moyenne d'âge au diagnostic 55,8 ans (extrêmes : 29 et 81 ans). 80% de ces patients avaient des myalgies, mais un seul (20%) a présenté une atteinte cardiaque avec HTAP. Le taux de CPK chez ces patients n'était pas plus élevé que dans les autres sous-groupes (< 5000 UI/L).

Pour l'un d'entre eux qui présentait une myosite extrêmement sévère ayant entraîné le passage au fauteuil roulant et des escalades thérapeutiques multiples (méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphèreses, ciclosporine et rituximab), le dot a été répété quatre fois au cours de son suivi avec disparition ou réapparition de la spécificité SRP parallèlement à l'évolution clinique. Il a ainsi été constaté que le dot précédait de quelques semaines la rechute clinique permettant un monitoring et l'adaptation de son traitement immunosuppresseur par rituximab. Le patient a actuellement récupéré la quasi-totalité de son déficit moteur.

8.1.2.6. Myosites de chevauchement

Dix femmes (76,9%) et trois hommes (23,1%) ont été identifiés dans ce sous-ensemble (22% des MII) avec une moyenne d'âge au diagnostic de 52,9 ans (extrêmes : 25 et 76 ans). Tous ont des anticorps antinucléaires. Les spécificités mises en évidence sont 7 anti-Pm-Scl associées à un anti-centromère dans 2 cas, à un anti-RNP dans 1 cas et à un anti-SSA dans un dernier cas. Une patiente présentait une association d'anti-RNP, d'anti-Sm, d'anti-DNA natifs et d'anti-SSA. Une autre patiente avait des anti-SSA isolés. Enfin, une dernière patiente avait un anti-Ku isolé.

Cinq des patients anti-Pm-Scl positifs présentaient une atteinte pulmonaire interstitielle (71,4%), 7 un syndrome de Raynaud (100%) et deux avaient une calcinose (28,6%). Aucun cancer ni décès n'a été associé à la présence de cette spécificité Pm-Scl.

Quatre anti-RNP (6,8%) ont été identifiés dans ce travail, dont 2 ont été attribués à un syndrome de chevauchement (une patiente souffrant d'une polyarthrite rhumatoïde associée à une scléromyosite et une connectivite mixte chez une patiente lupique avec myosite histologique) et les 2 autres étaient satellites d'un SAS (Jo1 et Pl12).

Huit de ces patients sont également atteints par une autre maladie auto-immune : une PR, un lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale, un SGS primitif, un diabète de type 1, deux thyroïdites d'Hashimoto et une sclérodémie systémique et un CREST. A noter une patiente suivie initialement en hématologie pour un pic monoclonal en IgG Kappa d'étiologie indéterminée.

8.1.2.7. Myosites associées au cancer

Ce sous-groupe est constitué de 6 patients (10,2%) 4 femmes et 2 hommes avec une moyenne d'âge au diagnostic de 67,7 ans et des âges dans l'ensemble supérieurs à 65 ans.

Les néoplasies retrouvées sont :

- un carcinome mucineux rénal découvert grâce au bilan paranéoplasique systématique lors du diagnostic de PM,
- un plasmocytome solitaire dont la découverte a précédé celle de la MII de 5 ans avec aggravation secondaire vers un myélome et décès lors d'une poussée sévère de rhabdomyolyse,
- une découverte de lymphome non hodgkinien B à grandes cellules secondairement richtérisé lors du bilan d'extension,
- un adénocarcinome rénal à cellules claires grâce au bilan d'extension systématique au cours d'une PM, sur un terrain de SGS,
- une découverte de néoplasie pancréatique associée à un diagnostic de DM,
- enfin un cancer thyroïdien in situ chez une patiente souffrant d'une PR et d'un SAS anti-Jo positif.

Avant d'être reclassés dans le sous-groupe myosites associées aux cancers, les diagnostics initiaux étaient les suivants : 1 SAS Jo1 +, 2 PM et 3 DM. Un tiers des patients de ce groupe sont décédés.

8.1.2.8. Comparaison des différents sous-groupes

Les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des différents sous-groupes sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 - Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des différents sous-groupes.

| | SAS N = 14 | Overlap N = 13 | PM pures N = 11 | DM pures N = 8 | SRP N = 5 | ParaN N = 6 | IBM N = 2 |
|--|---------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------|----------------|--------------|
| Données démographiques | | | | | | | |
| Age au diagnostic (ans) | 51,9 ± 6,3 | 52,9 ± 36,1 | 57,6 ± 2,8 | 45,6 ± 14,1 | 55,8 ± 30,4 | 67,7 ± 20,5 | 65,5 ± 0,7 |
| Hommes | 7 (50%) | 3 (23,1%) | 5 (45,5%) | 1 (12,5%) | 2 (40%) | 2 (33,3%) | 2 (100%) |
| Caractéristiques cliniques au diagnostic | | | | | | | |
| Déficit musculaire | 9 (64%) | 6 (46,2%) | 6 (54,5%) | 4 (50%) | 4 (80%) | 4 (66,7%) | 2 (100%) |
| Atteinte déglutition | 0 (0%) | 1 (7,7%) | 1 (9,1%) | 1 (12,5%) | 1 (20%) | 3 (50%) | 0 (0%) |
| Atteinte pulmonaire interstitielle | 10 (71,4%) | 5 (38%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 2 (40%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |
| Polyarthralgies | 9 (64,3%) | 7 (54%) | 4 (36,4%) | 4 (50%) | 0 (0%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |
| Mains de mécanicien | 1 (7,1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Atteinte cutanée de DM | 5 (35,7%) | 4 (31%) | 1 (9,1%) | 8 (100%) | 0 (0%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |
| Raynaud | 8 (57,1%) | 12 (92%) | 0 (0%) | 1 (12,5%) | 0 (0%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |
| Atteinte cardiaque | 3 (21,4%) | 1 (7,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (20%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Apparition au cours du suivi | | | | | | | |
| Déficit musculaire | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (12,5%) | 1 (20%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Atteinte déglutition | 2 (14,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (12,5%) | 0 (0%) | 1 (16,7%) | 0 (0%) |
| Atteinte pulmonaire interstitielle | 0 (0%) | 3 (23%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Polyarthralgies | 1 (7,1%) | 1 (7,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Mains de mécanicien | 2 (14,3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Atteinte cutanée de DM | 0 (0%) | 1 (7,7%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Atteinte cardiaque | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Caractéristiques biologiques au diagnostic | | | | | | | |
| AAN | 13 (87%) | 13 (100%) | 8 (72,7%) | 8 (100%) | 3 (60%) | 5 (83,3%) | 1 (50%) |
| CPK <200 | 4 (28,6%) | 5 (38%) | 4 (36,4%) | 2 (25%) | 0 (0%) | 2 (33,3%) | 1 (50%) |
| CPK 200 -10000 | 8 (57,1%) | 5 (38%) | 6 (54,5%) | 5 (62,5%) | 5 (100%) | 4 (66,6%) | 1 (50%) |
| CPK >10000 | 1 (7,1%) | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 1 (12,5%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Aldolase > 10 | 9 (64,3%) | 4 (31%) | 4 (36,4%) | 5 (62,5%) | 2 (40%) | 2 (33,3%) | 1 (50%) |
| Nombre de traitements immunomodulateurs associés à la corticothérapie | | | | | | | |
| 0 | 3 (21,4%) | 2 (15%) | 5 (45,4%) | 1 (12,5%) | 2 (40%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |
| 1 | 1 (7,1%) | 3 (23%) | 3 (27,3%) | 4 (50%) | 0 (0%) | 2 (33,3%) | 2 (100%) |
| 2 | 5 (35,7%) | 4 (31%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (20%) | 1 (16,7%) | 0 (0%) |
| ≥ 3 | 5 (35,7%) | 4 (31%) | 2 (18,2%) | 3 (37,5%) | 2 (40%) | 1 (16,7%) | 0 (0%) |
| Décès | | | | | | | |
| | 2 (14,3%) | 0 (0%) | 1 (9,1%) | 0 (0%) | 1 (20%) | 2 (33,3%) | 0 (0%) |

8.2. Statistiques analytiques

8.2.1. Données générales sur le dot myosite et les MII toutes confondues

8.2.1.1. Enzymes musculaires

Tableau 7 - Comparaison des taux sériques moyens des enzymes musculaires en fonction du dot myosite et de la présence d'une MII

| | CPK | | | Aldolases | | | LDH | | |
|--------------|-----|---------|---------------|-----------|---------|---------------|-----|---------|---------------|
| | n = | moyenne | <i>p</i> | n = | moyenne | <i>p</i> | n = | moyenne | <i>p</i> |
| Dot + | 34 | 1664,2 | <i>0,7142</i> | 30 | 33,1 | <i>0,025</i> | 28 | 361,9 | <i>0,6744</i> |
| Dot - | 199 | 1275,6 | | 155 | 17,3 | | 139 | 326,5 | |
| MII + | 48 | 2317,3 | <i>0,1798</i> | 45 | 34,5 | <i>0,0013</i> | 43 | 398,2 | <i>0,2180</i> |
| MII - | 185 | 1076,5 | | 140 | 15,2 | | 124 | 309,7 | |

Le tableau 7 représente la variation du taux sérique moyen des différentes enzymes musculaires en fonction de la positivité ou non du dot myosite et de la présence ou non d'une MII. La moyenne des CPK est supérieure lorsque le dot est positif ou lorsque le patient est atteint d'une MII, mais de façon non significative (respectivement : $p = 0,7142$ et $0,1798$). L'aldolase quant à elle montre un taux sérique doublé lorsque l'on est en présence d'un dot positif ou d'une MII, et cela, de façon significative (respectivement $p = 0,025$ et $0,0013$). Enfin, les LDH ne sont que très peu différents dans les 2 groupes et avec un p non significatif.

