

# Thèse d'exercice

Année 2019

Thèse N° 3111

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 avril 2019

Par Laurie CASTELLO

Née le 25 avril 1988 à Lyon

**Étude des manifestations respiratoires des patients atteints de  
myopathie inflammatoire idiopathique à partir d'un dot myosite  
positif**

Thèse dirigée par Magali DUPUY GRASSET

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELLONI

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS

Mme le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN

M. le Professeur François VINCENT

Président du jury

Juge

Juge

Invité





Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 avril 2019

Par Laurie CASTELLO

Née le 25 avril 1988 à Lyon

**Étude des manifestations respiratoires des patients atteints de  
myopathie inflammatoire idiopathique à partir d'un dot myosite  
positif**

Thèse dirigée par Magali DUPUY GRASSET

Examineurs :

M. le Professeur Boris MELLONI

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS

Mme le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU-MARCHAN

M. le Professeur François VINCENT

Président du jury

Juge

Juge

Invité

## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

Le 1<sup>er</sup> septembre 2017

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MÉDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THÉRAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HÉMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHÉRAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Élisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GÉRIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MÉDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE

<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCÉROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MÉDECINE et SANTÉ au TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MÉDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HÉMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PÉDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HÉMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MÉDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PÉDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HÉPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MÉDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE de la SANTÉ et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MÉDECINE NUCLÉAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MÉDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MÉDECINE LÉGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE de la SANTÉ et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MÉDECINE PHYSIQUE et de RÉADAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE et MALADIES MÉTABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCÉROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE de la SANTÉ et PRÉVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THÉRAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITÉS À MI-TEMPS DES DISCIPLINES MÉDICALES**

**BRIE Joël** CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG Daniel** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BARRAUD Olivier** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU Sylvie** CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE Bernard** PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE Hélène** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
(Retraite au 31-07-2018)

**DURAND Karine** BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE Françoise** BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ Sébastien** BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JACQUES Jérémie** GASTRO-ENTÉROLOGIE ; HÉPATOLOGIE

**JESUS Pierre** NUTRITION

**LE GUYADER Alexandre** CHIRURGIE THORACIQUE et  
CARDIOVASCULAIRE

**LIA Anne-Sophie** BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

**MURAT Jean-Benjamin** PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**QUELVEN-BERTIN Isabelle** BIOPHYSIQUE et MÉDECINE NUCLÉAIRE

**RIZZO David** HÉMATOLOGIE

**TCHALLA Achille** GÉRIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

**TERRO Faraj** BIOLOGIE CELLULAIRE

**WOILLARD Jean-Baptiste** PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

**GAUTIER Sylvie** ANGLAIS

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

<b>BUCHON Daniel</b>	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
<b>DUMOITIER Nathalie</b>	(Responsable du département de Médecine Générale)

### **PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

<b>MENARD Dominique</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 12 janvier 2018)
<b>PREVOST Martine</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

<b>HOUDARD Gaëtan</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2016 au 31 août 2019)
<b>LAUCHET Nadège</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2020)
<b>PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule</b>	(du 1 <sup>er</sup> septembre 2015 au 31 août 2018)

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

<b>ADENIS Jean-Paul</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>ALDIGIER Jean-Claude</b>	du 01.09.2016 au 31.08.2018
<b>BONNAUD François</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DE LUMLEY WOODYEAR Lionel</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>DENIS François</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>GAINANT Alain</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MERLE Louis</b>	du 01.09.2017 au 31.08.2019
<b>MOULIES Dominique</b>	du 01.09.2015 au 31.08.2018
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	du 01.09.2014 au 31.08.2018
<b>VIROT Patrice</b>	du 01.09.2016 au 31.08.2018

## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2017

### **ASSISTANTS-HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BASTIEN</b> Frédéric	BIOPHYSIQUE et MÉDECINE NUCLÉAIRES
<b>BAUDRIER</b> Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>CHARISSOUX</b> Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>CHARPENTIER</b> Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
<b>GAUTHIER</b> François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>KONG</b> Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>LARRADET</b> Matthieu	BIOPHYSIQUE et MÉDECINE NUCLÉAIRE (Démission à compter du 1 <sup>er</sup> janvier 2018)
<b>LEGRAS</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 <sup>er</sup> novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
<b>MARQUET</b> Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGÉNÉTIQUE

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HÔPITAUX**

<b>AZAÏS</b> Julie	MÉDECINE INTERNE A
<b>BAUDONNET</b> Romain	OPHTALMOLOGIE
<b>BIDAUT-GARNIER</b> Mélanie	OPHTALMOLOGIE (à compter du 11 mai 2016)
<b>BLOSSIER</b> Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>BOSETTI</b> Anaïs	GÉRIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>BOUKEFFA</b> Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTÉTRIQUE
<b>BOUSQUET</b> Pauline	PÉDIATRIE (à compter du 09 janvier 2017)

<b>CHAMPIGNY</b> Marie-Alexandrine	PÉDIATRIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>COLOMBIÉ</b> Stéphanie	MÉDECINE INTERNE A (à compter du 02 mai 2017)
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MÉDECINE PHYSIQUE et de RÉADAPTATION
<b>CROSSE</b> Julien	PÉDIATRIE
<b>DANTHU</b> Clément	NÉPHROLOGIE
<b>DARNIS</b> Natacha	PÉDOPSYCHIATRIE
<b>DELUCHE</b> Élise	CANCÉROLOGIE
<b>DE POUILLY-LACHATRE</b> Anaïs	RHUMATOLOGIE (à compter du 02 mai 2017)
<b>DIDOT</b> Valérian	CARDIOLOGIE
<b>DUSSAULT-JARLAN</b> Lucile	CARDIOLOGIE
<b>EVARD</b> Bruno	REANIMATION
<b>FAURE</b> Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>FAYEMENDY</b> Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GORDIENCO</b> Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MÉDECINE VASCULAIRE
<b>GOUDELIN</b> Marine	REANIMATION
<b>HARDY</b> Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>KRETZSCHMAR</b> Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
<b>LACHATRE</b> Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MÉDICALES
<b>LACOSTE</b> Marie	MALADIES INFECTIEUSES
<b>GSCHWIND</b> Marion	MÉDECINE INTERNE B
<b>LAFON</b> Thomas	MÉDECINE d'URGENCE
<b>LAHMADI</b> Sanae	NEUROLOGIE



**CROS Jérôme**

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)

**LERAT Justine**

O.R.L. (du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

**MATHIEU Pierre-Alain**

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE et  
TRAUMATOLOGIQUE  
(du 1<sup>er</sup> mai 2016 au 31 octobre 2020)

## Remerciements

---

**A Monsieur le Professeur Boris MELLONI,**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et de m'avoir fait partager vos connaissances sur la pneumologie durant ces quatre années d'internat. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU MARCHAN**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Je vous remercie également pour l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon passage au laboratoire d'immunologie. Votre expérience, votre relecture et vos conseils m'ont beaucoup apporté dans cette thèse. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS,**

Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur François VINCENT,**

Merci d'avoir accepté d'être membre invité de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Magali DUPUY GRASSET**

Merci de m'avoir dirigée dans ce travail. Sans ton aide, ta disponibilité et tes conseils avisés, ce travail n'aurait pu voir le jour. Cela a été un vrai plaisir de travailler avec toi. Sois assurée de ma reconnaissance et de ma fidèle amitié.

**A Monsieur Dalmay** dont la disponibilité malgré mes demandes éparpillées, m'a été d'un profond soutien pour mes analyses statistiques.

## Dédicaces

---

A mon mari, Tony, je te dédie ce travail. Ton amour, ta présence à mes côtés, tes encouragements et ta réassurance au quotidien durant toutes ces années m'ont été d'un grand soutien. Tout ceci n'aurait pas été réalisable sans toi. Je t'aime.

A mon fils, Tino, dont le sourire, la joie de vivre et le dynamisme embellissent mes journées. Tu vas être un super grand frère !

Au petit bébé que je porte, qui va bientôt pointer le bout de son nez et qui me rappelle ce qui est vraiment essentiel.

A ma famille, que j'aime :

- A mes parents, qui m'ont servi de modèle et dont le soutien et l'amour inconditionnel m'ont permis d'aller au bout de mes objectifs professionnels. Merci également pour les heures passées à corriger mes fautes d'orthographe, pour vos conseils et votre relecture dans ce travail.
- A mon frère, Romain, dont le courage et la droiture m'ont servi d'exemple. A Alix, amie d'enfance et maintenant belle-sœur, qui nous a apporté ce petit Marcel, mon filleul, qui vit trop loin de moi.
- A ma sœur, Maryline, dont les conseils pour la mise en page et la présentation de ce travail mais aussi les fous rires occasionnés, m'ont été d'une précieuse aide. Théo prend bien soin d'elle dans votre lointaine contrée du Canada.
- A ma petite sœur Fanny, dont l'utopie et l'amour des voyages me font rêver.
- A ma regrettée Mamie et mes grands-parents qui ont embelli mon enfance de doux souvenirs.

A mes amies, Alex, Ariane, Laura et Margot, qui m'accompagnent depuis toutes ces années et qui me permettent de me déconnecter de la médecine durant ces petites escapades au pays basque, notamment durant les fêtes de Bayonne... !!! En espérant que celles-ci soient plus nombreuses à l'avenir.

A mon parrain et ma marraine qui veillent sur moi depuis mon enfance et qui continuent de m'épauler même à l'âge adulte.

A ma belle-famille, Françoise et Tony, que j'apprécie énormément. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre générosité.

A Erwan, Sam, Ariane, Anaïs, Guillaume, Henri, Charles et Bertrand, qui m'ont permis une intégration en douceur dans le Limousin.

A Yohan, dont les connaissances en informatique et en Excel m'ont été d'une précieuse aide. Merci également pour ta compagnie et ta bonne humeur durant le semestre d'immunologie.

A toute l'équipe du Cluzeau et des EFR et mes co-internes avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

## Table des matières

---

Liste des abréviations.....	21
I. Introduction .....	24
II. Généralités.....	26
II.1. Anatomie respiratoire .....	26
II.1.1. Les voies aériennes supérieures .....	26
II.1.1.1. Les fosses nasales.....	26
II.1.1.2. Le pharynx .....	26
II.1.1.3. Le larynx .....	27
II.1.2. Les voies aériennes inférieures .....	27
II.1.2.1. La trachée.....	27
II.1.2.2. Les bronches .....	28
II.1.3. Les poumons.....	29
II.1.3.1. Description générale .....	29
II.1.3.2. Les unités fonctionnelles du poumon : les lobules.....	30
II.1.3.3. Vascularisation pulmonaire .....	31
II.1.3.3.1. Le système circulatoire pulmonaire.....	31
II.1.3.3.2. Le système circulatoire fonctionnel .....	31
II.1.4. Les plèvres .....	31
II.1.5. Les muscles respiratoires .....	31
II.1.5.1. Les muscles inspiratoires .....	31
II.1.5.2. Les muscles expiratoires.....	32
II.2. Physiologie respiratoire .....	32
II.2.1. La ventilation .....	32
II.2.2. La phase alvéolaire .....	33
II.2.3. La phase sanguine .....	33
II.2.4. La phase tissulaire.....	34
II.2.5. Régulation de la ventilation.....	34
II.3. Immunopathologie des myopathies inflammatoires idiopathiques .....	35
II.3.1. L'immunité innée .....	35
II.3.2. L'immunité adaptative.....	36
III. Classification des myopathies inflammatoires idiopathiques.....	39
III.1. Classification de Peter et Bohan (1975) .....	39
III.2. Classification de Tanimato .....	39
III.3. Classification de l'ENMC .....	40
III.4. Classification de Troyanov .....	40
IV. Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques.....	42
IV.1. Épidémiologie.....	42
IV.2. Manifestations cliniques communes .....	42
IV.2.1. L'atteinte musculaire .....	42
IV.2.2. L'atteinte pulmonaire.....	43
IV.2.2.1. Les pneumopathies d'inhalation.....	43
IV.2.2.2. Les atteintes des muscles respiratoires .....	43
IV.2.2.3. Les pneumopathies interstitielles diffuses .....	43
IV.2.2.4. Hypertension pulmonaire.....	44
IV.2.3. L'atteinte cardiaque.....	44

IV.2.4. Les autres manifestations cliniques communes .....	45
IV.3. Examens complémentaires.....	45
IV.3.1. Le bilan biologique .....	45
IV.3.1.1. Les enzymes musculaires.....	45
IV.3.1.1.1. La créatine phosphokinase.....	45
IV.3.1.1.2. L'aldolase.....	46
IV.3.1.2. Les transaminases.....	46
IV.3.1.3. La lactate déshydrogénase.....	46
IV.3.1.4. Les anticorps .....	46
IV.3.1.4.1. Généralités.....	46
IV.3.1.4.2. Méthodes de détection .....	47
IV.3.1.4.2.1. Immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2.....	47
IV.3.1.4.2.2. Dot myosite.....	47
IV.3.1.5. Les autres points communs biologiques .....	48
IV.3.2. L'électromyogramme.....	48
IV.3.3. La biopsie musculaire .....	49
IV.3.4. Les autres examens pouvant aider au diagnostic.....	49
IV.3.4.1. L'imagerie par résonance magnétique musculaire .....	49
IV.3.4.2. La biopsie cutanée.....	49
IV.4. Bilan d'extension.....	49
IV.4.1. Atteinte pulmonaire .....	49
IV.4.1.1. Radiographie thoracique.....	49
IV.4.1.2. La tomodensitométrie thoracique.....	50
IV.4.1.3. Étude des muscles respiratoires .....	52
IV.4.1.3.1. Pi max.....	52
IV.4.1.3.2. Sniff test.....	52
IV.4.1.4. Épreuves fonctionnelles respiratoires .....	53
IV.4.1.4.1. Étude des volumes et des débits.....	53
IV.4.1.4.2. Étude des échanges gazeux .....	54
IV.4.1.4.2.1. Mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone .....	54
IV.4.1.4.2.2. Gazométrie artérielle .....	55
IV.4.1.5. Test de marche de 6 minutes.....	56
IV.4.1.6. Échographie cardiaque.....	56
IV.4.1.7. Cathétérisme cardiaque droit.....	56
IV.4.2. Atteinte cardiaque .....	57
IV.4.3. Bilan néoplasique.....	58
IV.5. Thérapeutiques.....	58
IV.5.1. La corticothérapie.....	58
IV.5.2. Les épargneurs cortisoniques .....	58
IV.5.2.1. Les immunosuppresseurs.....	58
IV.5.2.2. Les immunoglobulines intraveineuses .....	59
IV.5.2.3. Autres thérapeutiques.....	59
IV.5.3. Les mesures associées.....	59
IV.6. Pronostic .....	60
V. Caractéristiques propres aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques .....	61
V.1. La polymyosite pure .....	61
V.1.1. Clinique.....	61
V.1.2. Histologie .....	61

V.2. La dermatomyosite .....	62
V.2.1. Clinique .....	62
V.2.2. Histologie .....	63
V.2.3. Anticorps spécifiques des dermatomyosites .....	64
V.2.3.1. Anti-Mi2 .....	64
V.2.3.2. Anti-p155/140 (TIF1-γ) .....	64
V.2.3.3. Anti-CADM-140 (MDA5) .....	65
V.2.3.4. Anti-MJ (NXP2) .....	65
V.2.3.5. Anti-SAE .....	65
V.3. Le syndrome des anti-synthétases .....	65
V.3.1. Clinique .....	65
V.3.2. Histologie .....	66
V.3.3. Auto-anticorps du syndrome des anti-synthétases .....	66
V.3.3.1. Sous-groupe Jo1 .....	66
V.3.3.2. Sous-groupe PI7 .....	67
V.3.3.3. Sous-groupe PI12 .....	67
V.3.3.4. Sous-groupes EJ .....	67
V.4. Les myopathies nécrosantes à médiation immune à SRP et HMG-CoA-Reductase .....	67
V.4.1. Auto-anticorps spécifiques des myopathies nécrosantes à médiation immune .....	67
V.4.1.1. Anti-SRP .....	67
V.4.1.2. Anti-p200/100 HMG-CoA réductase .....	68
V.5. Les myosites de chevauchement hors syndrome des anti-synthétases et myosite nécrosante à médiation immune .....	68
V.5.1. Immunologie spécifique .....	69
V.5.1.1. Anti-Pm-Scl .....	69
V.5.1.2. Anti-Ribonucleoproteine (anti-RNP) .....	69
V.5.1.3. Anti-Ku .....	69
V.6. Les myosites associées aux cancers .....	69
V.7. La myosite à inclusions .....	70
V.7.1. Clinique .....	70
V.7.2. Histologie .....	70
V.7.3. Anticorps spécifiques .....	70
V.7.4. Critères de Griggs .....	71
VI. Objectifs .....	72
VII. Méthodes .....	73
VII.1. Méthode générale .....	73
VII.2. Méthode statistique .....	73
VIII. Résultats .....	75
VIII.1. Statistiques descriptives .....	75
VIII.1.1. Données générales de l'étude .....	75
VIII.1.1.1. Populations étudiées .....	75
VIII.1.1.2. Motifs de prescription du dot myosite .....	75
VIII.1.1.3. Services demandeurs du dot myosite .....	75
VIII.1.1.4. Diagnostic porté au cours de l'étude .....	76
VIII.1.1.5. Spécificité du dot .....	77
VIII.1.2. Études du sous-groupe diagnostiqué comme myopathies inflammatoires idiopathiques .....	78

VIII.1.2.1. Caractéristiques générales .....	78
VIII.1.2.2. Syndrome des anti-synthétases .....	79
VIII.1.2.3. Myosites de chevauchement.....	80
VIII.1.2.3.1. Spécificité anti-Pm-Scl .....	80
VIII.1.2.3.2. Spécificité anti-Ku.....	80
VIII.1.2.4. Myopathies nécrosantes à médiation immune .....	80
VIII.1.2.5. Dermatomyosite.....	81
VIII.1.2.6. Myosites associées aux cancers.....	81
VIII.1.2.7. Comparaison des différents sous-groupes.....	81
VIII.2. Statistiques analytiques .....	83
VIII.2.1. Motif de prescription du dot myosite .....	83
VIII.2.2. Signes cliniques respiratoires au cours de myopathies inflammatoires idiopathiques .....	83
VIII.2.3. Bilan d'extension des atteintes pulmonaires.....	83
VIII.2.3.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires .....	83
VIII.2.3.2. Étude des muscles respiratoires .....	84
VIII.2.3.3. Test de marche de 6 minutes.....	84
VIII.2.3.3.1. Désaturation d'effort .....	84
VIII.2.3.3.2. Diminution de la distance de marche.....	84
VIII.2.3.4. Scanner thoracique.....	84
VIII.2.3.4.1. Fibrose pulmonaire.....	84
VIII.2.3.4.2. Pneumopathie interstitielle non spécifique.....	85
VIII.2.3.5. Echographie transthoracique .....	85
VIII.2.4. Thérapeutiques .....	85
VIII.2.5. Caractéristiques des différents sous-groupes.....	86
VIII.2.5.1. Syndrome des anti-synthétases.....	86
VIII.2.5.1. Myosites de chevauchement.....	87
VIII.2.5.1. Myopathies nécrosantes à médiation immune .....	87
VIII.2.5.2. Dermatomyosites.....	88
VIII.2.5.3. Myopathies associées au cancer .....	88
IX. Discussion .....	89
IX.1. Caractéristiques épidémiologiques .....	89
IX.2. Motif de prescription du dot myosite .....	89
IX.3. Spécificité du Dot myosite .....	89
IX.4. Diagnostics différentiels.....	91
IX.5. Signes cliniques respiratoires au cours de myopathies inflammatoires idiopathiques .....	91
IX.6. Bilan d'extension des atteintes pulmonaires .....	92
IX.6.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires.....	92
IX.6.2. Analyse des muscles respiratoires .....	92
IX.6.3. Test de marche de 6 minutes.....	92
IX.6.4. Scanner thoracique .....	93
IX.6.5. Échographie transthoracique .....	93
IX.7. Thérapeutiques.....	93
IX.8. Pronostic .....	94
IX.9. Limites de l'étude.....	94
IX.9.1. Concernant l'étude des anticorps .....	94
IX.9.2. Concernant l'étude des manifestations respiratoires .....	95

X. Conclusion .....	96
Références bibliographiques .....	98
Serment d'Hippocrate.....	109

## Table des illustrations

Figure 1: Anatomie des voies aériennes supérieures [6] .....	26
Figure 2: Structure du larynx (coupe sagittale) [7] .....	27
Figure 3: Arbre bronchique de face [8] .....	28
Figure 4: Segmentation pulmonaire de face [8] .....	29
Figure 5: Lobule pulmonaire et ses vaisseaux [8] .....	30
Figure 6: Vascularisations systémique et pulmonaire [9] .....	31
Figure 7: Échanges gazeux alvéolo-capillaires [10] .....	33
Figure 8: Échanges gazeux tissulaires [10] .....	34
Figure 9: Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII [19].....	36
Figure 10: Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII [19].....	38
Figure 11: Dot myosite .....	48
Figure 12: Aspect de PID à la radiographie thoracique [54].....	50
Figure 13: Aspect de PINS avec verre dépoli, réticulations et bronchectasies par traction en TDM thoracique [54].....	51
Figure 14: Aspect typique de PIC avec présence de réticulations bi basales et sous pleurales et de rayons de miel bilatéral en particulier à gauche en TDM thoracique [54]. .....	51
Figure 15: Pression inspiratoire statique maximale [57].....	52
Figure 16: Sniff test : pression inspiratoire lors du renflement maximal [57].....	53
Figure 17: Tracé spirométrique [58].....	54
Figure 18: Recul de la sonde de l'artère pulmonaire gauche [61] .....	57
Figure 19: Aspect histologique d'une PM [94].....	61
Figure 20: Erythémie liliacé des paupières [92] .....	62
Figure 21: Papules de Gottron sur les faces d'extension des articulations de doigts [97] .....	63
Figure 22: Signe de la «manucure» [98].....	63
Figure 23: Aspect histologique d'une DM[94].....	64
Figure 24: Mains de mécaniciens [92] .....	66
Figure 25: Répartition des différents diagnostics à l'issu du dot myosite.....	77
Figure 26: Répartition des différents sous-groupes de MII.....	78

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Classification de Peter et Bohan .....	39
Tableau 2: Classification de Tanimoto [20] .....	39
Tableau 3: Critères de définition des myosites de chevauchement selon Troyanov .....	40
Tableau 4: Classification des MII selon Troyanov .....	41
Tableau 5: Critères diagnostiques adaptés et modifiés selon Griggs [151]. .....	71
Tableau 6: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des atteintes respiratoires des différents sous-groupes.....	82
Tableau 7: Manifestations cliniques et paracliniques des patients avec et sans MII .....	85
Tableau 8: Comparaison de nos spécificités avec la littérature.....	90

## 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  
**BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive  
**CA 125** : antigène tumoral 125  
**CA 19-9** : antigène tumoral 19-9  
**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité  
**CMV** : cytomégalovirus  
**CPK** : créatine phosphokinase  
**CPT** : capacité pulmonaire totale  
**CRF** : capacité résiduelle fonctionnelle  
**CRP** : C reactive protein  
**CTLA4** : cytotoxique-T-lymphocyte- antigen 4 protein  
**CV** : capacité vitale  
**DAD** : dommage alvéolaire  
**DAMPs** : damage associated molecular patterns  
**DLCO** : capacité de diffusion du monoxyde de carbone  
**DM** : dermatomyosite  
**ECG** : électrocardiogramme  
**EFR** : épreuves fonctionnelles respiratoires  
**EMG** : électromyogramme  
**ENMC** : european neuromuscular center  
**Hep-2** : human epithelial cell line type 2  
**HLA** : human leukocyte antigen  
**HTP** : hypertension pulmonaire  
**IFN** : interferon  
**Ig** : immunoglobuline  
**IgIV** : immunoglobulines intraveineuses  
**IIF** : immunofluorescence indirecte

**IL** : interleukine  
**IP** : inter-phalangienne  
**IRM** : imagerie par résonance magnétique  
**LBA** : lavage bronchiolo-alvéolaire  
**LDH** : lactate déshydrogénase  
**LED** : lupus érythémateux disséminé  
**LT** : lymphocytes T  
**LTreg** : lymphocyte T régulateur  
**MAI** : maladie auto-immune  
**MCP** : métacarpo-phalangienne  
**MII** : myosite inflammatoire idiopathique  
**MNMI** : myopathie nécrosante à médiation immune  
**NK** : natural killer  
**P** : pression  
**PaCO<sub>2</sub>** : pression artérielle en CO<sub>2</sub>  
**PaO<sub>2</sub>** : pression artérielle en oxygène  
**PAPm** : pression artérielle pulmonaire moyenne  
**PAPO** : pression artérielle pulmonaire occluse  
**PAPs** : pression artérielle pulmonaire systolique  
**PIC** : pneumopathie interstitielle commune  
**PID** : pneumopathie interstitielle diffuse  
**Pi max** : pression inspiratoire maximale  
**PINS** : pneumopathie interstitielle non spécifique  
**PM** : polymyosite  
**POC** : pneumopathie organisée cryptogénique  
**POD** : pression auriculaire droite  
**PSA** : antigène spécifique de prostate  
**SAPL** : anti-phospholipides  
**SAS** : syndrome des anti-synthétases  
**SDRA** : syndrome de détresse respiratoire aigu  
**STIR** : short time inversion recovery  
**TDM** : tomodensitométrie  
**TGF** : transforming growth factor  
**TLRs** : toll-like receptors

**TM6** : test de marche de 6 minutes  
**TNF- $\alpha$**  : tumor necrosis factor  
**TVO** : trouble ventilatoire obstructif  
**TVR** : trouble ventilatoire restrictif  
**V** : volume  
**VEMS** : volume expiré maximal pendant la première seconde  
**VmaxIT** : vitesse maximale d'insuffisance tricuspide  
**VNI** : ventilation non invasive  
**VR** : volume résiduel  
**VRE** : volume de réserve expiratoire  
**VRI** : volume de réserve inspiratoire  
**Vt** : volume courant

## I. Introduction

---

Du grec « myo » signifiant le muscle et « patho » la souffrance, les myopathies forment un groupe d'affections très hétérogènes, dont l'âge de début, le mode de transmission, la localisation de la faiblesse musculaire et l'évolution varient d'une pathologie à l'autre.

Il faudra d'ailleurs attendre de nombreuses années pour commencer à percer leurs mécanismes physiopathologiques. Aujourd'hui plusieurs dizaines de maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques, histopathologiques et immunologiques.

On retrouve ainsi :

- La dystrophie musculaire, caractérisée par une altération des fibres musculaires. Elle peut être progressive (dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne par exemple), congénitale (dystrophie musculaire de type Fukuyama), ou myotonique (dystrophie myotonique de Steinert)
- Les myotonies musculaires consécutives à une anomalie de l'excitabilité membranaire (syndromes myotoniques, paralysies périodiques)
- Les myasthénies, congénitales ou acquises (syndrome de Lambert Eaton), dues à une perturbation de la transmission neuromusculaire
- Les myopathies dites métaboliques, secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses comme la maladie de Pompe), du métabolisme des graisses (lipidoses) ou de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales)
- Les myopathies dites congénitales où le développement de la fibre musculaire au cours de la période fœtale est perturbé, conduisant à des anomalies de la structure interne des fibres (myopathie congénitale centronucléaire, myotubulaire...)
- Les myopathies inflammatoires acquises, d'origine infectieuse (Virus de l'Immunodéficience Humaine, toxoplasmose...), toxique (alcool, cocaïne...), iatrogènes (statines, D-pénicillamine, corticoïdes...), ou encore endocriniennes (dysthyroïdie, maladie de Cushing...)
- Les myopathies inflammatoires primitives ou myopathies inflammatoires idiopathiques (MII), caractérisées par une inflammation des muscles striés [1–5] résultant d'une activation anormale et/ou excessive du système immunitaire.

Seules ces dernières seront étudiées dans ce travail. Selon leurs aspects cliniques et immunohistochimique, on distingue : les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM), les myosites à inclusions (MI), les myosites nécrosantes à médiation immune (MNMI) et pour certains auteurs, les myosites de chevauchement.

Les MII sont le plus souvent associées à la présence d'auto-anticorps spécifiques et 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), sur un terrain génétique prédisposé.

Les complications respiratoires sont les plus fréquentes des atteintes extra-musculaires touchant plus de 40 % des patients et responsables d'une importante morbi-mortalité. Elles comportent les pneumopathies d'inhalation, les atteintes des muscles respiratoires, les pneumopathies interstitielles diffuses et plus rarement, l'hypertension pulmonaire.

Après un bref rappel sur les généralités anatomiques et physiologiques respiratoires et sur l'immunopathologie des MII, nous verrons dans une première partie, la classification de ces pathologies musculaires inflammatoires. Nous étudierons ensuite leurs caractéristiques communes puis leurs spécificités propres.

Dans une seconde partie, nous analyserons, en fonction des résultats du dot myosite, les manifestations respiratoires d'une cohorte de patients souffrant de MII et comparerons les résultats obtenus à la littérature.

## II. Généralités

### II.1. Anatomie respiratoire

#### II.1.1. Les voies aériennes supérieures

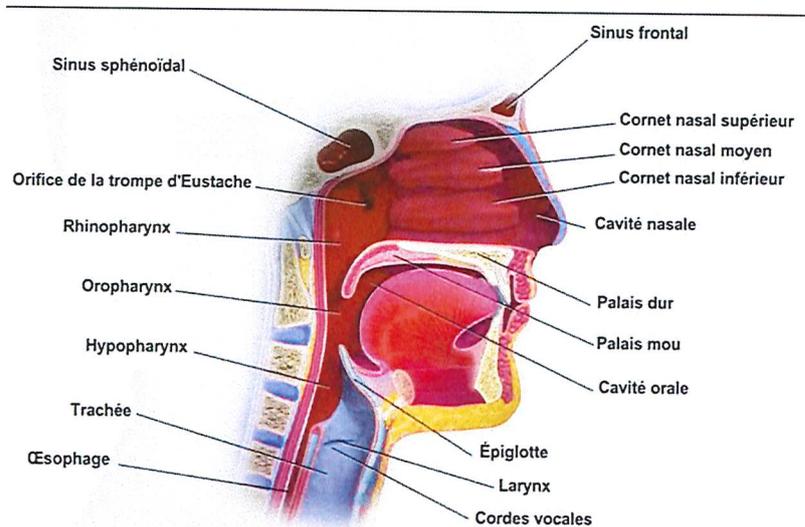


Figure 1: Anatomie des voies aériennes supérieures [6]

##### II.1.1.1. Les fosses nasales

Elles sont creusées dans le massif facial et sont limitées :

- En dedans, par une cloison médiane osseuse et cartilagineuse qui s'appelle le vomer et l'ethmoïde
- En dehors, par le maxillaire supérieur et l'ethmoïde sur laquelle sont implantées des lamelles osseuses très fines : les cornets supérieurs, les cornets moyens et les cornets inférieurs.
- En haut, par le sinus sphénoïdal et ethmoïdal
- En bas, par la voûte du palais qui les sépare de la cavité buccale.

Les fosses nasales débouchent dans le pharynx par des orifices appelés " choanes."

##### II.1.1.2. Le pharynx

Il est composé de trois niveaux :

- Supérieur ou rhino-pharynx au niveau duquel s'ouvrent les choanes et la trompe d'eustache
- Moyen ou oro-pharynx au niveau duquel s'ouvre la cavité buccale
- Inférieur ou hypo-pharynx, qui communique avec l'œsophage et le niveau supérieur du larynx.

Il s'agit donc d'un carrefour aéro-digestif qui fait communiquer les fosses nasales avec le larynx, la bouche et l'œsophage. Au niveau de ces deux voies, il y a au cours de la déglutition,

fermeture des voies aériennes pour éviter les fausses routes, par un recul de la langue, une élévation de la luette, un abaissement de l'épiglotte et une ascension du larynx.

### II.1.1.3. Le larynx

Il fait suite au pharynx et devance la trachée. Il est constitué de cartilages (thyroïde, cricoïde, aryténoïde et épiglotte) et de l'os hyoïde. Les cordes vocales sont insérées sur la partie supérieure du cartilage aryténoïde. Ces différents éléments sont reliés entre eux par des ligaments et des muscles et vont participer à la phonation, la déglutition et la respiration.

Le larynx est composé de trois parties : un niveau supérieur (sus-glottique), un niveau moyen (glottique) et un niveau inférieur (sous-glottique).

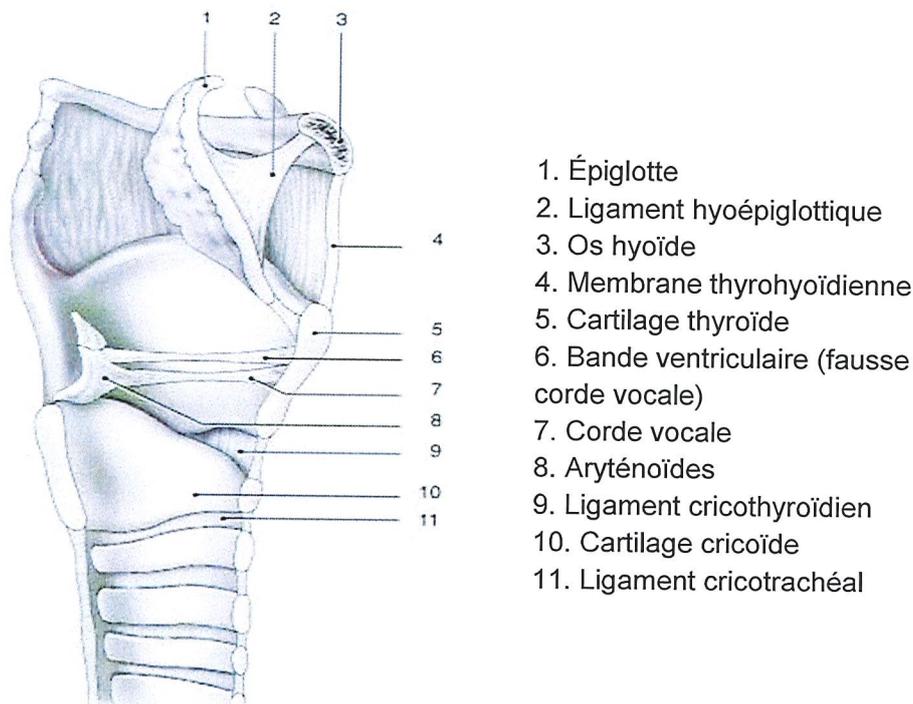


Figure 2: Structure du larynx (coupe sagittale) [7]

## II.1.2. Les voies aériennes inférieures

### II.1.2.1. La trachée

C'est un conduit d'environ 12 cm de long et de 2,5 cm de diamètre, constitué de 15 à 20 anneaux cartilagineux empilés les uns sur les autres, en forme de fer à cheval dont la partie ouverte vers l'œsophage est limitée par le muscle trachéal.