8.2.1.2. Anticorps anti-nucléaires

Tableau 8 - Implication des AAN dans la prescription du dot myosite et dans les MII

| | Dot + | Dot - | Total | <i>p</i> | MII + | MII - | <i>p</i> |
|--------------|-------|-------|-------|-------------------|-------|-------|----------------------|
| AAN + | 29 | 124 | 153 | <i>p = 0,0900</i> | 50 | 103 | <i>p < 0,0001</i> |
| AAN - | 11 | 89 | 100 | | 6 | 94 | |
| Titre | 640 | 407,2 | | <i>p = 0,0098</i> | 655,7 | 374,3 | <i>p = 0,0002</i> |

Ce tableau 8 met en avant la répercussion des anticorps anti-nucléaires sur la positivité du dot et la présence d'une MII. Le nombre de dot positifs est significativement plus élevé en présence d'AAN dans les MII ($p < 0,0001$). La même tendance est observée sur l'échantillon global. De plus, la moyenne du titre sérique des anticorps anti-nucléaires est supérieure lorsque le dot myosite est positif et ce de façon significative ($p = 0,0098$). En ce qui concerne les MII, 89% de ces pathologies ont des AAN ($p < 0,0001$) avec un taux sérique moyen supérieur ($p = 0,0002$).

8.2.1.3. Motif de prescription du dot myosite et diagnostic de MII

Tableau 9 - Motifs de prescription du dot myosite et comparaison avec la présence d'une MII

| | Dot + | Dot - | Total | p | MII + | MII - | Total | p |
|-------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|----------|
| Myalgies + | 22 | 143 | 165 | 0,4463 | 37 | 128 | 165 | 0,5562 |
| Myalgies - | 18 | 90 | 108 | | 21 | 87 | 108 | |
| Déficit moteur + | 18 | 57 | 75 | 0,0072 | 27 | 48 | 75 | 0,0002 |
| Déficit moteur - | 22 | 176 | 198 | | 31 | 167 | 198 | |
| PID + | 10 | 23 | 33 | 0,0075 | 12 | 21 | 33 | 0,0219 |
| PID - | 30 | 207 | 237 | | 45 | 192 | 237 | |
| Arthralgies + | 18 | 98 | 116 | 0,7282 | 20 | 96 | 116 | 0,1645 |
| Arthralgies - | 22 | 135 | 157 | | 38 | 119 | 157 | |
| Raynaud + | 13 | 43 | 56 | 0,0421 | 16 | 40 | 56 | 0,1328 |
| Raynaud - | 27 | 190 | 217 | | 42 | 175 | 217 | |
| Rhabdomyolyse + | 32 | 136 | 168 | 0,0128 | 35 | 89 | 124 | 0,0140 |
| Rhabdomyolyse - | 6 | 78 | 84 | | 23 | 122 | 145 | |
| Signes cutanés + | 10 | 31 | 41 | 0,0558 | 19 | 22 | 41 | < 0,0001 |
| Signes cutanés - | 30 | 202 | 232 | | 39 | 193 | 232 | |

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

Le tableau 9 reprend les différents symptômes ayant motivé la prescription du dot myosite. Ils sont également comparés à la présence ou non d'une MII. Nous voyons donc que le dot est plus souvent prescrit devant des myalgies et une élévation des enzymes musculaires. Lorsque cet examen est positif, il existe le plus souvent une rhabdomyolyse (32 contre 6 ; $p = 0,0128$). Un tiers des dots réalisé devant la présence d'une atteinte pulmonaire interstitielle ($p = 0,0075$) et un quart réalisé devant un déficit moteur ($p = 0,0072$), un syndrome de Raynaud ($p = 0,0421$) ou des signes cutanés évidents de MII ($p = 0,0558$) sont revenus positifs. Les patients atteints d'une MII présentent plus souvent des myalgies (37 contre 21 ; $p = 0,5562$) et une rhabdomyolyse (35 contre 23 ; $p = 0,0140$) et un déficit moteur dans 47% des cas ($p = 0,0002$).

8.2.1.4. Validité intrinsèque et prédictive du dot myosite

Tableau 10 - Validité intrinsèque du dot myosite

| | MII + | MII - | Total |
|-------|-------|-------|-------|
| Dot + | 28 | 12 | 40 |
| Dot - | 31 | 203 | 234 |
| Total | 59 | 215 | 274 |

$p < 0,0001$

Lorsque l'on compare les résultats du dot aux diagnostics de MII, la sensibilité est calculée à 47,45%. Sa spécificité est de 94,4%. La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative sont respectivement de 70% et 86,6%.

8.2.1.5. MAI associées

Tableau 11 - Influence d'une MAI sur la prescription du dot myosite et la survenue d'une MII

| | Dot + | Dot - | MII + | MII - |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| MAI + | 10 | 62 | 16 | 56 |
| MAI - | 30 | 171 | 42 | 159 |
| p | $p = 0,8310$ | | $p = 0,8133$ | |

L'existence d'une MAI antérieure n'est pas associée à la positivité du Dot myosite ou au diagnostic de myosite inflammatoire (Tableau 11).

8.2.1.6. L'EMG et la biopsie musculaire

Tableau 12 - Place de l'EMG et de la biopsie musculaire dans les MII et la prescription du dot

| | Dot + | Dot - | Total | <i>p</i> | MII + | MII - | Total | <i>p</i> |
|-------------------------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|
| EMG réalisé | | | | | | | | |
| Oui | 33 | 142 | 175 | 0,0056 | 51 | 124 | 175 | < 0,0001 |
| Non | 6 | 88 | 94 | | 5 | 89 | 94 | |
| EMG myogène | | | | | | | | |
| Oui | 22 | 64 | 86 | 0,0205 | 41 | 45 | 86 | < 0,0001 |
| Non | 10 | 75 | 85 | | 10 | 75 | 85 | |
| Biopsie réalisée | | | | | | | | |
| Oui | 25 | 86 | 111 | 0,0016 | 47 | 64 | 111 | < 0,0001 |
| Non | 14 | 145 | 159 | | 8 | 151 | 159 | |
| Biopsie anormale | | | | | | | | |
| Oui | 16 | 30 | 46 | 0,0042 | 34 | 12 | 46 | < 0,0001 |
| Non | 7 | 53 | 60 | | 10 | 50 | 60 | |

Lorsque le dot est positif, il y a environ 3 fois plus d'EMG réalisés que lorsque le test est négatif ($p = 0,0056$) et 2 fois plus d'EMG myogènes ($p = 0,0205$). Davantage de biopsies musculaires sont réalisées lorsque le dot est positif et à l'inverse lorsque celui est négatif la biopsie n'est le plus souvent pas réalisée ($p = 0,0016$). Il en est de même pour le caractère anormal de cette biopsie ($p = 0,0042$).

91% des MII ont eu un EMG ($p < 0,0001$) qui s'est avéré être myogène dans 80% des cas ($p < 0,0001$). La biopsie musculaire a été réalisée chez 85% des patients porteurs d'une MII ($p < 0,0001$) avec un résultat anormal dans 77% des cas ($p < 0,0001$).

8.2.2. Caractéristiques des différents sous-groupes de MII

Il apparaît dans ce travail que nos patients atteints d'une PM ou d'une DM pures ne présentent pas d'atteinte pulmonaire avec respectivement 1 patient sur 9 ($p = 0,0090$) et 1 sur 8 ($p = 0,0187$). La définition des PM pures se complète par l'absence totale d'anti-SSA et de syndrome de Raynaud ($p = 0,0448$ et $0,0046$). La DM pure est quant à elle

systématiquement reliée à la présence de signes dermatologiques évocateurs ($p = 0,0018$) et dans 25% des cas à la présence d'un anti-Mi2 ($p = 0,0004$).