Elle prend son origine dans la région cervicale puis descend dans le thorax verticalement où elle va donner naissance à deux bronches souches, droite et gauche, à l'angle sternal, en arrière de l'œsophage.

## II.1.2.2. Les bronches

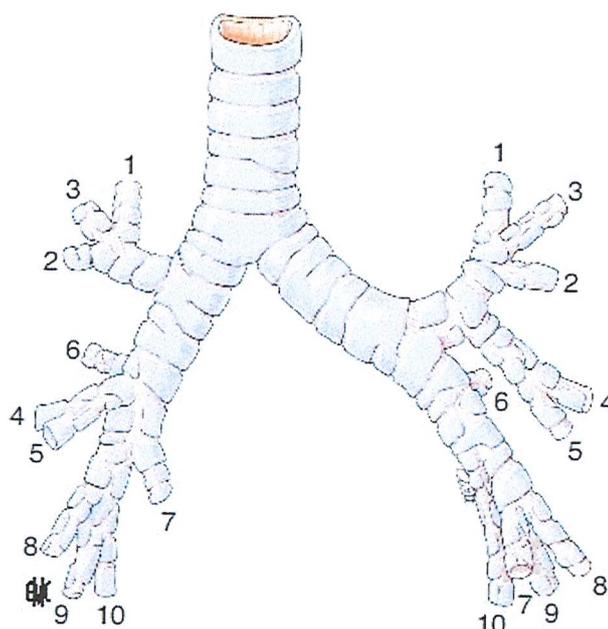


Figure 3: Arbre bronchique de face [8]

À l'angle sternal, la trachée se divise en deux bronches souches, droite et gauche. La bronche souche droite est plus verticale, plus courte et plus large que la bronche souche gauche.

Les bronches souches sont médiastinales et pénètrent chacune dans un poumon au niveau du hile pulmonaire accompagnées d'une artère et de deux veines pulmonaires. Cet ensemble s'appelle le pédicule pulmonaire.

Elles vont se diviser en bronches lobaires, puis en bronches segmentaires qui vont-elles-mêmes se ramifier en bronches lobulaires puis bronchioles terminales.

À droite, la bronche lobaire donne :

- La bronche lobaire supérieure qui se divise en bronche apicale (1), ventrale (2) et dorsale (3)
- La bronche lobaire moyenne se divise en bronche latérale (4) et médiale (5)
- La bronche lobaire inférieure se divise en bronche apicale (6), paracardiaque (7), ventro-basale (8), latéro-basale (9) et dorso-basale (10).

À gauche, la bronche lobaire donne :

- La bronche lobaire supérieure qui se divise en :
  - Bronche culminale donnant la bronche apicale (1), ventrale (2) et dorsale (3)
  - Bronche linguale donnant la bronche crâniale (4) et caudale (5)
- La bronche lobaire inférieure se divise en bronche apicale (6), paracardiaque (7), ventro-basale (8), latéro-basale (9) et dorso-basale (10).

L'ensemble des structures précédemment décrites, à savoir les voies aériennes supérieures et les bronches, constituent la zone de conduction de l'air inspiré et expiré, mais ne participent pas aux échanges respiratoires : le volume de gaz contenu dans cette zone représente l'espace mort anatomique.

## II.1.3. Les poumons

### II.1.3.1. Description générale

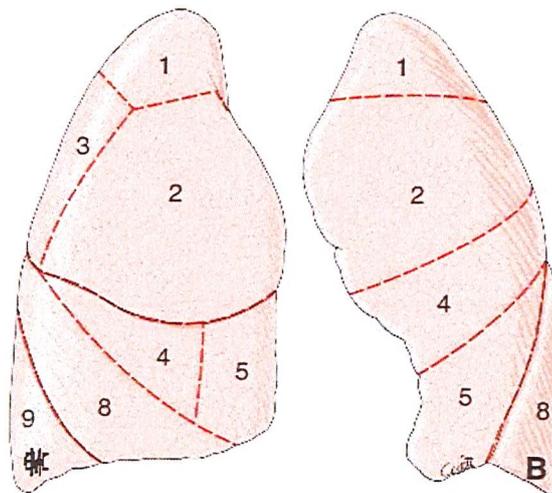


Figure 4: Segmentation pulmonaire de face [8]

Les poumons sont des organes spongieux de teint gris rosé ayant une forme pyramidale. Ils sont situés dans la cage thoracique et reposent sur le diaphragme.

Le poumon droit présente trois lobes, supérieur, moyen et inférieur, séparés par deux sillons appelés scissures. Le poumon gauche ne présente que deux lobes, supérieur et inférieur, séparés par une scissure.

Chaque lobe pulmonaire se divise en segment correspondant à la ramification d'une bronche segmentaire (Figure 4) :

- À droite :
  - Le lobe supérieur se divise en segments apical (1), ventral (2) et dorsal (3)
  - Le lobe moyen se divise en segments latéral (4) et médial (5)
  - Le lobe inférieur se divise en segments apical (Fowler) (6), paracardiaque (7), ventro-basal (8), latéro-basal (9) et dorso-basal (10).
- À gauche :
  - Le lobe supérieur est divisé en deux segments :
    - Le culmen est divisé en segments apical (1), ventral (2) et dorsal (3)
    - La lingula est divisée en segments crânial (4) et caudal (5)
  - Le lobe inférieur est divisé en segments apical (Fowler) (6), paracardiaque (7), ventro-basal (8), latéro-basal (9) et dorso-basal (10).

### II.1.3.2. Les unités fonctionnelles du poumon : les lobules

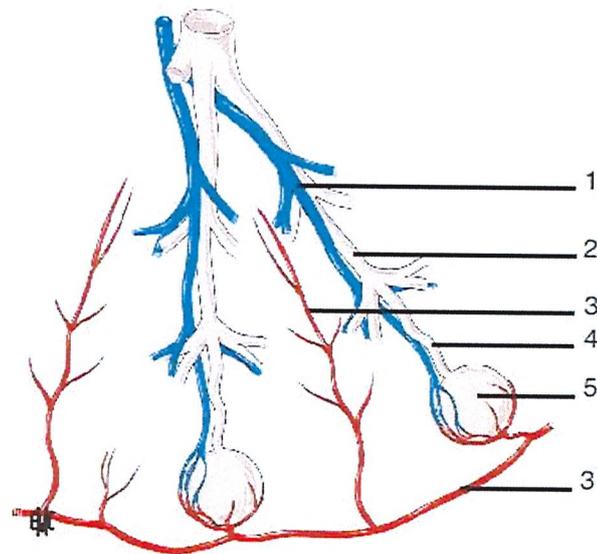


Figure 5: : Lobule pulmonaire et ses vaisseaux [8]

Les lobules pulmonaires correspondent à l'unité fonctionnelle respiratoire du poumon. De forme polyédrique, à sommet hilare et à base pleurale, chaque lobule pulmonaire est centré sur une bronchiole terminale (2) accompagnée de son artère centro-lobulaire (1). Les bronchioles terminales se divisent en bronchioles respiratoires puis en canal alvéolaire (4) qui débouche sur une alvéole (5). Ces dernières sont le lieu où s'effectuent les échanges gazeux entre l'air et le sang. Les alvéoles sont recouvertes à l'intérieur par un film très fin appelé surfactant qui évite le collapsus lors de l'expiration et facilite les échanges gazeux. Elles sont enveloppées à l'extérieur par des capillaires artérioveineux qui vont donner ensuite les veines péri-lobulaires (3).

Les lobules sont séparés par des septa inter-lobulaires, tissu conjonctif de soutien riche en fibres élastiques aussi appelé tissu interstitiel, où cheminent les retours veineux et lymphatique.

### II.1.3.3. Vascolarisation pulmonaire

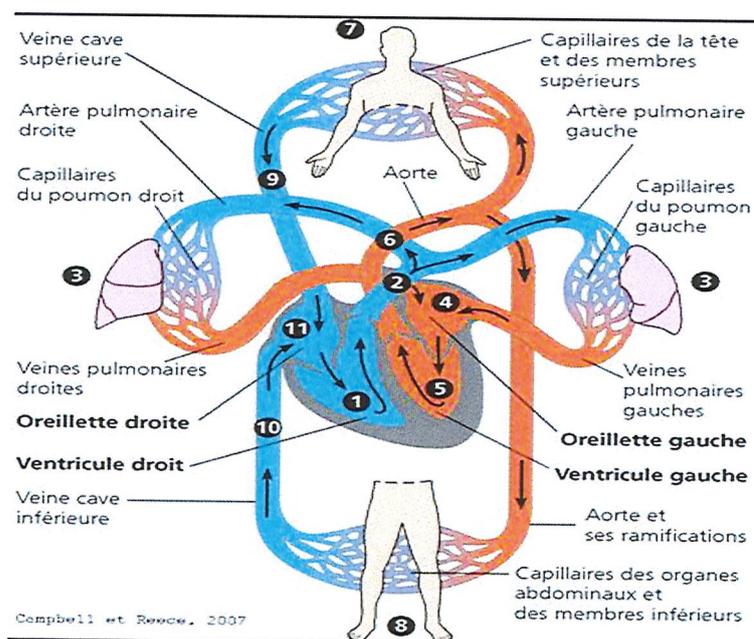


Figure 6: Vasculaires systémiques et pulmonaires [9]

#### II.1.3.3.1. Le système circulatoire pulmonaire

Il va permettre l'oxygénation des poumons. Il est assuré par les artères bronchiques qui naissent de l'aorte puis suivent le trajet des bronches jusqu'aux bronchioles terminales où elles donnent naissance aux capillaires bronchiques puis aux veines bronchiques qui suivent le trajet bronchique à l'inverse jusqu'aux veines azygos, pour enfin se jeter dans une veine cave supérieure.

#### II.1.3.3.2. Le système circulatoire fonctionnel

Il va permettre l'oxygénation de tout l'organisme. Il est assuré par les artères pulmonaires qui contiennent donc du sang non oxygéné. Ces artères pénètrent dans les poumons au niveau du hile, se ramifient progressivement en artères centro-lobulaires puis en capillaires pulmonaires au niveau de la partie externe des alvéoles où elles vont ensuite déboucher sur les veinules pulmonaires qui vont ramener le sang oxygéné jusqu'au cœur gauche par les veines pulmonaires.

#### II.1.4. Les plèvres

Ce sont des séreuses qui enveloppent chaque poumon. Elles sont constituées de deux feuillets : un feuillet viscéral qui recouvre la surface externe du poumon et un feuillet pariétal qui tapisse la paroi interne de la cage thoracique. Entre les deux feuillets se trouve la cavité pleurale, tapissée d'un mince film liquidien qui va permettre le glissement des deux feuillets lors des mouvements respiratoires.

#### II.1.5. Les muscles respiratoires

##### II.1.5.1. Les muscles inspiratoires

L'inspiration est un phénomène actif qui fait intervenir essentiellement deux muscles :

- Le diaphragme est le muscle inspiratoire principal (il représente 60% de la capacité inspiratoire). Il s'agit d'un muscle plat, en forme de coupole, constitué de 3 faisceaux (un costal, un vertébral et un sternal), tendu entre le thorax et l'abdomen
- Les muscles intercostaux externes se contractent en même temps que le diaphragme lors de l'inspiration et vont permettre le rapprochement des espaces intercostaux.

L'inspiration forcée fait intervenir trois autres muscles :

- Les muscles sterno-cléido-mastoïdiens droit et gauche, tendus de l'occiput au sternum et à la clavicule, soulèvent le sternum à l'inspiration
- Les muscles scalènes droit et gauche, tendus des vertèbres cervicales aux deux premières côtes dont ils assurent l'élévation
- Les petits pectoraux droit et gauche prennent leur origine sur les premières côtes et se terminent sur l'apophyse coracoïde de l'ulna.

La contraction de ces différents muscles lors de l'inspiration va entraîner une augmentation de la dimension de la cage thoracique dans toutes les directions et donc une augmentation du volume pulmonaire.

### **II.1.5.2. Les muscles expiratoires**

L'expiration est un phénomène passif, par relaxation des muscles inspiratoires et retour spontané au volume initial de la cage thoracique grâce à la rétraction des tissus pulmonaires (compliance).

Toutefois, l'expiration forcée est un phénomène actif, faisant intervenir les muscles expiratoires, notamment les muscles de l'abdomen et les muscles intercostaux internes. Leur contraction a pour effet de pousser le diaphragme vers le haut, d'abaisser les côtes et donc de diminuer le volume de la cage thoracique.

## **II.2. Physiologie respiratoire**

### **II.2.1. La ventilation**

Il s'agit d'un phénomène périodique qui consiste en une succession de mouvements d'inspiration au cours desquels un volume d'air riche en oxygène (O<sub>2</sub>) est inspiré et de phénomènes d'expiration au cours desquels un volume d'air riche en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) est rejeté.

Les courants gazeux s'établissent toujours d'une zone de haute pression vers une zone de basse pression. Toute variation de volume (V) entraîne une variation de pression (P) selon la formule  $P \times V = \text{constante}$ . Le volume d'un gaz est donc inversement proportionnel à la pression qu'il subit.

L'inspiration est un phénomène actif au cours duquel le volume thoracique augmente grâce à la contraction des muscles inspiratoires et notamment du diaphragme, ce qui entraîne donc une diminution de la pression alvéolaire qui devient alors inférieure à la pression atmosphérique et va permettre l'entrée de l'air des voies aériennes supérieures vers les alvéoles.

L'expiration est un phénomène passif correspondant au relâchement de tous les muscles inspiratoires ce qui va diminuer le volume de la cage thoracique et donc augmenter la pression

alvéolaire qui devient supérieure à la pression atmosphérique et va permettre la sortie de l'air chargé en CO<sub>2</sub> après la diffusion alvéolo-capillaire.

### II.2.2. La phase alvéolaire

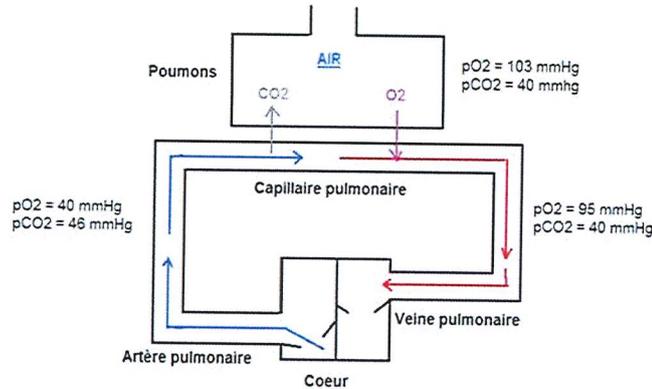


Figure 7: Échanges gazeux alvéolo-capillaires [10]

La diffusion des gaz se fait à travers la membrane alvéolo-capillaire, toujours par gradient de pression (d'une zone de haute pression vers une zone de basse pression). Le sang désoxygéné qui arrive dans le capillaire par l'artère centro-lobulaire présente :

- Une pression en CO<sub>2</sub> supérieure à la pression alvéolaire ce qui entraîne la sortie du CO<sub>2</sub> vers les alvéoles
- Une pression en O<sub>2</sub> inférieure à la pression alvéolaire ce qui entraîne son entrée dans le capillaire.

### II.2.3. La phase sanguine

Le sang oxygéné est ramené au cœur gauche par les veinules pulmonaires à la sortie des capillaires pulmonaires, puis par les veines pulmonaires.

Lors d'une systole, le sang oxygéné est expulsé par l'aorte vers les tissus périphériques. L'O<sub>2</sub> est alors majoritairement transporté sous forme liée à l'hémoglobine des hématies.

## II.2.4. La phase tissulaire

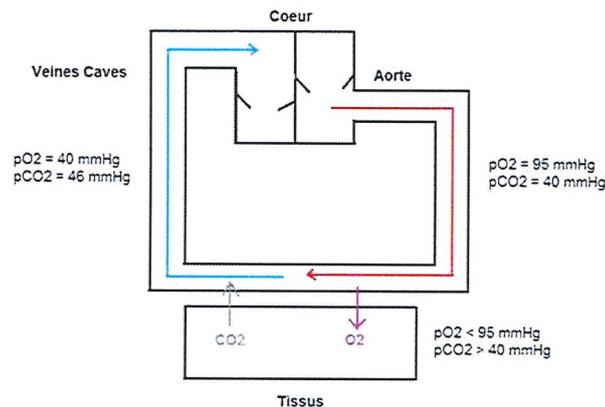


Figure 8: Échanges gazeux tissulaires [10]

Les échanges au niveau des tissus fonctionnent suivant le même principe de gradient de pression. Le sang oxygéné qui arrive dans le capillaire par l'artère périphérique présente :

- Une pression en  $O_2$  inférieure à la pression tissulaire ce qui entraîne son entrée dans le tissu
- Une pression en  $CO_2$  supérieure à la pression tissulaire ce qui entraîne sa sortie du tissu.