Les associations significatives pour le sous-groupe syndrome de chevauchement sont la présence d'une maladie auto-immune dans 71,4% des cas ($p = 0,0005$), d'un anti-Pm-Scl dans la moitié des cas ($p < 0,0001$), d'une calcinose cutanée 1 fois sur 7 ($p = 0,0068$) et d'un syndrome de Raynaud dans plus de 90% des cas ($p < 0,0001$).

Dans 80% des diagnostics de myosite associée aux cancers il existe des troubles de la déglutition ($p = 0,0028$) et un risque de décès chez 1/3 des patients ($p = 0,0476$).

Aucun des patients diagnostiqués myosite à SRP n'a présenté de manifestations cutanées ($p = 0,0263$) ou d'atteinte articulaire ($p = 0,0189$).

Enfin, le SAS est marqué par la présence d'anti-SSA ($p = 0,0038$), d'anti-Jo1 ($p < 0,0001$), d'anti-PI12 ($p = 0,0008$) et d'une atteinte pulmonaire interstitielle dans environ 80% des cas ($p = 0,0111$). Seulement 2 mains de mécaniciens ont été décrites dans les observations et n'apparaissent pas significatives dans ce travail ($p = 0,2743$).

En ce qui concerne les auto-anticorps dans notre échantillon de MII, nous pouvons voir que l'anti-SSA est présent chez 50% des patients porteurs de la spécificité Jo1 ($p = 0,0545$). Les MII anti-PI12 positif ont systématiquement une atteinte pulmonaire interstitielle ($p = 0,0556$). Pour l'anti-Pm-Scl, cette spécificité est retrouvée chez les 2 seuls patients ayant présenté une calcinose ($p = 0,0098$) et était associée à une MAI autre ($p = 0,0115$) et à un syndrome de Raynaud ($p = 0,0126$) chez respectivement 75% et 87,5% des patients.

9. Discussion

Sur le plan des caractéristiques épidémiologiques, nos résultats sont conformes aux nouvelles publications qui renvoient à la hausse les anciens chiffres d'incidence (4). Cette dernière est estimée à 2,6/100 000 habitants et par an rapportée à la population du Limousin avec un sex-ratio à 1,7 femmes pour 1 homme, peu différent du classique 2:1 décrit dans les PM et DM pures (2). En effet la figure 23 montre une certaine égalité des sexes au sein de ces MII, avec cependant une très nette prédominance féminine dans les catégories DM pures et syndrome de chevauchement. Autant l'on pouvait s'y attendre dans les myosites de chevauchement (113), autant ce résultat est étonnant dans les DM pures. C'est également dans ce dernier groupe nosologique que la population est la plus jeune avec un âge moyen de 45,6 ans et cela sans diagnostic de dermatomyosite juvénile.

L'incidence des MII toutes confondues augmente avec l'âge avec un pic décrit entre 55 et 74 ans (2) ce que nous retrouvons également mais avec l'apparition toutefois d'une autre tranche d'âge à risque comprise entre 40 et 44 ans (figure 24).

Une prédominance saisonnière a été évoquée dans plusieurs articles avec une survenue de la pathologie et des rechutes plus fréquentes en été, attribuées à la photo-exposition particulièrement pour les DM (114). Cela n'est pas évident dans ce travail, mais un certain nombre de dots ont été effectués lors du suivi et donc parfois en l'absence de rechute de la symptomatologie musculaire. De plus les délais de consultation sont habituellement de 2 mois avec des patients chez qui la symptomatologie peut évoluer à bas bruit et donc être méconnue pendant plusieurs semaines ou mois. Il est donc impossible de conclure sur ce point. Un recueil plus exhaustif de données concernant l'époque exacte d'apparition des signes cliniques est nécessaire.

Nous retrouvons dans ce travail une corrélation entre la positivité du dot, la réalisation et l'anormalité de la biopsie musculaire ce qui confirme la légitimité du dot myosite comme examen diagnostique clé des MII. Bien heureusement, l'EMG et la biopsie musculaire ressortent également comme des examens complémentaires majeurs dans la prise en charge de patients suspects d'une MII. Ils gardent chacun leur place d'une part car un certain nombre de MII n'ont pas d'auto-anticorps spécifiques et d'autre part dans la mesure où l'histologie aurait un intérêt prédictif.

Cinquante-neuf MII ont donc été étudiées lors de cette étude. Trente étaient déjà connues avant l'arrivée du dot myosite dans notre laboratoire et 29 patients ont été diagnostiqués pendant ces 38 mois. Ces patients atteints d'une MII représentent 21,5% de notre échantillonnage initial. Les diagnostics différentiels (figure 19) les plus fréquemment retrouvés ont été dans un premier lieu des manifestations musculaires liées à d'autres MAI (13%) qui peuvent elles-mêmes être associées à une MII notamment dans le cadre d'un syndrome de chevauchement (113). Puis à proportion quasi égale (environ 5%), nous retrouvons des rhumatismes inflammatoires pouvant mimer un déficit musculaire sur la douleur et l'enraidissement s'accompagnant parfois de myalgies et d'une élévation modérée des enzymes musculaires, des pathologies musculaires ou neurologiques diverses, des atteintes pulmonaires isolées, des myosites induites par la prise d'un médicament (avec une prise de statines dans 50% des cas) (115), une origine infectieuse (virale comme bactérienne) ou encore un diagnostic de fibromyalgie. Ce dernier pose un réel problème du fait de l'absence d'arguments cliniques et paracliniques objectifs et de la multiplicité des plaintes fonctionnelles pouvant mimer une étiologie organique et être responsables de nombreuses investigations complémentaires. Le DOT Myosite peut être parfois utile dans ce cadre mais ne doit pas faire partie du bilan systématique devant un tableau fibromyalgique. L'explication d'un si grand nombre de diagnostics différentiels à l'issue de la prescription du dot vient possiblement du fait que cet examen est parfois demandé en deuxième voire troisième intention, devant un tableau clinique atypique déjà multi-exploré. Les myopathies métaboliques et les dystrophies musculaires sont en revanche peu représentées, sans doute du fait de présentations cliniques plus insidieuses que les MII avec un déficit musculaire au premier plan et classiquement l'absence de signes systémiques bruyants.

Comme il était possible de s'y attendre, les symptômes motivant la prescription du dot (tableau 9) sont : un déficit moteur ($p = 0,0072$), une augmentation des enzymes musculaires ($p = 0,0128$), un syndrome de Raynaud ($p = 0,0421$) et une atteinte pulmonaire interstitielle ($p = 0,0075$). La présence de ces symptômes implique la positivité du dot dans 1/3 voire 1/4 des cas. Pour le diagnostic de MII, les symptômes mis en avant dans ce travail sont : un déficit moteur ($p = 0,0002$), une atteinte pulmonaire interstitielle ($p = 0,0219$), une rhabdomyolyse ($p = 0,014$) et l'apparition de signes cutanés évocateurs ($p < 0,0001$). Il serait intéressant de compléter ce travail par une analyse multivariée afin de dresser un algorithme décisionnel devant tel ou tel tableau clinique, en vue d'une meilleure utilisation du dot.

Le tableau 12 montre que la positivité du dot semble influencer la réalisation de l'EMG ($p = 0,0056$) et le caractère myogène de ce dernier ($p = 0,0205$). Nous retrouvons deux situations où le dot est le plus fréquemment prescrit :

- **seul et sans EMG** avec 94 prescriptions (34,3%) dont 7 dots positifs et 5 diagnostics de MII dont 3 nouveaux diagnostics,
- **après l'EMG** avec 89 réalisations de dots (32,5%) dont 17 positifs et 30 MII (mais 22 étaient déjà connues).

Ainsi pouvons-nous émettre l'hypothèse d'une double utilité du Dot. Il serait utilisé d'une part devant des tableaux cliniques et biologiques au final assez peu évocateurs de MII plutôt dans un but de point final à de multiples investigations et d'autre part devant des phénotypes évidents de MII, cette fois-ci dans un but d'orientation nosologique et à visée pronostique (36). La première utilisation s'explique probablement en grande partie par la présentation clinique parfois très complexe de ces MII recouvrant un spectre clinique large et par la crainte du clinicien de passer à côté du diagnostic d'une pathologie au pronostic fonctionnel pouvant être sévère.