À la sortie des capillaires périphériques, le sang chargé en  $CO_2$  et pauvre en  $O_2$ , est transporté par les veines périphériques puis les veines caves, supérieure pour la circulation provenant de la partie supérieure du corps, et inférieure pour la circulation provenant de la partie inférieure du corps, vers le cœur droit, pour subir un nouveau cycle respiratoire.

## II.2.5. Régulation de la ventilation

La fonction principale du poumon consiste à nous fournir de l' $O_2$  et à rejeter le  $CO_2$  en fonction des demandes de l'organisme pour maintenir un niveau normal de pression artérielle en  $O_2$  ( $PaO_2$ ), en  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) et de pH sanguin. Toute variation de ces paramètres va donc entraîner une modification de l'amplitude et du rythme de la respiration.

Les mouvements respiratoires sont autonomes, indépendants de la volonté. Ils sont assurés par le système nerveux végétatif dont les centres de régulations (bulbaire, apneustique et pneumo taxique) se trouvent au niveau du tronc cérébral.

Les chémorécepteurs centraux, localisés au niveau du bulbe rachidien, sont sensibles aux variations de  $CO_2$  et de pH. Toute augmentation du  $CO_2$  ou toute baisse du pH va donc entraîner de la part des chémorécepteurs centraux une commande vers les centres respiratoires pour augmenter la ventilation (permet de éliminer le  $CO_2$  en excès et de rétablir le pH).

Les chémorécepteurs périphériques, situés dans la crosse de l'aorte et à la bifurcation des artères carotides primitives droite et gauche, sont sensibles aux variations de la  $PO_2$ , de la  $PCO_2$  et du pH. Toute augmentation du  $CO_2$ , toute baisse du pH ou d' $O_2$  va entraîner une commande vers les centres respiratoires pour augmenter la ventilation (pour fournir de l' $O_2$ , éliminer le  $CO_2$  et rétablir le pH).

Il existe également des récepteurs mécaniques, situés au niveau de la plèvre, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires, sensibles à l'étirement. Toute augmentation de l'étirement va entraîner une commande vers les centres respiratoires pour augmenter la ventilation et notamment stimuler les muscles expiratoires.

Au cours des MII, les différents maillons de la chaîne respiratoire peuvent être touchés : altération du volume alvéolaire lors des pneumopathies d'inhalation, limitation de la ventilation par atteinte des muscles respiratoires, atteinte de la membrane alvéolo-capillaire lors des pneumopathies interstitielles diffuses ou d'une hypertension pulmonaire. Ces complications respiratoires, que nous détaillerons ultérieurement, peuvent être ainsi, par différents mécanismes, à l'origine d'une altération des échanges gazeux, de manière aiguë ou chronique.

### **II.3. Immunopathologie des myopathies inflammatoires idiopathiques**

#### **II.3.1. L'immunité innée**

Elle est immédiate, rapide, peu spécifique et sans mémoire immunologique. Elle correspond à la première ligne de défense et coopère avec l'immunité adaptative pour lutter contre les agents pathogènes. Elle comprend 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 9.

Secondairement à une agression physiologique (exercice) ou pathogène (infection), les cellules musculaires lésées vont libérer des molécules appelées Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) qui vont se fixer sur 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 ce qui aboutit à la sécrétion de cytokines et chemokines pro-inflammatoires (interférons, Tumor Necrosis Factor TNF- $\alpha$ , interleukine 1 (IL-1), IL-12...) :

- Le TNF- $\alpha$ , en se fixant sur son récepteur va être responsable de l'activation du facteur de transcription nucléaire NF $\kappa$ B à l'origine de :
  - La sécrétion de cytokines et chémokines pro-inflammatoires
  - L'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules musculaires permettant leur interaction avec les ligands lymphocytaires et ainsi l'adhésion des lymphocytes T (LT) aux fibres musculaires
  - L'inhibition de la réparation des fibres musculaires lésées et de la formation de nouvelles fibres participant ainsi à la réduction de la masse musculaire et au déficit musculaire [11,12]
  - l'expression du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I dans le muscle myositique diminuant la réponse des myofibrilles musculaires à l'activation calcique et réduisant ainsi la puissance de la contraction musculaire [13].
- Les autres molécules libérées, notamment les DAMPS et l'IL-1, vont également se fixer à leurs récepteurs sur le muscle et les capillaires entraînant leur nécrose par hypoxie cellulaire avec à nouveau libération de DAMPS responsables d'un auto entretien du phénomène.

D'après plusieurs travaux, il semblerait que la surexpression de certains récepteurs TLR (notamment les TLR-2, -3, -4 et -9) par les fibres musculaires et les cellules mononucléées soit impliquée dans la survenue des MII [14,15]. 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 [16]. De plus, l'IL-1, surexprimée particulièrement au niveau des cellules endothéliales sanguines aussi bien dans les zones infiltrées par les cellules mononucléées que dans les autres [17], pourrait être impliquée dans la dégradation des myofibrilles et dans la régénération des cellules musculaires [18].

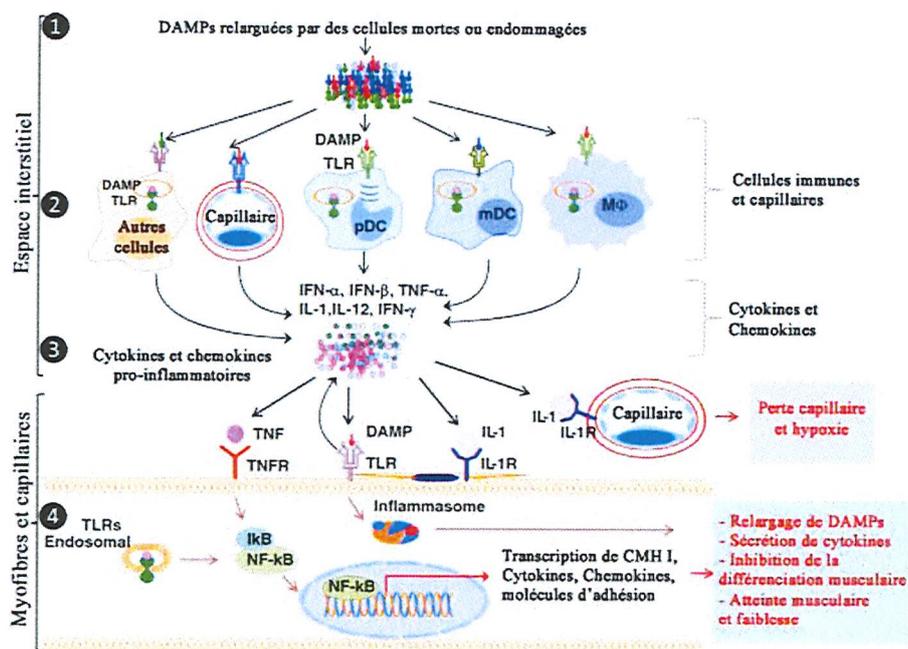


Figure 9: Mécanismes de l'immunité innée dans l'atteinte musculaire des MII [19].

### II.3.2. L'immunité adaptative

Contrairement à l'immunité innée, elle intervient plus tardivement, mais est plus efficace lors de contacts répétés grâce à une mémoire immunologique. Elle permet une reconnaissance spécifique de l'antigène.

Les mécanismes lésionnels de l'immunité adaptative dans les MII sont schématisés dans la Figure 10.

Après fixation des DAMPs sur les TLRs présents à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) lors de la réponse immune innée, ces cellules vont s'activer, internaliser l'antigène puis le préparer afin de le présenter aux LT CD4 via le CMH II ou aux LT CD8 via le CMH I.

Dans un deuxième temps, en fonction de l'environnement cytokinique, les LT vont emprunter des voies de différenciation différentes :

- Les LT CD4 vont suivre :

- La voie Th17 en présence de Transforming Growth  $\beta$ , TGF- $\beta$  (LT helpers) à l'origine de la production d'IL-17, d'IL-21 et d'IL-22
- La voie Th1 en présence d'IL-12 à l'origine d'une production d'IFN- $\gamma$ , impliquée dans la formation de macrophages M1, qui vont secondairement sécréter du TNF- $\alpha$ , de l'IL-6 et de l'IL-1, et engendrer des lésions sur les cellules musculaires.
- La voie Th2 en présence d'IL-4 à l'origine de deux effets opposés selon les cytokines sécrétées :
  - Effet anti-inflammatoire en présence d'IL-4, de TGF- $\beta$  et d'IL-10, avec la formation de macrophages M2 responsable de la réparation et du remodelage des tissus lésés
  - Effet pro-inflammatoire en présence d'IL-2, d'IL-4 et d'IL-6 induisant la maturation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes, responsable de la production des auto-anticorps et de la formation de complexes immuns à l'origine de lésions au sein des capillaires aboutissant à hypoxie tissulaire.
- Les LT CD8 se différencient en LT cytotoxiques induisant nécrose et apoptose de la cible par la sécrétion de la perforine-1 à l'origine des micro-canaux à travers la membrane des cellules cibles ce qui permet le passage du granzyme-B, responsable de l'activation des caspases et de l'apoptose cellulaire.

Par ailleurs, les LT régulateurs (LTregs) diminuent l'inflammation et les dégâts tissulaires en inhibant les LT cytotoxiques et la réponse Th1 par l'intermédiaire d'une inhibition de contact dépendant de CTLA4 et de la synthèse d'IL-10 et de TGF- $\beta$ .

Toutefois, bien que les connaissances sur la physiopathologie des MII soient de plus en plus précises, l'identification des peptides antigéniques reconnus par les LT et la nature des facteurs responsables de la rupture de tolérance et de l'autosensibilisation des lymphocytes T demeurent inconnus.

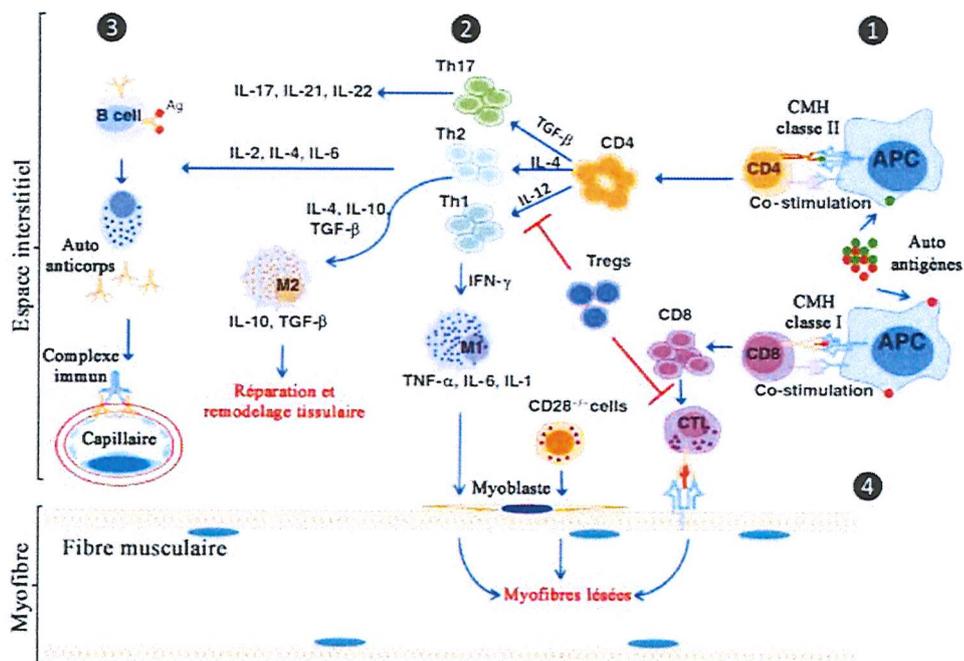


Figure 10: Mécanismes de l'immunité humorale dans l'atteinte musculaire des MII [19]

Pour conclure, l'atteinte musculaire au cours des MII est consécutive à une alternance de mécanismes responsables de la mort cellulaire de myocytes, de l'inhibition de leur capacité de régénération et de formation de nouvelles fibres musculaires ce qui se traduit cliniquement par une amyotrophie et une fatigue musculaire. C'est le ratio entre ces phénomènes de destruction-réparation qui détermine la sévérité et la progression de la maladie.

### III. Classification des myopathies inflammatoires idiopathiques

#### III.1. Classification de Peter et Bohan (1975)

Selon cette classification, les myosites sont définies par l'association d'une faiblesse musculaire proximale, d'une rhabdomyolyse, d'un électromyogramme myogène, et de la présence de fibres nécrotiques avec infiltrat inflammatoire mononucléé à la biopsie musculaire. La présence de signes cutanés spécifiques oriente vers une DM (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de Peter et Bohan

1.	Faiblesse musculaire proximale, habituellement symétrique, avec ou sans atteinte des muscles respiratoires ou de la déglutition
2.	Augmentation des enzymes musculaires (CPK, aldolase)
3.	Anomalies à l'électromyogramme : tracé myogène
4.	Biopsie musculaire montrant des anomalies typiques : zones de nécrose avec régénération, une atrophie fasciculaire et un infiltrat inflammatoire interstitiel
5.	Anomalies dermatologiques en rapport avec une DM : Rash héliotrope (bleu-violacé) notamment des paupières supérieures ; érythème de la face d'extension des articulations métacarpo-phalangiennes (MCP) et inter-phalangiennes (IP) avec des papules de Gottron, érythème péri-unguéal (signe de la manucure), aspect de mains de mécaniciens.
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>PM/DM définitive</b> si 4 critères dont les anomalies dermatologiques pour les DM</li><li>• <b>PM/DM probable</b> si 3 critères dont les anomalies dermatologiques pour les DM</li><li>• <b>PM/DM possible</b> si 2 critères dont les anomalies dermatologiques pour les DM</li></ul>

Les patients présentant des symptômes secondaires à une étiologie déterminée, notamment virale, toxique ou traumatique, sont exclus de cette classification [1].

Du fait de sa tendance à surestimer les myosites primitives et de son inaptitude à catégoriser les différentes sous-populations, cette classification est aujourd'hui remise en question. 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 Tanimoto, de l'ENMC (European NeuroMuscular Center) puis de Troyanov.

#### III.2. Classification de Tanimoto

Datant de 1995, cette classification différencie les signes musculaires en déficit moteur et myalgie, insère la présence de signes articulaires et surtout d'anticorps anti-Jo1 dans le diagnostic de PM ou DM (Tableau 2).

Tableau 2: Classification de Tanimoto [20]

1.	Lésions cutanées : a) Érythème liliacé des paupières b) Papules de Gottron
----	--

	c) Érythème de la face d'extension des grosses articulations périphériques (coudes, genoux)
2.	Déficit moteur proximal
3.	Élévation des enzymes musculaires : CPK ou aldolase
4.	Myalgies spontanées ou provoquées
5.	Tracé myogène à l'électromyogramme
6.	Anticorps anti-Jo1 positifs
7.	Arthralgies ou arthrites non destructives
8.	Signes d'inflammation systémique (fièvre, élévation de la CRP ou de la VS > 20 mm/h)
9.	Histologie musculaire caractéristique
<p><b>DERMATOMYOSITE</b> : au moins un des critères a), b) ou c) de l'item 1, associé à au moins 4 des items de 2 à 9 : sensibilité de 94,1% et spécificité de 90,3 %.</p> <p><b>POLYMYOSITE</b> : au moins 4 des items de 2 à 9 : sensibilité de 98,9% et spécificité de 95,2 %.</p>	

### III.3. Classification de l'ENMC

En tenant compte de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire, de la présence d'autres auto-anticorps spécifiques des myosites, et de l'histologie, cette classification a permis en 2003 de différencier de nouvelles entités : la myosite à inclusion, la myosite non spécifique et la myosite nécrosante dysimmunitaire [21].

### III.4. Classification de Troyanov

En 2005, Troyanov introduit la notion de myosites de chevauchement. Sa classification reprend les critères cliniques, biologiques, histologiques et électromyographiques précédemment décrits en y ajoutant 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 à une connectivité mixte) (.

Tableau 3).

Tableau 3: Critères de définition des myosites de chevauchement selon Troyanov

<b>PM ou DM</b>
<p><b>Associée à au moins un des signes cliniques suivants :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarthrite</li> <li>• Syndrome de Raynaud</li> <li>• CREST syndrome : sclérodactylie, calcinose sous-cutanée, diminution de la mobilité du tiers inférieur de l'oesophage ou de l'intestin grêle</li> <li>• Diminution à moins de 70% de la DLCO, syndrome interstitiel radiologique</li> </ul>

- 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

**Et/ou présence d'au moins un des auto-anticorps suivants :**

- Antisynthétases (Jo1, PI7, PI12, OJ, EJ, KS...)
- Anti-SRP
- Auto-anticorps associés à la sclérodermie ou à une connectivite mixte (anti-centromère, Scl70, ARN polymérase 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, Troyanov classe les MII en 7 principaux sous-groupes présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4: Classification des MII selon Troyanov

<b>Myopathies inflammatoires idiopathiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PM pures</li> <li>• DM pures</li> <li>• Syndrome des antisynthétases</li> <li>• Myopathies nécrosantes induites par le système immunitaire</li> <li>• Myosites de chevauchement définies par la présence d'auto-anticorps (Pm-Scl, Ku, RNP...)</li> <li>• Myosites associées aux cancers</li> <li>• Myosites à inclusions</li> </ul>

Ces sous-groupes partagent des caractéristiques cliniques et paracliniques communes, mais aussi des spécificités propres sur lesquelles nous reviendrons par la suite.