Pour compléter l'observation du tableau 12, il existerait également une corrélation entre la positivité du dot, la réalisation et l'anormalité de la biopsie musculaire. Bien heureusement, l'EMG et la biopsie musculaire ressortent comme des examens complémentaires clé de la prise en charge de patients suspects d'une MII. Toutefois, l'intérêt de la réalisation systématique d'un EMG, autre que pour orienter la biopsie musculaire, peut être discuté, notamment en présence d'un tableau myositique associé à une spécificité anti-P17.

Le marqueur sérique le plus souvent décrit comme représentatif de la souffrance musculaire est la CPK. Cependant, l'augmentation de cette enzyme lors d'un dot positif ou d'une MII ne semble pas significative dans ce travail (tableau 7). A contrario, l'aldolase est mise en avant avec des taux sériques doublés lorsque le dot myosite est positif ($p = 0,025$) ou en présence d'une MII ($p = 0,0013$). Ces résultats viennent compléter un travail réalisé dans notre service en 2003 et montrant l'intérêt du dosage de l'aldolase lorsque le taux de CPK est normal au cours des PM et DM (35). Les LDH quant à eux n'apportent a priori rien de plus à la stratégie diagnostique et ne sont pas indispensables dans le suivi de ces patients. Cependant, ils conservent un intérêt dans les formes associées aux hémopathies.

Dans ce travail, il ne ressort pas de façon évidente de lien entre la présence d'une MAI et la prescription du dot ou de sa positivité ($p = 0,8310$). De plus, malgré la présence d'AAN dans 89% des cas ($p < 0,0001$) les MII semblent être des maladies auto-immunes isolées (tableau 11) en dehors du syndrome de chevauchement et plus particulièrement de la scléromyosite. Il faut cependant nuancer ces affirmations qui demandent à être reconfirmées avec une étude rétrospective sur une période plus longue.

La littérature décrit les MII comme ayant une importante hétérogénéité sérologique. Une étude prospective réalisée sur 100 patients canadiens-français a montré que 83% d'entre eux avaient au moins un auto-anticorps et que 60% de ces derniers possédaient plus d'une spécificité (116). Les anticorps les plus fréquemment retrouvés étaient : l'anti-Ro/SSA (36%), l'anti-Ku (23%), l'anti-fibrillarine (22%), l'anti-Jo1 (15%), l'anti-U1RNP (15%) et l'anti-La/SSB (14%). Mais de façon assez surprenante, alors que sa fréquence rapportée dans plusieurs études est quasi équivalente voire supérieure à celle de Jo1, nous n'avons mis en évidence qu'un seul anticorps anti-Ku. Les manifestations cliniques étant souvent proches de celles du lupus érythémateux systémique ou de la sclérodémie systémique, il est possible qu'il soit sous-diagnostiqué d'autant plus si les atteintes cutanées et articulaires sont au premier plan avec, en revanche, une atteinte musculaire discrète.

Le tableau 13 montre les spécificités retrouvées chez nos patients MII sont assez proches de celles décrites dans la littérature (36).

Tableau 13 - Comparaison de nos spécificités avec la littérature

| | Littérature | Nos résultats |
|---------------|-------------|---------------|
| Jo1 | 15% | 13,6% |
| PI7 | 5% | 3,4% |
| PI12 | 1% | 8,5% |
| Mi2 | 6% | 3,4% |
| SRP | 2-6% | 10,2% |
| Pm-Scl | 9% | 10,2% |
| Ku | 23% | 1,7% |
| SSA | 30% | 22% |
| RNP | 15% | 6,8% |

Concernant la diffusion de cet examen au sein des différentes spécialités, il semble que le Dot Myosite soit sous-utilisé en Pneumologie (figure 20) du fait de la possible méconnaissance dans le syndrome des antisynthétases de l'atteinte interstitielle parfois isolée ou associée à certaines spécificités d'auto-anticorps tout particulièrement avec PI7 et PI12. Les différentes études récemment publiées s'accordent en effet sur l'intérêt d'effectuer le Dot Myosite devant un tableau de pneumopathie interstitielle non spécifique ou de pneumopathie organisée (117). L'atteinte pulmonaire interstitielle est en effet bien mise en avant dans ce travail, avec une plus grosse proportion de dots positifs sur ce seul symptôme clinique (tableau 9).

Nous pouvons voir dans le tableau 10 que la spécificité est à 94,4% alors que la sensibilité n'est que de 47,45%. Cela vient du fait que le dot est un examen mettant en avant la présence d'anticorps dans le sérum alors que le diagnostic de MII peut être posé en l'absence d'auto-anticorps, expliquant ainsi cette sensibilité assez basse et le fait d'avoir des faux négatifs une fois sur deux. Mais face à une aussi bonne spécificité, on peut affirmer que devant un dot positif, il y a peu de faux positifs.

Conformément aux données actuelles, la moitié des patients diagnostiqués MII dans ce travail sont porteurs d'un auto-anticorps mis en évidence par le Dot myosite (118). Contrairement à ce qui est classiquement décrit (3), le nombre de PM pures diagnostiquées est supérieur à celui des DM pures (18,6% contre 13,6%) possiblement en raison d'un biais de sélection puisqu'aucun des patients pour lesquels le dot a été prescrit lors du suivi n'était pris en charge en Dermatologie. Cependant, lorsque l'on rajoute les DM associées aux cancers, le pourcentage de patients appartenant au groupe des DM atteint 18,6%. La répartition des patients au sein des autres sous-groupes (figure 22) semble quant à elle plus ou moins respectée avec 22% de syndromes de chevauchement (hors SAS et SRP) (113) et 23,7% de SAS (119).

Les caractéristiques cliniques de nos patients diagnostiqués SAS sont superposables à celles décrites dans la littérature (120). Il faut toutefois noter que le syndrome fissuraire ou « mains de mécanicien » pourtant décrit comme spécifique de la maladie n'est aucunement ressorti dans cette étude. Une explication vient peut être du fait qu'un plus grand nombre de patients est diagnostiqué avec la démocratisation du dot et la recherche systématique d'anticorps, rendant ce symptôme anecdotique.

Le diagnostic de syndrome de chevauchement a été porté dans 22% des cas. Pourcentage réduit comparé à certaines publications comme celle de Troyanov et al. (37) qui a introduit cette définition. Il faut toutefois rappeler que les SAS et les myosites à SRP ont été individualisés dans ce travail. Ce sous-groupe de myosites de chevauchement était relié à la présence d'une autre MAI dans 71,4% des cas ($p = 0,0005$). La moitié des patients étaient porteurs d'un anti-Pm-Scl ($p < 0,0001$) et cette spécificité n'était jamais associée à un cancer. Le syndrome de Raynaud est significativement présent dans ce sous-groupe (> 90% des patients, $p < 0,0001$) mais il ne nous est pas apparu licite de catégoriser tous les syndromes de Raynaud comme syndrome de chevauchement. Pour exemple, ce syndrome est venu s'associer à un tableau typique de DM et ne nous a pas amené à rectifier le diagnostic en l'absence d'argument supplémentaire pour un syndrome de chevauchement. Il semble donc sévère d'associer tous les syndromes de Raynaud aux syndromes de chevauchement.

Les myosites associées aux cancers ont également été individualisées et représentaient 10,2% de l'ensemble des MII. Le risque de développer une néoplasie est évalué à 27,3% lorsque les patients sont atteints par une DM et à 15,4% en cas de PM, ce qui semble coïncider avec les connaissances actuelles (8). Parmi les DM paranéoplasiques, la recherche d'anti-TIF1 γ n'a pas été effectuée mais devrait l'être prochainement afin de corroborer l'implication de ce dernier dans les associations avec les cancers décrites dans la littérature (121). Nous savons que les pathologies néoplasiques peuvent être diverses et variées mais aucun cancer du poumon, de la prostate, du sein ou de l'ovaire n'a été rapporté dans cette série, alors qu'ils semblent être les plus fréquents dans les différentes publications (8). Cela est possiblement dû à notre faible échantillon de myosites associées aux cancers et au faible recul dont dispose ce travail puisque nous savons qu'une néoplasie peut survenir dans les 5 ans suivant l'annonce diagnostique d'une MII. Enfin, il s'agit du sous-groupe où la population est la plus âgée avec une moyenne d'âge de 67,7 ans, avec des troubles de la déglutition exacerbés (80% des patients, $p = 0,0028$) et une surmortalité ($p = 0,0476$).

Enfin, nos patients aux spécificités SRP positives ne semblent pas très représentatifs des malades décrits dans la littérature (122). En effet, aucune complication cardiaque n'a été décrite chez ces derniers, et les taux de CPK n'excédaient jamais 5000 UI/L dans cette population. Cependant, notre expérience personnelle corrobore en effet les observations déjà décrites montrant une corrélation entre le taux d'anticorps anti-SRP et celui des CPK

sériques et aussi entre le taux d'anti-SRP et l'amélioration de la force musculaire (96). Il sera donc sans doute nécessaire à l'avenir de développer des tests quantitatifs, d'autant plus que cette association entre taux d'anticorps spécifiques et évolution clinique et biologique semble être retrouvée pour d'autres spécificités et notamment l'anti-HMGCoA-réductase (100).