## IV. Points communs aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques

---

### IV.1. Épidémiologie

Les myosites inflammatoires sont des pathologies rares. Leur incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants avec une prévalence de 60 à 70 cas par million d'habitants. Elles touchent préférentiellement la femme avec un sex ratio de 2 pour 1 et peuvent survenir à n'importe quel âge. Bien que des manifestations chez l'enfant soit possibles, surtout pour la DM, les MII touchent principalement l'adulte [22–24] avec une augmentation de la prévalence avec l'âge et un pic de fréquence se situant entre 55 et 64 ans [5].

Ces pathologies musculaires pourraient être liées à une activation immunitaire chronique suivant une exposition environnementale, sur un terrain génétique prédisposé. En effet, on retrouve plus fréquemment que dans la population générale d'autres affections auto-immunes dans les familles des patients avec MII. De plus, des associations avec certains haplotypes HLA ont été décrites. Par exemple, les haplotypes B8, DR3 sont plus représentés dans les PM et DM de race blanche. De la même façon, les haplotypes DR3, DRw6, DRw52 et DQ $\alpha$ 4 seraient plus fréquents dans les PM avec anticorps anti-synthétases. Les haplotypes DR5, DRw52 et DQ $\alpha$ 3 seraient plus souvent associés aux PM avec anticorps anti-SRP et DRw53 en cas de DM avec anticorps anti-Mi2.

### IV.2. Manifestations cliniques communes

#### IV.2.1. L'atteinte musculaire

Les myalgies, inconstantes (25 à 70%), sont rarement au premier plan. Elles sont de type inflammatoire et aggravées à la pression des muscles.

La faiblesse musculaire est quant à elle quasi-constante. Elle apparaît puis s'aggrave habituellement en quelques semaines à plusieurs mois [23]. Le déficit moteur touche la musculature striée de façon bilatérale, symétrique et non sélective [1,2]. Il prédomine sur les muscles proximaux, notamment sur les ceintures scapulaires et surtout pelviennes et sur les muscles cervicaux [1,2,22]. Cependant, un déficit musculaire tardif et discret des muscles distaux est noté dans 25 à 30% des cas [25]. L'intensité de la faiblesse musculaire est variable d'un sujet à un autre allant d'une simple gêne fonctionnelle à une paralysie flasque rendant le sujet grabataire. 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). L'atteinte des muscles pharyngés (25 à 30 % des cas) peut engendrer une dysphonie, une dysphagie voire des troubles de la déglutition et des fausses routes conditionnant le pronostic vital. Le déficit des muscles abdominaux, du diaphragme et des muscles intercostaux participe aux manifestations respiratoires et caractérise les formes sévères [25]. Les muscles axiaux et les oculomoteurs sont en général épargnés.

L'atrophie musculaire, les contractures et l'hyporéflexie sont rares au cours des myosites. Une anomalie des réflexes ostéo-tendineux s'observe principalement dans les formes sévères et tardives de la maladie. Il n'existe pas, sauf association fortuite, de signe neurologique périphérique ou central. Leur présence doit faire évoquer soit une myosite à inclusions, soit

une myosite au cours d'une connective, notamment au cours d'un syndrome de Sjögren ou d'une vascularite.

#### **IV.2.2. L'atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire, aiguë révélant la maladie ou apparaissant au cours du suivi, peut survenir dans 15 à 45 % des myosites et sous-tend différents mécanismes [1,2,22].

##### **IV.2.2.1. Les pneumopathies d'inhalation**

Elles représentent la complication infectieuse la plus fréquente au cours des MII (43 % de toutes les complications infectieuses) [25] et est la cause la plus importante de décès lorsqu'existe une dysphagie [26].

Les troubles de déglutition, dus à une atteinte motrice du haut œsophage et des muscles oropharyngés, auxquels peut éventuellement s'associer une immunodépression induite par les médicaments, constituent le principal facteur favorisant les pneumopathies d'inhalation. Cliniquement, ces anomalies se manifestent par une dysphagie avec des blocages alimentaires au niveau pharyngé, des difficultés à la déglutition ou une toux lors de l'alimentation.

Les germes les plus fréquemment rencontrés sont les entérobactéries, les bactéries anaérobies et le staphylocoque doré [27].

##### **IV.2.2.2. Les atteintes des muscles respiratoires**

En cas d'une dyspnée discordante avec les résultats des Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR) et de la gazométrie artérielle, d'un trouble ventilatoire restrictif sans anomalies scannographiques, d'hypoventilation inexplicée ou d'anomalie de position des coupes diaphragmatiques sur la radiographie de thorax, on peut être amené à suspecter une anomalie des muscles respiratoires.

Tous les muscles respiratoires, mais surtout le diaphragme peuvent être touchés par la maladie. La fréquence de l'atteinte diaphragmatique au cours des myosites n'est pas connue, mais est possiblement sous-estimée puisque retrouvée dans 78% des cas lorsqu'elle a été explorée de manière systématique [28].

Lorsque l'atteinte diaphragmatique est bilatérale, elle se manifeste par une orthopnée, une dyspnée en position assise voire une respiration abdominale paradoxale en cas de sévérité [29], potentiellement responsable de troubles du sommeil ou d'une hypoventilation alvéolaire, nécessitant alors la mise en place d'une Ventilation Non Invasive (VNI).

##### **IV.2.2.3. Les pneumopathies interstitielles diffuses**

Elles constituent une manifestation classique des myosites (prévalence entre 21 et 74 %) et un facteur pronostique important dans la mesure où elles représentent l'une des premières causes de mortalité par insuffisance respiratoire [30]. Selon Marie et col., les facteurs de mauvais pronostic des PID sont l'âge du patient, leur caractère symptomatique, une capacité vitale et une DLCO basses aux EFR, un aspect de pneumopathie interstitielle commune radiologique ou histologique et leur caractère réfractaire aux corticoïdes [31].

Les PID se manifestent le plus souvent en même temps que la myosite, mais peuvent survenir plusieurs mois voire années avant les manifestations musculaires ou lors du suivi de la myosite

[31]. Les signes fonctionnels de la PID sont non spécifiques. Ils comportent essentiellement une dyspnée et une toux sèche. La fièvre est moins fréquente.

Les PID peuvent se présenter cliniquement soit de manière aiguë, sur quelques jours ou semaines, révélant alors souvent la maladie, soit de manière chronique, sur quelques mois, dont certaines formes sont totalement asymptomatiques.

On distingue, sur la plan radiologique et histologique, différentes formes de PID au sein des MI [32]:

- La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), la plus fréquente (70%)
- La pneumopathie interstitielle commune (PIC) (10%)
- La pneumopathie organisée cryptogénique (POC), anciennement appelée bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP) et le dommage alvéolaire diffus (DAD) responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (15%)

L'analyse cytologique du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans les MII est aspécifique, montrant habituellement une alvéolite lymphocytaire à CD8 ou une alvéolite neutrophilique parfois associée à une éosinophilie [33]. Lors des formes aiguës, l'alvéolite est le plus souvent à dominante neutrophilique [33]. La fibroscopie bronchique avec LBA est réalisée principalement pour éliminer un diagnostic différentiel :

- Autres causes de PID, notamment pneumopathies d'hypersensibilité (alvéolite très lymphocytaire), hémorragies intra-alvéolaires (score de GOLDE élevé)
- Une infection bactérienne (notamment à mycobactéries atypiques, *Nocardia*), virale (CMV) ou parasito-mycologique (*P. jirovecii*) du fait de la possibilité d'immunodépression induite par les médicaments.

On ne retient pas actuellement d'indication à la biopsie pulmonaire chirurgicale au cours des PID de myosites.

#### **IV.2.2.4. Hypertension pulmonaire**

L'hypertension pulmonaire (HTP) a rarement été décrite au cours des MII. Il s'agit d'HTP pré-capillaire secondaire à une vasculopathie (quelques cas associés à des lésions plexiformes vasculaires ont été rapportés [34]) ou à une PID. Dans une étude de 203 patients atteints de syndrome des antisynthétases, une HTP était considérée comme possible chez 23% des patients, confirmée ensuite par cathétérisme cardiaque droit chez 7,9 % d'entre eux. Il s'agissait toujours d'HTP du groupe 3 (Cf chapitre IV.4.1.7 p56) [35].

La fréquence de l'HTP secondaire à une PID au cours des MII n'est pas vraiment connue en raison de l'absence d'étude prospective publiée sur le sujet. Toutefois, comme les PID sont une manifestation relativement classique des MII, probablement que des HTP modérées du groupe 3 ne sont pas si exceptionnelles au cours de ces pathologies.

Quoi qu'il en soit, le pronostic des patients avec hypertension pulmonaire reste très péjoratif [36].

#### **IV.2.3. L'atteinte cardiaque**

L'atteinte cardiaque est probablement sous-estimée au cours des myosites primitives [22,23] et concernerait de 30 à 70 % des patients. Elle se manifeste le plus souvent seulement par des anomalies électriques (troubles du rythme et/ou parfois de la conduction) et beaucoup

plus rarement, par une vascularite coronaire, une myocardite inflammatoire, une péricardite, ou par un prolapsus de la valve mitrale. La symptomatologie clinique cardiaque ne s'observe que dans 10 à 15 % des myosites, mais peut être responsable de morts subites). Elle est donc à rechercher à travers la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG), d'une échographie cardiaque et si besoin d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque.

Il semble exister un risque accru d'accidents coronariens ou cérébro-vasculaires chez les patients souffrants de MII probablement secondaire à la fréquence plus importante d'obésité, d'hyperlipidémie, d'HTA, de tabagisme et de diabète, liés à la réduction de l'activité physique et aux thérapeutiques [37–40]. On observe également une augmentation du risque veineux thrombo-embolique dans les myopathies inflammatoires, justifiant des mesures préventives [41,42].

#### **IV.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, inter-phalangiennes proximales et les métacarpophalangiennes. Les arthrites vraies sont exceptionnelles, et doivent faire rechercher un syndrome des antisynthétases [43].

Les autres manifestations sont exceptionnelles : néphropathies glomérulaires (<1 %), atteintes des muscles lisses du tube digestif (gastroparésie, atteinte de la motilité du grêle...), rétinopathie ischémique.

Les signes généraux sont en général absents ou discrets. Leur présence doit faire suspecter une forme secondaire, notamment néoplasique.

### **IV.3. Examens complémentaires**

Les examens complémentaires ont plusieurs objectifs :

- Confirmer la souffrance musculaire
- Orienter vers une affection inflammatoire
- Puis rechercher une complication (notamment pulmonaire ou cardiaque) souvent silencieuse.

#### **IV.3.1. Le bilan biologique**

##### **IV.3.1.1. Les enzymes musculaires**

Notée dans 75 à 85 % des MII, leur élévation est non spécifique, mais témoigne de la souffrance musculaire.

##### **IV.3.1.1.1. La créatine phosphokinase**

La créatine phosphokinase (CPK ou CK) est impliquée dans la régénération de l'énergie. Les valeurs normales se situent entre 25 et 195 UI/L. Son augmentation sérique est le témoin le plus spécifique d'une souffrance musculaire. Il faudra cependant éliminer les causes classiques d'élévation des CPK (ethnie noire, exercice physique même modéré, médicaments...).

#### **IV.3.1.1.2. L'aldolase**

L'aldolase est une enzyme qui aide à transformer le glucose en énergie. Sa concentration est inférieure à 8 UI/L. Bien que le dosage de la CK soit un indicateur plus spécifique de souffrance musculaire, l'aldolasémie pourrait avoir un intérêt pour le suivi des patients souffrant de MII, avec des CK sériques normales [44].

#### **IV.3.1.2. Les transaminases**

Les transaminases, ou amino-transférases, sont des enzymes intracellulaires qui catalysent un type de réaction entre un acide aminé et un acide  $\alpha$ -cétonique. Leur augmentation sérique témoigne d'une lésion cellulaire : hépatique, myocardique, musculaire ou rénale. Il en existe deux types : l'alanine amino-transférase ou ALAT, prédominant dans le foie, et l'aspartate amino-transférase ou ASAT, prédominant dans les muscles (notamment le cœur). Leur taux sérique est normalement inférieur à 40 UI/L.

#### **IV.3.1.3. La lactate déshydrogénase**

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire importante dans le métabolisme des sucres. On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, myocarde, muscles striés, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, peau, hématie, 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.

#### **IV.3.1.4. Les anticorps**

##### **IV.3.1.4.1. Généralités**

Le facteur rhumatoïde est présent dans 20% des MII.

Les anticorps anti-nucléaires 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 MII (comme les anticorps anti-RNP, anti-PM-Scl, anti-SSA/Ro et anti-SSB/La, anti-Ku) [45], également présents dans d'autres affections auto-immunes, et particulièrement dans les syndromes de chevauchement, où ils semblent plus fréquents (77 %), que dans les DM (62 %) ou les PM (40 %). On parle alors d'anticorps associés aux MII (AAM).

Il existe également des anticorps spécifiques des MII (ASM) [46–49] :

- Les anticorps anti-synthétases (anti-Jo1, PI7, PI12, OJ, EJ, KS, anti-JS, anti-ZO et anti-YRS), retrouvés dans 10 à 30 % des MII, constituent un phénotype clinique particulier appelé syndrome des anti-synthétases, fréquemment associés à des atteintes pulmonaires.
- Les anticorps anti-SRP s'observent principalement au cours de myosites nécrosantes auto-immunes et peuvent être responsables de complications respiratoires ;
- Les anticorps anti Mi2, notés dans 5 à 15 % de DM classiques, sont rarement associés à des complications pulmonaires.
- Les anticorps anti MDA-5 (anti CADM-p140) sont retrouvés dans 20 à 25% des DM amyopathiques et sont associés à une pneumopathie interstitielle le plus souvent aiguë, rapidement progressive, réfractaire au traitement.

- Les anticorps anti p155/140 (anti-TIF1- $\gamma$ ) sont fortement liés à la présence d'un cancer associé à une DM chez l'adulte et une fréquence moindre de pneumopathie interstitielle.
- D'autres anticorps anticytoplasmiques : les anti-Mas, les anti-KJ, anti-Fer (eEF1), anti-Wa et anti-CADM p140 sont exceptionnels.

#### **IV.3.1.4.2. Méthodes de détection**

##### **IV.3.1.4.2.1. Immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2**

Les anticorps anti-nucléaires sont détectés par un test d'immunofluorescence indirecte (IIF) sur un frottis de cellules HEp-2, cellules malignes humaines possédant un noyau volumineux. Le sérum est déposé sur ces cellules. La fixation spécifique d'anticorps à un antigène nucléaire (anticorps anti-PmScl) ou cytoplasmique (anti PI7, anti-PI12, anti-SRP) est révélée par un anticorps anti-IgG couplé à un fluorochrome. Les résultats sont rendus en titres d'anticorps. Cette méthode d'analyse ne sert pas d'étape de dépistage des anticorps spécifiques ou associés aux myosites mais si un tel anticorps est retrouvé avec cet examen, un dot myosite peut être réalisé par le laboratoire pour confirmer le résultat.

##### **IV.3.1.4.2.2. Dot myosite**

En cas de suspicion clinique et/ou paraclinique de MII, un dot myosite doit être réalisé. Cet examen va permettre l'identification des anticorps anti-Jo1, PI7, PI12, EJ, SRP, Mi2, MDA-5, TIF1- $\gamma$ , Ku, Pm-Scl, Scl70 et SSA/Ro52 en pratique courante. Il s'agit d'une méthode immunoenzymatique au cours de laquelle différents spots, contenant les contrôles positifs et négatifs ainsi que les antigènes d'intérêt, sont incubés avec les sérums des patients, puis lavés et révélés par une réaction enzymatique faisant apparaître une couleur violette.

La lecture du dot myosite 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.

Le test utilisé dans ce travail est le Sclero-poly-synthetase Profile 12 DOT produit par Alphadia.

**Myopathies inflammatoires**  
Scléro-poly-synthétase profile  
12 dot

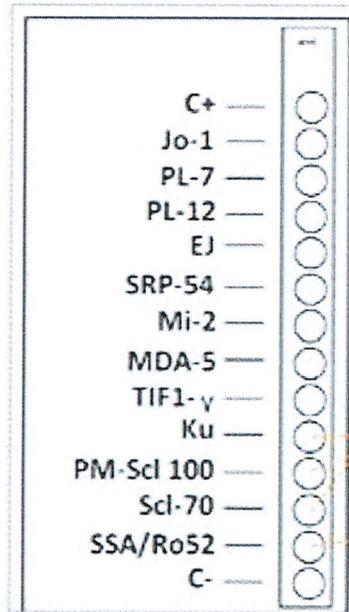


Figure 11: Dot myosite

#### IV.3.1.5. Les autres points communs biologiques

La vitesse de sédimentation est augmentée chez 50 à 60 % des patients, généralement de façon modérée. L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est inconstante.

#### IV.3.2. L'électromyogramme

L'électromyogramme (EMG) permet l'enregistrement des courants électriques accompagnant l'activité musculaire.

Son intérêt dans les MII est triple :

- Confirmer l'atteinte musculaire avec la présence d'un tracé typiquement myogène :
  - Au repos, on retrouve une abondante activité de fibrillation avec de nombreux potentiels spontanés, potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation et salves pseudo-myotoniques
  - La contraction musculaire montre une réduction de la durée et de l'amplitude des potentiels d'unité motrice.
- Éliminer une atteinte neurogène associée.
- Orienter la localisation de la biopsie musculaire, qui doit être effectuée sur un muscle modérément atteint car si celui-ci est trop endommagé, l'histologie risque de ne pas être exploitable.

### **IV.3.3. La biopsie musculaire**

Elle est indispensable, avant tout traitement, afin d'affirmer le diagnostic de myopathie inflammatoire, et d'éliminer ainsi une autre affection musculaire. Certaines anomalies histologiques sont communes aux MII, d'autres sont plus spécifiques et permettent de distinguer histologiquement les différents sous-groupes de myosites.

Les anomalies communes montrent typiquement des infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées, des foyers de nécroses associés à des foyers de régénération des fibres musculaires.

La localisation des nécroses cellulaires et des infiltrats inflammatoires, la présence éventuelle de lésions endothéliales et le type de cellules mononucléées varient selon le type de myosite et seront détaillés ultérieurement.

### **IV.3.4. Les autres examens pouvant aider au diagnostic**

#### **IV.3.4.1. L'imagerie par résonance magnétique musculaire**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire permet de guider une biopsie musculaire, de suivre les patients avec MII afin de différencier évolutivité ou rechute de la maladie et myopathie cortisonique en cas de doute diagnostique.

Les anomalies typiquement évocatrices de MII en séquences spin T1, Gadolinium, fat-sat T2 et/ou STIR sont [50,51] :

- Hypersignaux multifocaux ou diffus, au sein du tissu musculaire, prédominants au niveau de la partie proximale des membres, en séquences pondérées T2
- Infiltration graisseuse et atrophie musculaire modérée avec un aspect festonné du fascia (signe du "drapeau") en séquences pondérées spin T1
- Hyper-signal STIR des lésions inflammatoires et de l'œdème au sein et autour du muscle.

#### **IV.3.4.2. La biopsie cutanée**

Elle peut être utile afin d'affirmer une DM en cas de non contribution de la biopsie musculaire. L'analyse histologique montrerait alors 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 [52].

### **IV.4. Bilan d'extension**

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 et de rechercher une néoplasie associée, d'autant plus qu'une prise en charge précoce améliore le pronostic des patients [53].

#### **IV.4.1. Atteinte pulmonaire**

##### **IV.4.1.1. Radiographie thoracique**

Il s'agit surtout d'un examen de dépistage à la recherche :

- D'opacités réticulaires bilatérales, prédominant en périphérie et aux bases évoquant une PID (Figure 12)

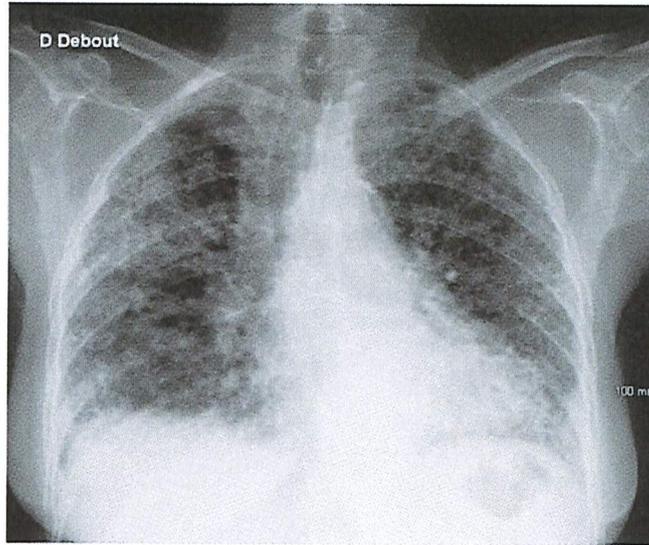


Figure 12: Aspect de PID à la radiographie thoracique [54].

- D'une surélévation d'une ou des coupes diaphragmatiques témoignant alors de l'atteinte diaphragmatique.

À la moindre anomalie, une tomodensitométrie thoracique (TDMt) et/ou une étude des muscles respiratoires seront réalisées afin de permettre une analyse plus précise.

#### IV.4.1.2. La tomodensitométrie thoracique

Réalisée en coupes fines et millimétriques, elle va permettre de mieux étudier l'aspect des PID :

- Dans le cas des MII, les anomalies sont habituellement basales et périphériques avec plus fréquemment des réticulations et des opacités en verre dépoli correspondant en général à des lésions de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) [55] auxquelles peuvent plus ou moins s'associer des condensations et des bronchectasies par traction (Figure 13).



Figure 13: Aspect de PINS avec verre dépoli, réticulations et bronchectasies par traction en TDM thoracique [54].

- Les images de pneumopathie interstitielle commune (PIC), habituellement sous pleurales et basales avec plus fréquemment des réticulations, des bronchectasies par traction et du rayon de miel correspondent en général à des lésions de fibrose et sont plus rares dans les MII [30] (Figure 14).

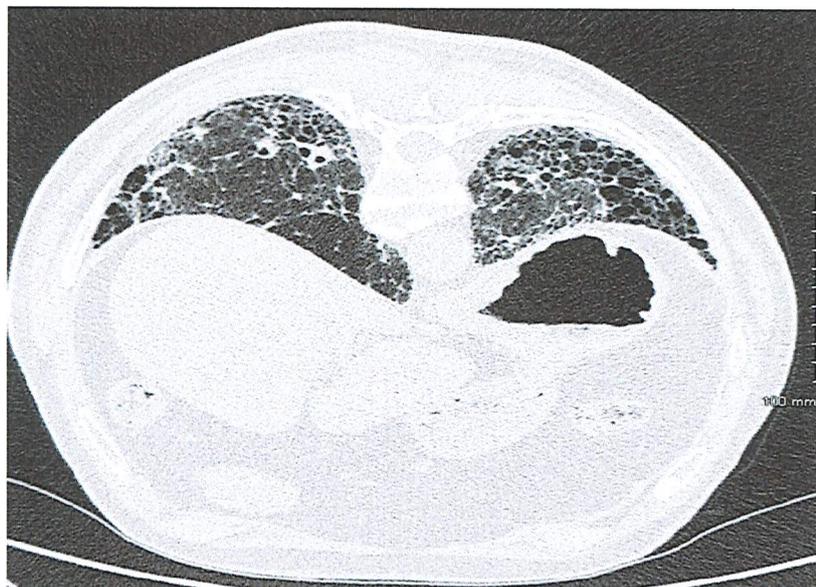


Figure 14: Aspect typique de PIC avec présence de réticulations bi basales et sous pleurales et de rayons de miel bilatéral en particulier à gauche en TDM thoracique [54].

- Les condensations correspondent souvent à des lésions de POC
- Une association de pneumopathie organisée et de pneumopathie interstitielle non spécifique est fréquente.

- Certaines PID aiguës se manifestant majoritairement sous formes d'opacités en verre dépoli, correspondent à des lésions de dommage alvéolaire diffus, responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).
- Il peut également exister des troubles de ventilation passifs des bases en cas d'atteinte des muscles respiratoires.

#### IV.4.1.3. Étude des muscles respiratoires

Nous avons vu précédemment que tous les muscles respiratoires peuvent être atteints dans les MII, mais particulièrement le diaphragme, muscle inspiratoire principal. Pour cette raison, une exploration systématique des muscles inspiratoires est proposée dans les myosites, par la mesure de la pression inspiratoire maximale (Pi max) et du sniff test [28,56].

##### IV.4.1.3.1. Pi max

On demande au patient d'effectuer une inspiration maximale statique soutenue contre les voies aériennes occluses. Les résultats sont exprimés en fonction de valeurs de références. Ces manœuvres demandent de bonnes coopération et coordination motrice de la part des patients. Il est donc parfois difficile d'interpréter des valeurs diminuées. En revanche, des valeurs normales sont peu compatibles avec une anomalie sévère de la fonction musculaire inspiratoire. On considère qu'une Pi max supérieure à 80 cm H<sub>2</sub>O chez l'homme et 70 cm H<sub>2</sub>O chez la femme est un argument fort contre une dysfonction musculaire inspiratoire.

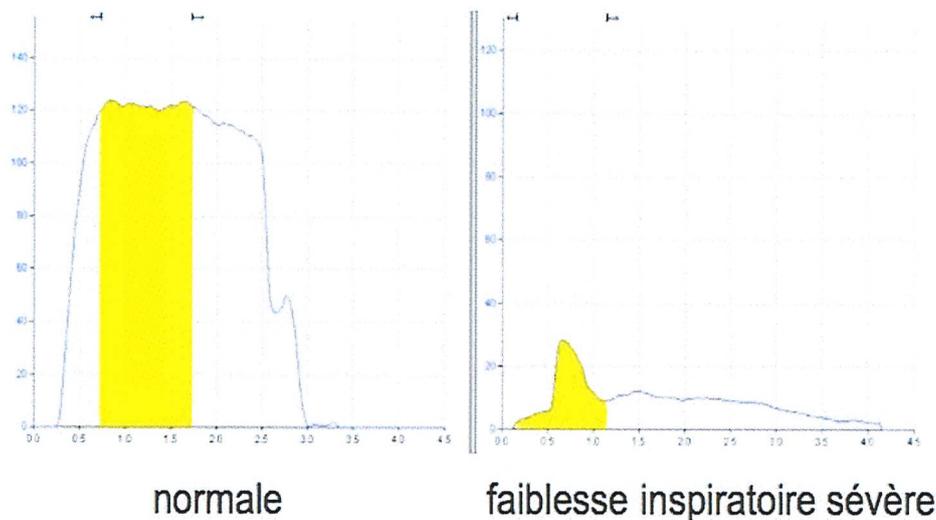


Figure 15: Pression inspiratoire statique maximale [57].

À gauche, sujet normal, développant une pression de 120 cm H<sub>2</sub>O.

À droite, patient atteint d'une dysfonction musculaire inspiratoire sévère, développant une pression d'environ 25 cm H<sub>2</sub>O.

##### IV.4.1.3.2. Sniff test

Il est souvent plus facile pour les patients, car réalisé lors d'un effort inspiratoire dynamique. La pression dans une narine est mesurée à l'aide d'un dispositif occlusif (cartouche du haut) relié à un capteur de pression (cartouche du bas) (Figure 16). Par la narine libre, on demande au patient d'effectuer des inspirations aussi brutales et puissantes que possible, à plusieurs

reprises. Un résultat supérieur à 70 cm H<sub>2</sub>O chez l'homme et 60 cm H<sub>2</sub>O chez la femme rend peu probable une dysfonction musculaire inspiratoire.

En pratique, il est souhaitable de réaliser la Pi max et le Sniff test et de retenir la meilleure valeur, rapportée aux valeurs théoriques.

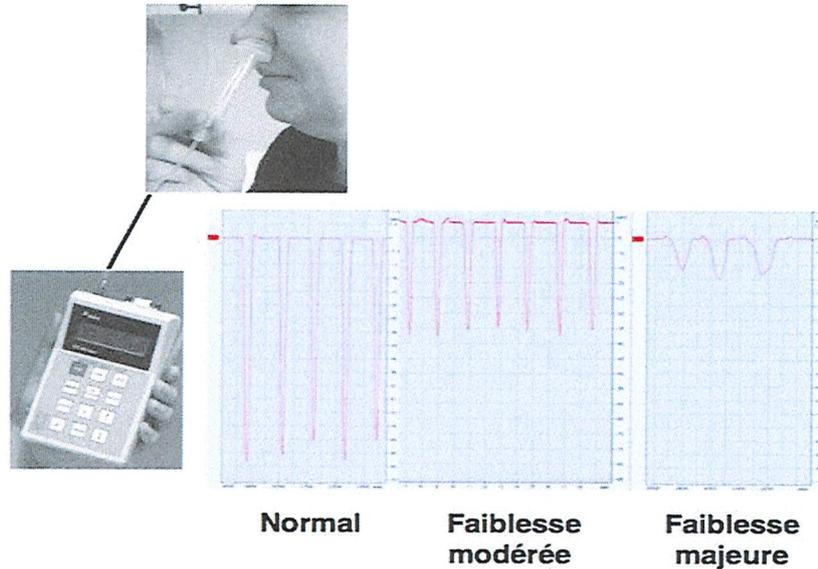


Figure 16: Sniff test : pression inspiratoire lors du reniflement maximal [57].

#### IV.4.1.4. Épreuves fonctionnelles respiratoires

La fonction respiratoire de repos est évaluée par la réalisation d'EFR avec notamment une spirométrie, une pléthysmographie et la mesure de la diffusion du monoxyde de carbone (CO).

##### IV.4.1.4.1. Étude des volumes et des débits

La pléthysmographie va permettre d'étudier les volumes pulmonaires et les résistances aériennes. Elle se déroule dans une cabine totalement hermétique, équipée d'un spiromètre qui va enregistrer les variations de volumes et de débits.

Les résistances correspondent au rapport d'une variation de pression ( $\Delta P$ ) sur un débit (D) ( $R = \Delta P / D$ ). Grâce à un capteur de pression au niveau de la bouche et un capteur de pression au niveau de la cabine, il est possible d'estimer les variations de volumes dans les poumons et dans la cabine selon la formule  $P \times V = \text{constante}$ .

Le patient se tient en position assise, porte fermée, avec un embout placé dans la bouche et un pince-nez destiné à empêcher la respiration nasale :

- On demande d'abord au patient de respirer calmement au volume courant ( $V_t$ ) puis un clapet se ferme dans l'embout buccal et le patient doit poursuivre 3 à 5 efforts respiratoires contre cette résistance. Ces manœuvres vont permettre à la fois de calculer la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui correspond à la somme du volume résiduel (VR) et du volume de réserve expiratoire (VRE) mais aussi les résistances
- Ensuite, le patient doit inspirer et expirer au maximum ce qui va permettre de calculer la capacité vitale (CV) qui correspond à la somme des volumes mobilisables à savoir, la somme du volume de réserve inspiratoire (VRI), du volume courant et du volume de réserve expiratoire (VRE)

- Après ouverture de la porte de la cabine, on demande au patient de respirer calmement au volume courant ( $V_t$ ) puis, après une inspiration au volume pulmonaire maximal (CPT), le patient expire brutalement jusqu'au volume résiduel (VR) (volume persistant dans les poumons à la fin d'une expiration forcée). On appelle VEMS le volume expiré pendant la première seconde de cette manœuvre forcée maximale. La CPT correspond à la somme des volumes mobilisables (CV) et du volume non mobilisable (VR).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de la théorie selon l'âge, la taille et le sexe.

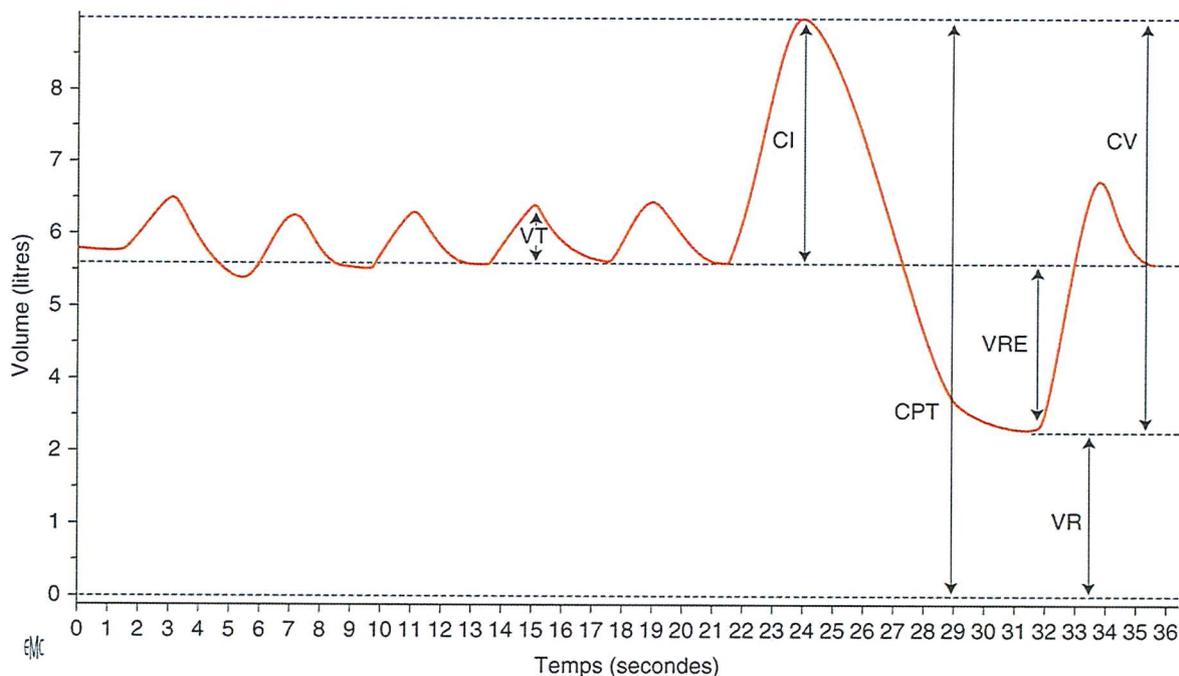


Figure 17: Tracé spirométrique [58]

#### IV.4.1.4.2. Étude des échanges gazeux

##### IV.4.1.4.2.1. Mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone

Elle exprime la « facilité » pour les molécules de CO à passer du gaz alvéolaire jusqu'au sang capillaire pulmonaire. Elle va dépendre à la fois de la différence de pression des gaz entre les capillaires et les alvéoles (plus la différence est grande, plus la diffusion est rapide), de la surface de contact entre les deux compartiments (plus le volume alvéolaire (VA) et/ou capillaire est restreint et moins bonne sera la diffusion), mais aussi de la nature et des propriétés de l'interface (plus la barrière alvéolo-capillaire est épaisse et imperméable et moins bonne sera la diffusion). L'examen est réalisé dans les mêmes conditions que la spirométrie :

- Après stabilisation de la ventilation courante, on demande au patient de réaliser une expiration non forcée pendant 6 secondes jusqu'au VR, puis d'inspirer à fond un gaz contenu dans l'embout buccal, jusqu'à la CPT
- Il doit ensuite tenir une apnée puis expirer.