Les autres MNMI ne sont pas retrouvées dans ce travail. Cela est en partie expliqué par le fait que certaines biopsies musculaires ont été réalisées il y a quelques années avant le démembrement des MNMI. Il est donc tout à fait possible que des myopathies nécrosantes en fassent partie. Ces lames feront peut être l'objet d'une relecture prochaine avec recherche d'anticorps anti-HMG-CoA-réductase éventuelle.

A la suite de ce travail, il apparaît donc que la prescription du Dot Myosite doit se situer assez tôt dans la démarche diagnostique face à un patient présentant des manifestations musculaires évocatrices de MII et ce, d'autant plus que son coût est inférieur à celui d'un EMG, même si celui-ci reste indispensable en cas de forte suspicion ou si le dot s'avère positif. De plus, le dot est parfois disponible plus rapidement permettant alors d'accélérer la prise en charge. Par ailleurs, au vu de notre expérience, il paraît indispensable de l'effectuer chez des patients déjà suivis pour une MII mais sans anticorps spécifique connu. Il permet en effet d'adapter le traitement en expliquant certains échecs thérapeutiques comme la corticorésistance d'une atteinte interstitielle attribuée initialement à un SGS et qui rentre finalement dans le cadre d'un SAS PI12+ mais aussi d'être moins vigilant dans le suivi paranéoplasique d'un patient atteint d'une DM qui s'est finalement avéré être porteur d'un anti-Mi2. Le dot a surtout un intérêt pronostique en permettant d'orienter le patient vers un des sous-ensembles précédemment décrits. Il permet, après confirmation de l'atteinte myositique, d'organiser un dépistage ciblé des différentes manifestations systémiques ou de rechercher une éventuelle néoplasie associée. Devant ce type de tableau clinique survenant en l'absence d'étiologie toxique ou infectieuse évidente, son intérêt en terme d'orientation diagnostique est peu important puisque les investigations seront poussées au moins jusqu'à l'EMG. De façon plus intéressante en terme de gain de temps au diagnostic, le dot semble être utile s'il est prescrit devant des tableaux cliniques beaucoup plus frustes et notamment en cas de myalgies associées à des manifestations cutanées de type rash héliotrope ou signe de la manucure voire même de myalgies ou une atteinte pulmonaire interstitielle isolées. En revanche, il semble que le dot myosite soit de peu d'intérêt devant une élévation des enzymes musculaires sans autre point d'appel.

Conclusion

La classification du groupe des MII de l'adulte est évolutive, ce qui induit non seulement une description d'entités plus nombreuses mais permet de distinguer de nouvelles classifications histo-pronostiques et de mieux adapter les traitements. Cela est possible grâce à l'amélioration constante des techniques d'histo-immunologie, de génétique et d'imagerie. Anciennement appelées myosites primitives ou idiopathiques, on peut maintenant parler de myosites auto-immunes du fait de leur rattachement à des mécanismes auto-immuns et à la découverte ces dernières années d'auto-anticorps spécifiques. Le DOT myosite est donc un examen indispensable dans la prise en charge de patients suspects de MII, non seulement dans la phase diagnostique initiale mais également pendant le suivi. L'atteinte interstitielle pulmonaire pouvant être isolée pendant plusieurs années, le dot doit être facilement prescrit devant ce type de tableau clinique. D'autres auto-anticorps comme l'anti-TIF1- γ , l'anti-MDA-5 ou encore l'anti-HMG-CoA-R seront prochainement recherchés en routine et viendront à leur tour définir de nouveaux cadres nosologiques plus homogènes.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 15 |
| Liste des abréviations | 21 |
| Sommaire | 23 |
| Introduction | 24 |
| 1. Épidémiologie | 26 |
| 2. Classification des myopathies inflammatoires idiopathiques | 27 |
| 2.1. Classification initiale | 27 |
| 2.2. Classification de l'ENMC | 28 |
| 2.3. Classification de Troyanov (2005) | 28 |
| 3. Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques | 31 |
| 3.1. Physiopathologie | 31 |
| 3.1.1. Physiopathologie du muscle sain | 31 |
| 3.1.2. Physiopathologie des MII | 33 |
| 3.1.2.1. L'immunité innée | 33 |
| 3.1.2.2. L'immunité adaptative | 35 |
| 3.1.2.3. L'atteinte musculaire non immune | 37 |
| 3.2. Manifestations cliniques communes | 38 |
| 3.2.1. L'atteinte musculaire | 38 |
| 3.2.2. L'atteinte pulmonaire | 38 |
| 3.2.3. L'atteinte cardiaque | 40 |
| 3.2.4. Les autres manifestations cliniques communes | 40 |
| 3.3. Association aux cancers | 41 |
| 3.4. Morbi- mortalité | 41 |
| 3.5. Examens complémentaires utiles au diagnostic | 42 |
| 3.5.1. Le bilan biologique | 42 |
| 3.5.1.1. Les enzymes musculaires | 42 |
| 3.5.1.1.1. La Créatine Kinase | 42 |
| 3.5.1.1.2. L'aldolase | 42 |
| 3.5.1.1.3. Les Transaminases | 43 |
| 3.5.1.1.4. La Lactate Déshydrogénase | 43 |
| 3.5.1.2. Les autres points communs biologiques | 43 |
| 3.5.2. L'électromyogramme | 44 |

| | |
|--|----|
| 3.5.3. La biopsie musculaire | 45 |
| 3.5.4. Les autres examens pouvant aider au diagnostic | 46 |
| 3.5.4.1. L'IRM musculaire | 46 |
| 3.5.4.2. La biopsie cutanée | 47 |
| 3.6. Suivi et bilan d'extension | 48 |
| 3.7. Thérapeutiques..... | 49 |
| 3.7.1. La corticothérapie | 49 |
| 3.7.2. Les épargneurs cortisoniques | 50 |
| 3.7.3. Les mesures associées | 51 |
| 4. Caractéristiques propres aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques..... | 52 |
| 4.1. La polymyosite pure..... | 52 |
| 4.1.1. Clinique..... | 52 |
| 4.1.2. Histologie..... | 53 |
| 4.2. La dermatomyosite pure | 54 |
| 4.2.1. Clinique..... | 54 |
| 4.2.2. Histologie..... | 56 |
| 4.2.3. Anticorps spécifiques des dermatomyosites..... | 57 |
| 4.2.3.1. Anti-Mi2..... | 57 |
| 4.2.3.2. Anti-p155/140 (TIF1- γ)..... | 57 |
| 4.2.3.3. Anti-CADM-140 (MDA5)..... | 57 |
| 4.2.3.4. Anti-MJ (NXP2) | 58 |
| 4.2.3.5. Anti-SAE | 58 |
| 4.3. Le syndrome des antisynthétases..... | 59 |
| 4.3.1. Clinique..... | 59 |
| 4.3.2. Histologie..... | 60 |
| 4.3.3. Auto-anticorps des SAS..... | 60 |
| 4.3.3.1. Sous-groupe Jo1..... | 61 |
| 4.3.3.2. Sous-groupe PI7 | 61 |
| 4.3.3.3. Sous-groupe PI12 | 62 |
| 4.3.3.4. Sous-groupes OJ et KS | 62 |
| 4.4. Les myopathies nécrosantes à médiation immune (MNMI) à SRP et HMG-CoA- Reductase | 63 |
| 4.4.1. Auto-anticorps spécifiques des MNMI | 63 |
| 4.4.1.1. Anti-SRP..... | 63 |