Le gaz utilisé contient un gaz « traceur », en général de l'hélium, non présent normalement dans le gaz alvéolaire et de diffusivité gazeuse similaire à celle du CO qui va permettre, grâce à l'analyse des volumes et des gaz inspirés et expirés, de déterminer la capacité de diffusion du CO, mais aussi le VA à partir duquel le CO diffuse.

La DLCO est évaluée en ml/min/mmHg et en pourcentage de la valeur théorique. La mesure doit être ajustée en fonction du VA et l'hématocrite du patient.

Dans les MII, les EFR retrouvent généralement un syndrome restrictif avec :

- Une diminution modérée à franche de la capacité pulmonaire totale (CPT)
- Une diminution parallèle de la capacité vitale (CV) et du volume résiduel
- Un rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) habituellement augmenté, car le VEMS de ces patients est habituellement moins amputé que leur capacité vitale
- Une diminution franche ou sévère de la capacité de diffusion par amputation du lit capillaire pulmonaire et épaissement de la membrane alvéolo-capillaire avec une diminution moindre, modérée à sévère du rapport DLCO/VA (car le VA peut être diminué en raison de la restriction et tend à normaliser le rapport)
- Une diminution isolée de la DLCO sans réduction significative de la CV doit faire suspecter une HTP
- Une diminution de la compliance dans les PID fibrosantes et donc une augmentation secondaire de la pression élastique pour mobiliser les volumes.

L'imputabilité de l'atteinte musculaire ou de l'atteinte parenchymateuse sur le syndrome restrictif est parfois difficile à mettre en évidence dans les MII. La mesure de la CV en position allongée peut alors être un bon indicateur d'une atteinte diaphragmatique si elle est réduite de plus de 20 % par rapport à la CV mesurée en position assise. De même, un syndrome restrictif disproportionné par rapport à l'atteinte du parenchyme pulmonaire doit faire évoquer une atteinte diaphragmatique.

#### **IV.4.1.4.2.2. Gazométrie artérielle**

Elle permet d'obtenir des mesures précises de la pression artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>), en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), du pH et la concentration en bicarbonates HCO<sub>3</sub>.

Elle est réalisée par ponction artérielle habituellement de l'artère radiale, après aseptie cutanée, avec une aiguille reliée à une seringue héparinée insérée au niveau du battement maximal du pouls artériel radial. Après avoir prélevé 3 à 5 ml de sang, l'aiguille est retirée et une pression ferme est appliquée au niveau du point de ponction pour favoriser l'hémostase. Simultanément, l'échantillon des gaz du sang artériel est placé sur de la glace et envoyé au laboratoire.

Les valeurs normales de pH se situent entre 7.35 et 7.45 ; les valeurs normales de PaO<sub>2</sub> sont supérieures à 70 mmHg, celles de PaCO<sub>2</sub> comprises entre 35 et 45 mmHg et la concentration en bicarbonates comprise entre 22 et 26 mmol/L.

L'étude des gaz du sang au cours des MII montre une hypoxémie qui est habituellement modérée. La PaO<sub>2</sub> relativement satisfaisante au repos est maintenue au début au prix d'une hyperventilation dont témoigne une PaCO<sub>2</sub> abaissée alors que le pH reste constant. Puis à terme, on peut voir apparaître une hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie, par épuisement progressif des muscles respiratoires qui n'arrivent plus à compenser l'hypoxémie chronique, et ce d'autant plus s'il existe une atteinte des muscles respiratoires par la MII ou le traitement par corticoïdes.

#### IV.4.1.5. Test de marche de 6 minutes

Il consiste à faire marcher le patient aussi loin que possible pendant six minutes sur un terrain plat et rectiligne, idéalement de 30 mètres, balisé tous les 3 mètres. Deux cônes marquent l'endroit des demi-tours. Une bande de couleur est souhaitée pour marquer la ligne de départ. La fréquence cardiaque, la tension artérielle, la saturation en oxygène, la fatigabilité musculaire, et la dyspnée sont mesurées, avant, pendant (toutes les minutes) et après l'exercice. Le patient peut ralentir si nécessaire et même s'arrêter s'il existe des douleurs thoraciques ou musculaires et/ou une dyspnée anormale.

En fonction du poids, du sexe et de l'âge du patient, la formule mathématique ci-dessous va calculer la distance de marche théorique du patient qu'il faudra ensuite analyser en fonction de celle mesurée au cours de l'examen.

Distance de marche en 6 minutes en mètres =  $218 + [5,14 \times \text{taille en cm}] - [5,32 \times \text{âge}] - [1,8 \times \text{poids en kilo}] + [51,31 \times \text{sexe}]$  (0 pour la femme et 1 pour l'homme).

Il s'agit d'une méthode simple, sûre et peu onéreuse pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients à l'exercice [59]. Sa fiabilité a été démontrée dans certaines pneumopathies interstitielles telles que la fibrose pulmonaire idiopathique et la pneumopathie interstitielle non spécifique (coefficient de variation de 4,2%) [60].

#### IV.4.1.6. Échographie cardiaque

L'HTP est caractérisée par une augmentation progressive des résistances artérielles pulmonaires, faisant obstacle à l'éjection du ventricule droit, et aboutissant à une insuffisance cardiaque droite.

L'échocardiographie cardiaque est l'examen de référence pour son dépistage.

En effet, une pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) supérieure à 35mmHg, mesurée grâce à l'évaluation de la vitesse maximale d'insuffisance tricuspide ( $V_{\text{maxTR}}$ ) et l'estimation de la pression auriculaire droite (POD) selon la formule de Bernouilli ( $\text{PAPs} = 4 \times (V_{\text{maxTR}})^2 + \text{POD}$ ), est suspecte d'HTP.

D'autres paramètres indirects, comme la dilatation de l'oreillette droite, l'hypertrophie et/ou la dilatation du ventricule droit, la présence d'un septum paradoxal ou encore la vélocité de la fuite pulmonaire, évoquent une HTP et doivent amener à proposer un cathétérisme cardiaque droit.

#### IV.4.1.7. Cathétérisme cardiaque droit

Le diagnostic de certitude d'une HTP repose sur le cathétérisme cardiaque droit.

L'examen consiste à introduire dans une veine périphérique (souvent la veine jugulaire interne ou la veine fémorale) un cathéter relié à un manomètre et à le guider jusque dans une des deux artères pulmonaires. Après ponction veineuse et mise en place de l'introducteur, une sonde est poussée dans la veine cave supérieure ou inférieure en fonction de la veine d'entrée puis dans l'oreillette droite, puis à travers la valve tricuspide, arrive dans le ventricule droit et après un mouvement de rotation horaire, est poussée à travers l'orifice pulmonaire dans l'artère pulmonaire. Arrivé dans l'artère pulmonaire, le plus loin possible sans forcer, on obtient la pression capillaire bloquée. En effet, le gonflage du ballonnet isole la vascularisation pulmonaire en aval rendant ainsi le débit nul dans ce segment et donc les pressions égales en tous points : la pression artérielle pulmonaire occluse pression (PAPO) s'équilibre avec la

pression veineuse pulmonaire et reflète donc la pression capillaire. En dégonflant le ballonnet, on obtient la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm). En retirant la sonde jusque dans le ventricule droit, on obtient la pression ventriculaire droite puis en la retirant dans l'oreillette droite on obtient la pression de l'oreillette droite.

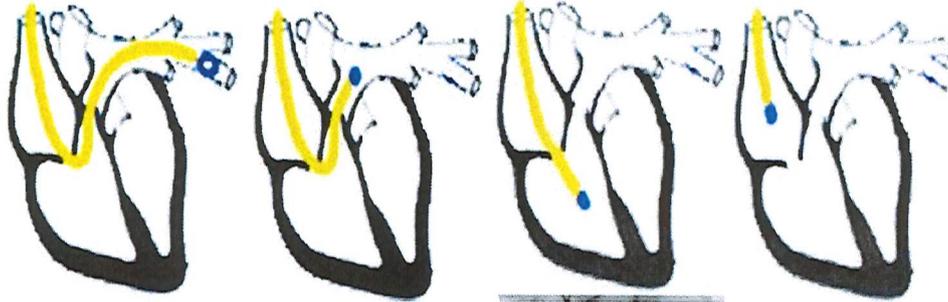


Figure 18: Recul de la sonde de l'artère pulmonaire gauche [61]

Au final, en fonction de ces mesures, et notamment de la PAPm et de la PAPO, le cathétérisme cardiaque droit va permettre de distinguer deux grands types d'HTP au sein desquels se répartissent cinq sous-groupes de pathologies avec les mêmes présentations cliniques, physiopathologiques, hémodynamiques et thérapeutiques :

- Les HTP pré-capillaires définies par une PAPm supérieure ou égale à 20mmHg et une PAPO inférieure ou égale à 15mmHg, elles-mêmes réparties en :
  - Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1) qui peut être idiopathique, héritable, induite par les médicaments et les toxiques, secondaire à une maladie veino-occlusive et/ou une hémangiomatose pulmonaire
  - HTP associée aux maladies respiratoires (groupe 3) secondaires à une BPCO, une PID, un syndrome d'apnée du sommeil, un syndrome d'hypoventilation alvéolaire, une exposition chronique à l'altitude élevée ou encore à des anomalies du développement pulmonaire
  - HTP post-embolique chronique (groupe 4)
  - HTP multifactorielles (groupe 5) secondaires à des maladies hématologiques (anémies hémolytiques chroniques, syndromes myéloprolifératifs, splénectomie), à des maladies systémiques (sarcoïdose, histiocytose langerhansienne, lymphangioliomyomatose, neurofibromatose) à des maladies métaboliques (glycogénose, maladie de Gaucher, dysthyroïdies) ou encore à des microangiopathies thrombotiques pulmonaires tumorales ou une médiastinite fibreuse.
- Les HTP post-capillaires définies par une PAPm supérieure ou égale à 25mmHg, mais une PAPO supérieure à 15mmHg, qui correspondent aux HTP des cardiopathies gauches (groupe 2).

#### IV.4.2. Atteinte cardiaque

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.

#### **IV.4.3. Bilan néoplasique**

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 l'antigène spécifique de prostate (PSA) ou l'antigène tumoral 125 (CA-125), une radiographie du 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 positons peut également être un outil utile dans le bilan paranéoplasique selon son accessibilité [62].

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 [63]. La présence de certains marqueurs tumoraux, notamment le carbohydrate antigen 19.9 (CA-19.9) en association avec le CA-125, serait également prédictive d'un risque accru de développer un cancer [64]. Ce facteur prédictif n'est valable qu'en l'absence d'atteinte interstitielle pulmonaire qui peut être une cause d'augmentation des marqueurs tumoraux [65].

#### **IV.5. Thérapeutiques**

Elles ne sont pas standardisées, car il s'agit de maladies rares avec peu d'essais randomisés. Avec leur effet systémique, elles vont agir à la fois sur le muscle mais aussi sur les atteintes extra-squelettiques de la maladie, notamment pulmonaire.

##### **IV.5.1. La corticothérapie**

La corticothérapie généralement initiée à fortes doses (1mg/kg/j de prednisone), associée aux mesures hygiéno-diététiques usuelles, constitue le traitement de première intention. Cette dose est maintenue jusqu'à la disparition des signes cliniques et biologiques initiaux puis une décroissance lente est entreprise (10% de la dose tous les 15 jours) jusqu'à obtenir la dose minimale efficace qui devra être maintenue plusieurs mois, sous surveillance clinico-biologique étroite (force musculaire et CPK).

Une réascension des doses est recommandée en cas de rechute clinique, après avoir éliminé une autre myopathie, notamment cortisonique [66].

Les bolus de méthylprednisolone, même s'ils sont fréquemment utilisés dans les formes sévères, notamment celles associées à une PID, n'ont pas fait la preuve absolue de leur intérêt [67].

Au fur à mesure de l'évolution de la MII, 40 à 60% des patients vont présenter une corticodépendance, justifiant alors l'adjonction d'une seconde ligne thérapeutique épargnant les corticoïdes : immunosuppresseur et/ou immunoglobulines intra-veineuses (IgIV).

##### **IV.5.2. Les épargneurs cortisoniques**

###### **IV.5.2.1. Les immunosuppresseurs**

Le méthotrexate, utilisé dans le traitement des MII peu graves [68], reste l'immunosuppresseur le plus souvent prescrit avec notamment une efficacité de 50 à 70% dans les myosites

associées au syndrome des anti-synthétases [69]. Toutefois son utilisation doit être prudente chez les patients insuffisants hépatiques ou avec atteinte pulmonaire en raison du risque de pneumopathie interstitielle médicamenteuse.

L'azathioprine a montré son efficacité sur l'augmentation de la force musculaire chez des patients souffrant de MII [70]. La tolérance est bonne sous réserve de surveillances hématologique, digestive hépatique et infectieuse.

Le mycophénolate mofétil est proposé en première intention, notamment en cas d'atteinte cutanée et plus récemment en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle [71].

Le cyclophosphamide en bolus intraveineux mensuels a été utilisé dans le traitement des MII compliquées de PID [72].

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui va induire une déplétion lymphocytaire B. Il a fait la preuve de son efficacité en augmentant la force musculaire ainsi que le score évaluant la qualité de vie et en diminuant le taux de CK sérique dans certaines MII sévères [73]. De plus, il serait également actif sur les PID réfractaires du syndrome des anti-synthétases [74].

L'infliximab (anticorps monoclonal dirigé contre le TNF $\alpha$ ) et l'etanercept (agoniste des récepteurs solubles du TNF $\alpha$ ) ont été utilisés avec succès à court terme dans des myosites réfractaires aux corticoïdes et certains traitements immunosuppresseurs, avec une excellente tolérance du produit [75–82].

L'alemtuzumab, anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes T et B et inhibant leurs signaux de transduction aurait montré son efficacité dans une étude [83].

#### **IV.5.2.2. Les immunoglobulines intraveineuses**

En alternative ou en cas d'échec des immunosuppresseurs, mais aussi lors de troubles cliniques urgents (dysphagie, PINS), du fait de leur plus grande rapidité d'action, il est possible d'avoir recours aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à une dose de 2 grammes par kilo, administrées sur 3 à 5 jours puis de manière mensuelle pendant au moins 6 cures [84].

Elles vont permettre une épargne cortisonique en évitant, diminuant ou retardant l'instauration des immunosuppresseurs. Toutefois, bien que la tolérance soit excellente, leur prescription doit être réfléchiée en raison de leur coût et de leur disponibilité compte tenu de leur origine biologique humaine.

#### **IV.5.2.3. Autres thérapeutiques**

Actuellement, aucune des thérapeutiques précédemment citées ne serait bénéfique dans le traitement des myosites à inclusions [85,86] renforçant l'idée que cette myosite ne serait pas seulement de cause auto-immune. Certaines molécules sont toutefois en cours de développement, notamment les inhibiteurs de la myostatine, hormone naturelle qui inhibe la croissance musculaire : la follistatine, inhibiteur naturel de la myostatine et le bimagrumab, inhibiteur du récepteur de type II de la myostatine [87].

#### **IV.5.3. Les mesures associées**

La kinésithérapie active est fortement recommandée pour l'ensemble des MII. En effet, en maintenant une activité physique douce et modérée, elle va lutter contre l'amyotrophie, prévenir les rétractions tendineuses, permettre une augmentation de la force musculaire et

une diminution de la fatigue musculaire. De plus, l'exercice physique limite la prise de poids secondaire à la prise des corticoïdes.