| | |
|--|----|
| 4.4.1.2. Anti-p200/100 HMG-CoA réductase..... | 64 |
| 4.5. Les myosites de chevauchement hors SAS et MNMI..... | 65 |
| 4.5.1. Immunologie spécifique | 65 |
| 4.5.1.1. Anti-Pm-Scl..... | 65 |
| 4.5.1.2. Anti-Ribonucleoproteine (anti-RNP) | 66 |
| 4.5.1.3. Anti-Ku..... | 66 |
| 4.6. Les myosites associées aux cancers..... | 67 |
| 4.7. La myosite à inclusions..... | 67 |
| 4.7.1. Clinique..... | 67 |
| 4.7.2. Histologie..... | 68 |
| 4.7.3. Critères de Griggs..... | 68 |
| 5. Le DOT myosite | 70 |
| 5.1. Principe du test..... | 70 |
| 5.2. Performances | 71 |
| 5.3. Coût..... | 71 |
| 6. Objectifs | 72 |
| 7. Matériel et méthodes | 73 |
| 8. Résultats | 74 |
| 8.1. Statistiques descriptives | 74 |
| 8.1.1. Données générales de l'étude..... | 74 |
| 8.1.1.1. Données générales concernant le dot myosite..... | 74 |
| 8.1.1.2. Diagnostics portés au cours de la période d'étude | 75 |
| 8.1.1.3. Place de réalisation du dot..... | 78 |
| 8.1.1.4. Services demandeurs | 78 |
| 8.1.1.5. Spécificités du dot..... | 79 |
| 8.1.2. Étude du sous-groupe diagnostiqué comme MII | 80 |
| 8.1.2.1. Caractéristiques générales..... | 80 |
| 8.1.2.2. PM pures | 82 |
| 8.1.2.3. DM pures | 83 |
| 8.1.2.4. Syndrome des antisynthétases | 83 |
| 8.1.2.5. Myosite à SRP | 84 |
| 8.1.2.6. Myosites de chevauchement..... | 85 |
| 8.1.2.7. Myosites associées au cancer | 86 |

| | |
|--|-----|
| 8.1.2.8. Comparaison des différents sous-groupes | 86 |
| 8.2. Statistiques analytiques | 88 |
| 8.2.1. Données générales sur le dot myosite et les MII toutes confondues | 88 |
| 8.2.1.1. Enzymes musculaires | 88 |
| 8.2.1.2. Anticorps anti-nucléaires | 88 |
| 8.2.1.3. Motif de prescription du dot myosite et diagnostic de MII | 89 |
| 8.2.1.4. Validité intrinsèque et prédictive du dot myosite | 90 |
| 8.2.1.5. MAI associées..... | 90 |
| 8.2.1.6. L'EMG et la biopsie musculaire | 91 |
| 8.2.2. Caractéristiques des différents sous-groupes de MII..... | 91 |
| 9. Discussion..... | 93 |
| Conclusion | 100 |
| Table des matières..... | 101 |
| Table des tableaux | 105 |
| Table des illustrations..... | 106 |
| Annexe 1 | 107 |
| Echelle fonctionnelle des dermatomyosites et polymyosites..... | 107 |
| Annexe 2..... | 108 |
| Bibliographie | 109 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | 118 |

Table des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Classification de Peter et Bohan | 27 |
| Tableau 2. Critères de définition des myosites de chevauchement..... | 29 |
| Tableau 3. Nouvelle classification possible des MII | 30 |
| Tableau 4 - Critères diagnostiques adaptés et modifiés selon Griggs (110). | 69 |
| Tableau 5 - Résultats du DOT en fonction des diagnostics | 77 |
| Tableau 6 - Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des différents sous- groupes. | 87 |
| Tableau 7 - Comparaison des taux sériques moyens des enzymes musculaires en fonction du dot myosite et de la présence d'une MII | 88 |
| Tableau 8 - Implication des AAN dans la prescription du dot myosite et dans les MII..... | 88 |
| Tableau 9 - Motifs de prescription du dot myosite et comparaison avec la présence d'une MII | 89 |
| Tableau 10 - Validité intrinsèque du dot myosite | 90 |
| Tableau 11 - Influence d'une MAI sur la prescription du dot myosite et la survenue d'une MII | 90 |
| Tableau 12 - Place de l'EMG et de la biopsie musculaire dans les MII et la prescription du dot | 91 |
| Tableau 13 - Comparaison de nos spécificités avec la littérature | 96 |

Table des illustrations

| | |
|--|----|
| Figure 1 - Schéma de l'organisation du muscle squelettique | 31 |
| Figure 2 - Schéma d'un sarcomère..... | 32 |
| Figure 3 - Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII (22) | 35 |
| Figure 4 - Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII (22) | 36 |
| Figure 5 - Tracé électromyographique myogène | 44 |
| Figure 6 - Homme de 64 ans atteint par une polymyosite. Œdème diffus et inflammation des muscles obturateur externe et pectiné en séquence STIR (39) | 47 |
| Figure 7 - Homme de 42 ans atteint par une dermatomyosite. Hyper-signaux diffus des muscles de la loge antérieure de la cuisse ainsi que dans le tissu sous cutané et épaissement de la peau (39)..... | 47 |
| Figure 8 - Aspect histologique d'une PM (54) | 53 |
| Figure 9 - Érythème liliacé dit en « lunettes » (34)..... | 54 |
| Figure 10 - Papules de Gottron sur les faces d'extension des articulations de doigts (55).... | 55 |
| Figure 11 - Signe de la « manucure » (56) | 55 |
| Figure 12 - Aspect histologique d'une DM (54) | 56 |
| Figure 13 - Mains de mécaniciens (34)..... | 59 |
| Figure 14 - Anti-PI7 (Fixation spécifique d'un anticorps à un antigène cytoplasmique) (36) .. | 61 |
| Figure 15 - Anti-Pm-Scl (fixation spécifique d'un anticorps à un antigène nucléaire) (36) | 66 |
| Figure 16 - Aspect histologique d'une myosite à inclusions (54)..... | 68 |
| Figure 17 - DOT myosite (36)..... | 70 |
| Figure 18 - Répartition de la prescription du DOT en fonction de l'âge et du sexe | 74 |
| Figure 19 - Répartition des différents diagnostics | 77 |
| Figure 20 - Répartition des prescriptions de DOT en fonction des services | 79 |
| Figure 21 - Spécificités des DOT positifs..... | 80 |
| Figure 22 - Répartition des différents sous-groupes de MII..... | 81 |
| Figure 23 - Répartition des MII selon le sexe..... | 81 |
| Figure 24 - Age au diagnostic de MII | 82 |

Annexe 1

Echelle fonctionnelle des dermatomyosites et polymyosites

Chaque cadre doit être rempli

A. MUSCULATURE DES MEMBRES

Pour chacun des 11 items suivants, répondre :

Sans difficulté : 0

Avec légère difficulté : 1

Avec grande difficulté : 2

Impossible : 3

Utilisation des membres supérieurs :

1. peut se coiffer, se raser, sans s'appuyer sur le coude
2. peut lever les deux bras au dessus de la tête
3. peut lever au dessus de la tête avec les deux bras un poids de un kg
4. peut s'habiller sans aide

Utilisation des membres inférieurs :

5. peut se lever seul, sans appui, du siège des toilettes
6. peut se relever seul, sans appui, d'une chaise de 40 cm
7. peut se relever, avec appui, d'une chaise de 40 cm
8. peut marcher sans aide et sans canne en terrain plat
9. peut monter seul un trottoir de 5 cm
10. peut monter seul et sans l'aide d'une rampe une marche d'escalier de 20 cm
11. peut monter seul et sans l'aide d'une rampe une volée d'escalier de 15 marches

B. MUSCULATURE AXIALE

Pour chacun des 11 items suivants, répondre :

Sans difficulté : 0

Avec légère difficulté : 2

Avec grande difficulté : 4

Impossible : 6

12. peut se retourner seul dans son lit
13. peut s'asseoir seul dans son lit
14. avale les liquides
15. avale les solides
16. peut se tenir seul assis au bord du lit, la tête droite

17. Efficacité de la toux :

- tousse normalement : 0
- reste un peu encombré après la toux : 2
- reste très encombré après la toux : 4
- ne peut pas tousser : 6

18. Fait des fausses-routes ou régurgite par le nez :

- jamais : 0
- une seule fois par repas : 2
- plusieurs fois par repas : 4
- toujours : 6

TOTAL : (maximum théorique = 75)

Annexe 1 - Echelle fonctionnelle des dermatomyosites et polymyosites

Annexe 2

| Spécificité de l'auto-anticorps | Cible antigénique | Prévalence | Associations cliniques |
|--|--|---|---|
| Antisynthétase : - Jo1 - PI7 - PI12 - OJ - EJ - KS - Ha - Zo - JS - SC | Amino-acyl-ARN-t-synthetase - histidyl - thréonyl - alanyl - isoleucyl - glycyll - asparaginyll - tyrosyl - phenylalanyl - glutaminyll - lysyl | 20-30% des MII 15-20% <5% <5% <2% <2% <1% <1% <1% <1% <1% | Syndrome des antisynthétases Myosite + arthrite + Raynaud + ILD ILD + myosite + arthrite ILD + myosite + arthrite |
| Mi2 | Hélicase du complexe NuRD (Nucleosome Remodeling Deacetylase) | 10-15% des DM | DM parfois amyopathique, ILD |
| p155/140 | TIF1- γ | 15% des DM | Nécrose cutanée, cancer |
| CADM-140 | MDA5 | 15% des DM 55-75% des DMa | ILD, pronostic sévère |
| MJ p140 | NXP2 | 5-30% des MII | ILD |
| SAE | Small ubiquitin-like modifier activating enzyme | 5% des DM | Souvent amyopathique initialement puis atteinte musculaire avec dysphagie |
| SRP | Signal recognition particle | 5-10% des MII | Déficit musculaire sévère, atteinte cardiaque 30%, ILD 50% |
| p200/100 | HMG-CoA-Reductase | 5-10% des MII | Antécédent de prise de statine, dysphagie |
| RNP | Ribonucléoprotéine | 10% des MII | Raynaud et sclérodactylie |
| Pm-Scl | Complexe protéique formant un exosome | 5-10% des MII | Scléromyosite |
| Ku | Protéine nucléaire | 10% des MII | Chevauchement lupus, sclérodermie, Sjögren et myosite |

Annexe 2 - Récapitulatif des différents auto-anticorps chez l'adulte avec prévalence et symptomatologie clinique

DMa : dermatomyosite amyopathique, ILD : atteinte pulmonaire interstitielle

Bibliographie

1. Dimitri D. Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications. Presse Médicale. 2009 Jul;38(7-8):1141–63.
2. Smoyer-Tomic KE, Amato AA, Fernandes AW. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies among commercially insured, Medicare supplemental insured, and Medicaid enrolled populations: an administrative claims analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Jun 15;13:103.
3. Furst DE, Amato AA, Iorga ŞR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. Muscle Nerve. 2012 May;45(5):676–83.
4. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Bélisle P, Boivin JF, Banerjee D, et al. Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1192–6.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Feb 13;292(7):344–7.
6. 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 NMD. 2004 May;14(5):337–45.
7. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. Scand J Rheumatol. 2009;38(4):263–7.
8. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. Mayo Clin Proc. 2013 Jan;88(1):83–105.
9. Cherin P. Myosites. EMC - Traité Médecine AKOS. 2011 Jan;6(3):1–11.
10. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. Trends Immunol. 2007 Oct;28(10):429–36.
11. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a “DAMP” view of inflammatory arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Jul;3(7):382–90.
12. Kim G-T, Cho M-L, Park Y-E, Yoo WH, Kim J-H, Oh H-J, et al. Expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in dermatomyositis and polymyositis. Clin Rheumatol. 2010 Mar;29(3):273–9.
13. Brunn A, Zornbach K, Hans VH, Haupt WF, Deckert M. Toll-like receptors promote inflammation in idiopathic inflammatory myopathies. J Neuropathol Exp Neurol. 2012 Oct;71(10):855–67.

14. Harlow L, Fernandez I, Soejima M, Ridgway WM, Ascherman DP. Characterization of TLR4-mediated auto-antibody production in a mouse model of histidyl-tRNA synthetase-induced myositis. *Innate Immun*. 2012 Dec;18(6):876–85.
15. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003 Aug 1;301(5633):640–3.
16. Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J Mol Med Berl Ger*. 2004 Jul;82(7):434–48.
17. Monici MC, Aguenouz M, Mazzeo A, Messina C, Vita G. Activation of nuclear factor-kappaB in inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):993–7.
18. Thaloor D, Miller KJ, Gephart J, Mitchell PO, Pavlath GK. Systemic administration of the NF-kappaB inhibitor curcumin stimulates muscle regeneration after traumatic injury. *Am J Physiol*. 1999 Aug;277(2 Pt 1):C320–329.
19. Reid MB, Lännergren J, Westerblad H. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Aug 15;166(4):479–84.
20. Lundberg I, Ulfgren AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 1997 May;40(5):865–74.
21. Authier FJ, Mhiri C, Chazaud B, Christov C, Cherin P, Barlovatz-Meimon G, et al. Interleukin-1 expression in inflammatory myopathies: evidence of marked immunoreactivity in sarcoid granulomas and muscle fibres showing ischaemic and regenerative changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997 Apr;23(2):132–40.
22. Rayavarapu S, Coley W, Kinder TB, Nagaraju K. Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle*. 2013;3(1):13.
23. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron P-Y, Hellot M-F, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec 15;47(6):614–22.
24. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus*. 2005;14(7):534–42.
25. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2011 May 5;148(3):261–70.
26. Valeyre D. Syndrome des antisynthétases. *Rev Médecine Interne*. 2004 Jun;25, Supplement 1:S17–S18.
27. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001 Jan 13;357(9250):96–100.

28. 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.* 2001 Jun 19;134(12):1087–95.
29. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004 Jan;83(1):35–42.
30. Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Apr;54(4):597–613.
31. 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-gamma. *Arthritis Rheum.* 2013 Sep 3;
32. Torres C, Belmonte R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006 May;39(3):205–15.
33. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2013 Feb 26;
34. Guerne P-A. Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement. *Rhumatologie.* 2008 Mar 19;Volume 149(11):718–27.
35. Liozon E, Vidal E, Sparsa A. Aldolase levels in dermatomyositis and polymyositis with normal creatine kinase levels. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2077–2078; author repliies 2078.
36. Allenbach Y, Benveniste O. Apport des auto-anticorps au cours des myopathies auto-immunes. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. [cited 2013 Sep 15]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378713006619>
37. 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).* 2005 Jul;84(4):231–49.
38. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 1995 May;15(3):563–74.
39. Schulze M, Kötter I, Ernemann U, Fenchel M, Tzaribatchev N, Claussen CD, et al. MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jun;192(6):1708–16.
40. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Nov;15(6):714–22.

41. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Landron C, Roblot P, et al. Outcome of anti-PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Jun;42(6 Pt 1):e153–158.
42. Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacín A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, et al. Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med*. 2010 Jun;123(6):558–62.
43. Whitmore SE, Anhalt GJ, Provost TT, Zacur HA, Hamper UM, Helzlsouer KJ, et al. Serum CA-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. *Gynecol Oncol*. 1997 May;65(2):241–4.
44. Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, et al. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 May;14(5):1279–82.
45. Amoura Z, Meulemans A, Guludec DL, Loiseau P, Piette J, Valeyre D. Élévation des antigènes tumoraux au cours des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques. *Rev Médecine Interne*. 1997 May;18, Supplement 2:s103.
46. METZGER AL, BOHAN A, GOLDBERG LS, BLUESTONE R, PEARSON CM. Polymyositis and Dermatomyositis: Combined Methotrexate and Corticosteroid Therapy. *Ann Intern Med*. 1974 Aug 1;81(2):182–9.
47. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980 Mar;92(3):365–9.
48. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2010 Oct;62(10):1496–501.
49. Mahler EAM, Blom M, Voermans NC, van Engelen BGM, van Riel PLCM, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Dec;50(12):2206–13.
50. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard J-F. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med*. 2012 Apr;106(4):581–7.
51. Dézsi L, Danielsson O, Gáti I, Varga ET, Vécsei L. [Inclusion body myositis--a rarely recognized disorder]. *Ideggyógyászati Szle*. 2013 Mar 30;66(3-4):89–101.
52. Yoshimasu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol EJD*. 2002 Feb;12(1):50–2.
53. 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.
54. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires. *Rev Médecine Interne*. 2007 Sep;28(9):603–12.

55. Rider EMD, Adam M. Huber, Frederick W. Miller, Lisa G. English: en:Dermatomyositis, Gottron's papules. Discrete erythematous papules overlying the metacarpal and interphalangeal joints in a patient with juvenile dermatomyositis. [Internet]. [object HTMLTableCellElement] [cited 2013 Aug 15]. Available from: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dermatomyositis.jpg>
56. Feuillet S, Tazi A. Les pneumopathies infiltrantes aiguës : démarche diagnostique et approche thérapeutique. *Rev Mal Respir.* 2011 Jun;28(6):809–22.
57. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet.* 2008 Jun 28;371(9631):2201–12.
58. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2003 Jun;70(3):161–8.
59. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity.* 2005 Feb;38(1):79–83.
60. Roux S, Seelig HP, Meyer O. Significance of Mi-2 autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1998 Feb;25(2):395–6.
61. Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):513–22.
62. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1345–9.
63. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Nov;22(6):627–32.
64. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Jun;48(6):607–12.
65. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy L-A, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res.* 2013 Aug;65(8):1307–15.
66. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 Jan;46(1):25–8.
67. Betteridge Z. GH. Clinical Associations Of Anti-p140 Autoantibodies In Adult Myositis [Internet]. *Ann Rheum Dis EULAR Rome 2010 P 69Suppl3127.* 2010 [cited 2012 Sep 1]. Available from: <https://www.escholar.manchester.ac.uk/uk-ac-man-scw:142044>
68. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R97.

69. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WER, Cooper RG, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1621–5.
70. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3132–7.
71. Shinjo SK, Levy-Neto M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Rev Bras Reum*. 2010 Oct;50(5):492–500.
72. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, et al. [The antisynthetase syndrome: a subgroup of inflammatory myopathies not to be unrecognized]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2002 Mar;23(3):273–82.
73. Blanco S, Rodríguez E, Galache C, Cosme Alvarez-Cuesta C, Nosti D. [Mechanic's hands: a characteristic cutaneous sign of antisynthetase syndrome]. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2005 May;96(4):241–4.
74. Fagedet D, Bernard S, Colombe B, Bosseray A, Baudet A, Bouillet L, et al. [Acute respiratory distress syndrome as the presenting manifestation of an antisynthetase syndrome]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2009 Jul;30(7):634–6.
75. Júdez Navarro E, Martínez Carretero M, Martínez Jiménez GF. [Antisynthetase syndrome without muscle involvement]. *Reum Clin*. 2007 Nov;3(6):276–7.
76. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, et al. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2004 Jul;251(7):859–64.
77. Frikha F, Saidi N, Snoussi M, Ben Salah R, Ben Ayed M, Daoud E, et al. [Antisynthetase syndrome: a report of four cases and literature review]. *Rev Pneumol Clin*. 2012 Dec;68(6):351–60.
78. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):209.
79. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990 Oct;77(282):1019–38.
80. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Jul 5 [cited 2012 Sep 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771754>
81. Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P, et al. Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 2011 Mar;37(3):714–7.

82. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, et al. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006 Jun;54(6):2004–9.
83. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):739–45.
84. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):739–45.
85. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Aug;26(1):459–67.
86. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, et al. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1295–303.
87. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007 May;46(5):842–5.
88. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010 Feb;41(2):185–90.
89. 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-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4087–93.
90. Allenbach Y, Benveniste O. Les myopathies nécrosantes acquises. *Rev Médecine Interne.* 2013 Jun;34(6):363–8.
91. 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.* 2002 Oct;73(4):420–8.
92. Benveniste O. Classification, pathogénie et traitement des myosites dysimmunitaires. *Prat Neurol - FMC.* 2012 Apr;3(2):119–27.
93. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1990 Sep;33(9):1361–70.
94. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* 2006 Jun;8(3):196–203.
95. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Jun;48(6):607–12.

96. 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 Jul;63(7):1961–71.
97. 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 Jul;63(7):1961–71.
98. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res.* 2010 Sep;62(9):1328–34.
99. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2757–66.
100. 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* [Internet]. 2012 Aug 29 [cited 2012 Sep 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933019>
101. Snoussi M, Maazoun F, Frikha F, Kaddour N, Saidi N, Hriz H, et al. Myosites de Chevauchement (association myosite-connectivite) : une série de 26 cas. *Rev Médecine Interne.* 2011 Dec;32, Supplement 2:S410–S411.
102. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F, et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Apr;24(2):129–33.
103. Gaudin C, Fortenfant F, Adoue D, Beyne-Rauzy O. Autoanticorps anti-PM-Scl. Étude de prévalence et de signification. *Rev Médecine Interne.* 2006 Sep;27(9):665–70.
104. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol.* 2010 Feb 1;162(2):337–44.
105. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol.* 1996 Dec;23(12):2055–62.
106. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1992 Oct;22(2):127–38.
107. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus.* 2008 Aug;17(8):727–32.
108. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel J-L, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2012 Mar;91(2):95–102.

109. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain J Neurol.* 1989 Jun;112 (Pt 3):727–47.
110. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Semin Neurol.* 2012 Jul;32(3):237–45.
111. 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.* 2000 Nov 14;55(9):1385–7.
112. Salajegheh M, Pinkus JL, Nazareno R, Amato AA, Parker KC, Greenberg SA. Nature of “Tau” immunoreactivity in normal myonuclei and inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 2009 Oct;40(4):520–8.
113. Vánca A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatomyositis: Relevance for clinical classification: Retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine.* 2010 Mar;77(2):125–30.
114. Love LA, Weinberg CR, McConnaughey DR, Oddis CV, Medsger TA Jr, Reveille JD, et al. Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2499–504.
115. Marie I, Boyer O. Myosites induites par les statines. *Rev Médecine Interne.* 2013 Jun;34(6):333–6.
116. Koenig M, Fritzler M-J, Targoff I-N, Troyanov Y, Sénécal J-L. Hétérogénéité sérologique chez les patients avec myopathies inflammatoires auto-immunes : signification clinique, diagnostique et thérapeutique. *Rev Médecine Interne.* 2006 Dec;27, Supplement 3:S343–S344.
117. Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2010;49(5):361–9.
118. Émile C. Actualités sur les myopathies inflammatoires. *Option/Bio.* 2009 Mar;20(415):17.
119. Benveniste O. Classification, pathogénie et traitement des myosites dysimmunitaires. *Prat Neurol - FMC.* 2012 Apr;3(2):119–27.
120. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):739–45.
121. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1345–9.
122. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1990 Sep;33(9):1361–70.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

RESUME

Introduction - Une meilleure compréhension récente des mécanismes physiopathologiques et l'identification d'auto-anticorps spécifiques des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) ont permis le démembrement du classique diptyque polymyosite (PM) ou dermatomyosite (DM), laissant ainsi entrevoir toute la diversité des pathologies qu'elles recouvraient, avec à la clé une évolution clinique et une réponse thérapeutique potentiellement différentes. L'objectif principal de ce travail est de tenter de définir la place que doit occuper le DOT Myosite dans la stratégie de prescription des examens complémentaires et de prise en charge de patients suspects de MII.

Méthode - Cette étude rétrospective porte sur l'ensemble des prescriptions de DOT Myosite dans le laboratoire d'immunologie du CHU Dupuytren entre janvier 2010 et février 2013.

Résultats - Il y eut 314 prescriptions de dot concernant 274 patients. Quarante sont revenus positifs avec comme spécificités les fréquemment retrouvées : SRP (16), Jo1 (8), Pm-Scl (6) et PI12 (5). Les motifs ayant le plus souvent conduit à la réalisation du dot sont les myalgies et l'élévation des enzymes musculaires. Cependant, les symptômes les plus rentables sont l'atteinte pulmonaire interstitielle ($p = 0,0075$) et les manifestations cutanées typiques ($p = 0,0558$). Cinquante-neuf patients ont été diagnostiqués MII avec comme répartition dans les différents sous-groupes : 14 syndromes des antisynthétases, 13 syndromes de chevauchement, 11 PM pures, 8 DM pures, 6 myosites associées aux cancers, 5 myosites à SRP et 2 myosites à inclusions.

Conclusion - Le DOT myosite est un examen indispensable dans la prise en charge de patients suspects de MII, non seulement dans la phase diagnostique initiale mais également pendant le suivi. L'atteinte interstitielle pulmonaire pouvant être isolée pendant plusieurs années, le dot doit être facilement prescrit devant ce type de tableau clinique mais ne remplace pas l'électromyogramme et la biopsie musculaire.

Mots-clés : DOT myosite, myopathies inflammatoires idiopathiques, polymyosite, dermatomyosite, syndrome de chevauchement, syndrome des antisynthétases.

ABSTRACT

Introduction - A better knowledge of pathophysiological mechanisms and identification of specific antibodies in idiopathic inflammatory myopathies (IIM) led to the dismemberment of classical diptych polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM), thus suggesting the diversity of pathologies they covered, and a clinical evolution with different therapeutic response. The main objective of this work is to attempt to define the place that the DOT should have in prescribing additional tests and management of patients with suspected IIM.

Methods - This retrospective study included all DOT prescriptions in the immunology laboratory of Dupuytren University Hospital, between January 2010 and February 2013.

Results - There were 314 prescriptions on 274 patients. Forty were positive with frequently found : SRP (16), Jo1 (8), Pm-Scl (6) and PL12 (5). The reasons that most often lead to the realization of the dot are myalgia and elevated muscle enzymes. However, the most profitable symptoms are interstitial lung disease ($p = 0,0075$) and typical cutaneous manifestations ($p = 0.0558$). Fifty-nine patients were diagnosed IIM and the distribution in the different sub-groups were : 14 antisynthetase syndromes, 13 overlap syndromes, 11 pure PM, 8 pure DM, 6 myositis associated with cancers, 5 SRP myositis and 2 inclusions body myositis.

Conclusion - The DOT is essential in the management of patients with suspected IIM, not only in the initial diagnostic phase but also during follow-up . The interstitial lung disease can be isolated for several years and the dot must be easily prescribed to this type of clinical picture but does not replace electromyography and muscle biopsy.

Keywords : DOT myosite, idiopathic inflammatory myopathies, polymyositis, dermatomyositis, overlap syndrome, antisynthetase syndrome.