La kinésithérapie passive, avec étirement des muscles et massages, peut être utile surtout chez les patients grabataires.

L'ergothérapie peut être nécessaire chez des patients à mobilité réduite gardant des séquelles de leur maladie.

La prise en charge thérapeutique des pneumopathies d'inhalation repose sur une antibiothérapie adaptée aux germes en cause, associée à des mesures de rééducation fonctionnelle de la déglutition. Une gastrostomie d'alimentation peut être indiquée si les troubles sont sévères et que le traitement est inefficace.

Une oxygénothérapie peut être mise en place s'il existe une hypoxémie, aiguë et transitoire lors des pneumopathies d'inhalations, lors des décompensations de PID ; ou chronique et définitive secondaire à l'évolution fibrosante de l'atteinte pulmonaire.

L'introduction d'une VNI doit être discutée, en cas d'hypoventilation alvéolaire, secondaire à une atteinte bilatérale et sévère des muscles respiratoires.

Enfin, s'il existe une HTP pré-capillaire symptomatique, un traitement spécifique doit être envisagé.

#### **IV.6. Pronostic**

Les principales causes de décès sont les cancers associés, les complications pulmonaires, cardiaques et infectieuses [25].

Avant l'ère de la corticothérapie, les MII constituaient un groupe d'affections particulièrement graves dont le taux de survie spontanée était inférieur à 40% [88]. Désormais, en l'absence de pathologie tumorale associée, le pronostic est plus favorable avec des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 90% [89]. La présence d'un syndrome de chevauchement ou d'une myosite du sujet jeune serait de bon pronostic. À l'inverse, les facteurs de mauvais pronostiques seraient l'âge élevé, l'ethnie noire, une dysphagie, une atteinte cardiaque, une PID, une faiblesse des muscles respiratoires, un début brutal et fébrile, la présence d'anticorps anti-synthétase (en particulier non Jo1) et une thérapeutique inadéquate. En effet, il semblerait, qu'au sein du syndrome des anti-synthétases, les survies globales à 5 et 10 ans sont supérieures pour les patients porteurs de Jo1 par rapport à ceux portant une autre spécificité (respectivement 90% et 70% contre 75% et 47%,  $p < 0,005$ ) [90]. Cette différence significative est attribuée au délai diagnostique plus long pour les patients non Jo1 (0,4 an contre 1 an,  $p < 0,001$ ). Les anti-MDA5 sont associés à des atteintes pulmonaires sévères de mauvais pronostic [91].

## V. Caractéristiques propres aux différentes myopathies inflammatoires idiopathiques

Les MII présentent donc des caractéristiques communes précédemment décrites, mais ont également des manifestations cliniques et immuno-histologiques propres définissant des phénotypes avec une évolution, une prise en charge thérapeutique et un suivi particulier.

En tenant compte de ces caractéristiques et de la découverte de nouveaux auto-anticorps spécifiques des MII, il serait possible d'individualiser sept sous-groupes, que nous allons maintenant détailler.

### V.1. La polymyosite pure

#### V.1.1. Clinique

La nouvelle classification des myopathies inflammatoires, selon Troyanov (2005), isole la "polymyosite pure". Elle se distingue de la classique "polymyosite" par l'absence de manifestations extra musculaires, de cancers et d'autoanticorps spécifiques des myosites. Cette révision de la classification de Peter et Bohan s'est accompagnée d'une baisse de la prévalence estimée de la polymyosite pure, qui représenterait 20% seulement des myosites [92]. Elle touche les adultes de tous les âges avec un sex-ratio de deux femmes pour un homme [5]. Les formes de l'enfant sont exceptionnelles.

#### V.1.2. Histologie

La PM est caractérisée histologiquement par un infiltrat inflammatoire constitué essentiellement de macrophages et de LT CD8, localisé majoritairement dans l'endomysium. L'autre particularité est l'envahissement des fibres saines par du CMH de classe I [93]

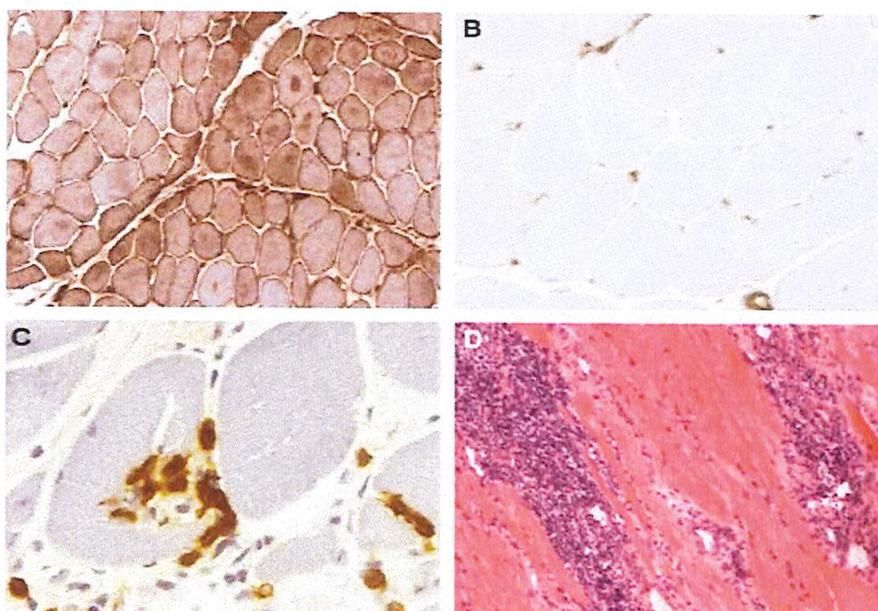


Figure 19: Aspect histologique d'une PM [94]

**A** - 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**

## **V.2. La dermatomyosite**

Les DM sont rares, avec une incidence annuelle un peu plus grande que celle des PM [23]. Elles touchent également plus souvent la femme avec un sex ratio de 2 pour 1. Elles peuvent survenir à n'importe quel âge avec deux discrets pics de fréquence : l'enfant entre 5 et 14 ans, et l'adulte dans la 5e ou 6e décennie. La DM se distingue de la PM par une atteinte cutanée spécifique. Elle est « pure » lorsqu'elle n'est pas associée à un cancer, à des auto-anticorps spécifiques des myosites (autres que les anti-Mi-2 et les anti-p155/p140), à une atteinte extra-musculaire ou extra-cutanée. L'absence d'atteinte musculaire est possible et définit alors la DM amyopathique.

### **V.2.1. Clinique**

L'atteinte musculaire, lorsqu'elle est présente, est comparable à celle des PM.

La particularité des PID dans les DM, notamment amyopathiques, est la survenue spontanée de pneumomédiastin [95] se révélant alors par une dyspnée aggravative, un emphysème sous-cutané, une toux ou une douleur cervicale. Il est révélé parfois fortuitement au TDM thoracique.

Les manifestations cutanées précèdent parfois de quelques mois voire années l'atteinte musculaire. Elles peuvent être spécifiques de la maladie avec notamment :

- L'érythème liliacé des paupières supérieures, dit en « lunettes », quasi pathognomonique de la maladie [96]



Figure 20: Erythème liliacé des paupières [92]

- Les papules de Gottron, 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)



Figure 21: Papules de Gottron sur les faces d'extension des articulations de doigts [97]

- Le signe de la manucure qui se manifeste par la présence d'un érythème péri-unguéal douloureux à la pression.



Figure 22: Signe de la «manucure» [98]

D'autres manifestations cutanées sont possibles, mais plus rares et non spécifiques : les papules leucocytoclasiques, les hémorragies en « flammèches », l'érythème lichénoïde du dos et des épaules ou encore une atteinte muqueuse. Un syndrome de Raynaud est présent dans 10 à 15% des MII et peut s'accompagner d'un aspect sclérodermiforme des doigts au cours des DM associées à une sclérodémie créant ainsi une scléro-dermatomyosite.

### V.2.2. Histologie

La DM est caractérisée histologiquement par un infiltrat inflammatoire constitué essentiellement de LB et de LT CD4, localisé majoritairement dans les régions péri-vasculaires. Les autres particularités sont l'atrophie péri-fasciculaire et la raréfaction des capillaires, secondaire aux dépôts intra-vasculaires de complexes immuns IgG/IgM et/ou C3 et surtout du complexe d'attaque membranaire du complément C5bC9 [99].

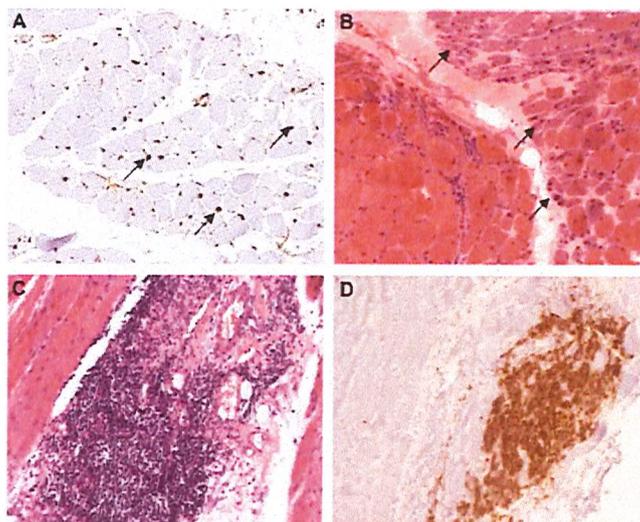


Figure 23: Aspect histologique d'une DM[94]

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

**B** - Atrophie péri-fasciculaire

**C** - Infiltrat inflammatoire péri-vasculaire

**D** - Anticorps anti-CD20 témoignant de la présence de lymphocytes B

### V.2.3. Anticorps spécifiques des dermatomyosites

#### V.2.3.1. Anti-Mi2

Ils exercent des fonctions de type hélicase et acétylase-désacétylase dirigées contre un complexe macromoléculaire nucléaire qui régule la fixation des facteurs de transcription sur l'ADN. Dans un modèle de souris transgénique, Mi-2 était impliqué dans le développement de la membrane basale de l'épiderme, ce qui suggère l'importance de cet auto-antigène dans l'apparition des lésions cutanées des myosites [100].

Les anticorps anti-Mi2 sont identifiés dans 5 à 15% des MII et sont très spécifiques des DM [101]: 97% des patients avec anti-Mi2 ont une DM.

Le pronostic de ces formes est en règle excellent et il n'y a en général pas de cancer associé ni d'atteinte interstitielle pulmonaire [102].

#### V.2.3.2. Anti-p155/140 (TIF1- $\gamma$ )

Ils sont dirigés contre le peptide p155/140 qui correspond à un facteur de transcription nucléaire appelé TIF1- $\gamma$  (Transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ ), impliqué dans la différenciation cellulaire [103,104].

Les auto-anticorps anti-TIF1- $\gamma$  s'observent dans 10 % des DM environ. Leur présence est peu associée à une atteinte pulmonaire interstitielle. En revanche, une atteinte dermatologique plus sévère pouvant aller jusqu'à la nécrose et à un risque accru de pathologie maligne chez l'adulte, leur est associée [103–106].

### **V.2.3.3. Anti-CADM-140 (MDA5)**

Les anti-p140 (ou anti- MDA-5 pour melanoma differentiation-associated gene 5) sont fortement associés à des formes amyopathiques de DM d'où l'appellation CADM (clinically amyopathic dermatomyositis). Ils sont dirigés contre des récepteurs de pathogènes intracellulaires impliqués dans l'immunité innée.

Ils s'observent dans 13 à 35 % des patients atteints de DM et 53 à 73 % des patients présentant une DM amyopathique [105]. Leur présence est plus fréquemment associée à des ulcérations cutanées [107] et à une atteinte pulmonaire interstitielle plus 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 [108]. Un seul cas d'association à une pathologie maligne a été rapporté [103].

### **V.2.3.4. Anti-MJ (NXP2)**

Ils sont dirigés contre une protéine de la matrice nucléaire (NXP-2), impliquée dans la régulation de la transcription, le métabolisme des ARN et le maintien de la structure nucléaire.

Les antis-MJ ont été rapportés initialement chez 5% des DM de l'adulte où ils semblaient être associés à une atteinte interstitielle pulmonaire dans 65% des cas et à des signes systémiques marqués [109]. Une étude plus récente remet complètement en cause ces résultats avec une prévalence retrouvée de 15% dans les PM et 30% dans les DM de l'adulte sans atteinte pulmonaire associée [110].

### **V.2.3.5. Anti-SAE**

Ils sont dirigés contre une enzyme activant les protéines SUMO (Small Ubiquitin-Like Modifier) impliquées dans les modifications post-traductionnelles.

Les anticorps anti-SAE sont surtout observés au cours de DM le plus souvent initialement amyopathiques. Toutefois, dans la plupart des cas, la myopathie apparaît ultérieurement avec souvent une atteinte sévère avec dysphagie [111].

En revanche, l'atteinte interstitielle pulmonaire et l'association à un cancer sont rares [112].

## **V.3. Le syndrome des anti-synthétases**

Bien que sa prévalence soit inconnue dans la population générale, il représente 20 à 40% des MII [113]. Il touche particulièrement les populations du sud de l'Europe avec un sex-ratio de trois femmes pour un homme. Tous les âges sont touchés, mais l'âge moyen de survenue de la maladie se situe aux alentours de la quarantaine [43].

### **V.3.1. Clinique**

Le SAS se caractérise par l'association inconstante au cours d'une polymyosite de sévérité variable, d'une fièvre, d'une polyarthrite, parfois érosive et déformante, classiquement symétrique et distale, touchant les poignets, les MCP, et les inter-phalangiennes [99,114].

Un syndrome de Raynaud est également souvent retrouvé (60% des patients) et peut précéder de plusieurs années l'apparition de l'atteinte musculaire. Isolé, il pose le problème du diagnostic différentiel avec une sclérodermie [99].

Une des atteintes caractéristiques de la maladie est la présence de «mains de mécaniciens», correspondant à une hyperkératose fissuraire des doigts, pouvant toucher jusqu'à 70% des patients [115].



Figure 24: Mains de mécaniciens [92]

Les anticorps anti-synthétases sont associés dans 75 % des cas à la présence d'une PID [43,116]. L'atteinte pulmonaire peut être d'ailleurs le seul symptôme de la maladie [117].

Globalement, le SAS a un pronostic assez sévère, car la mortalité, liée à l'atteinte pulmonaire est trois fois plus élevée que celle des myosites sans anti-synthétases.

### V.3.2. Histologie

Le SAS est caractérisé histologiquement selon Frikha et al. [118] par un infiltrat inflammatoire constitué essentiellement de macrophages. La particularité de ce syndrome est la localisation essentiellement périmysiale de l'inflammation avec fragmentation secondaire du tissu.

### V.3.3. Auto-anticorps du syndrome des anti-synthétases

Ils sont dirigés chacun contre une enzyme aminoacyl-ARNt synthétase distincte qui permet la fixation d'un acide aminé donné sur son ARN de transfert lors de la synthèse protidique cytoplasmique.

L'anti-Jo1 dirigé contre l'enzyme histidyl-ARNt-synthétase est le plus fréquent (60 à 80% des cas). Dans les 20 à 40% restants, il s'agit de l'anti-thréonyl-ARNt synthétase (PL7) (10 à 20% des cas), l'anti-alanyl-ARNt synthétase (PL12) (5 à 10% des cas), 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-phénylalaninyl-ARNt synthétase (Zo).

Ces auto-anticorps ne sont pas associés entre eux ni à une maladie néoplasique en générale. L'association à une connective est en revanche possible dans environ 5% des cas [96].

Seuls Jo1, PI7 et PI12 sont recherchés en routine par la réalisation du dot myosite.

#### V.3.3.1. Sous-groupe Jo1

Une myosite accompagnée de signes systémiques, d'arthrites et de mains de mécanicien est présente chez 80% des patients.

Une atteinte pulmonaire interstitielle est retrouvée chez 60% des patients [119,120].

### **V.3.3.2. Sous-groupe PI7**

L'atteinte musculaire n'est présente que dans la moitié des cas et souvent peu sévère.

En revanche, les atteintes interstitielles pulmonaires sont beaucoup plus fréquentes chez les patients porteurs de cette spécificité ce qui explique leur pronostic plus sombre [120,121]. Il semblerait également qu'ils soient plus à risque de développer une hypertension artérielle pulmonaire [122,123].

### **V.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 avec notamment la quasi-totalité des patients qui présenteront une pathologie interstitielle pulmonaire [121] et un pronostic similaire [120]. L'atteinte musculaire est retrouvée chez presque la moitié des patients [118]. La fièvre, les atteintes cutanées et articulaires sont plus rares qu'avec Jo1.

### **V.3.3.4. Sous-groupes EJ**

Le tableau clinique serait identique à celui des autres anticorps anti-synthétases mais la fréquence des PID chez les patients possédant cette spécificité serait plus élevée de 10 à 20 % dans l'étude de Targoff qui ne concerne cependant que 6 patients [124].

## **V.4. Les myopathies nécrosantes à médiation immune à SRP et HMG-CoA-Reductase**

Leur définition est essentiellement histologique, avec la présence à la biopsie musculaire, de multiples lésions de nécrose-régénération associées à peu ou pas d'infiltrat inflammatoire et une prépondérance de macrophages [1,2]. Devant un aspect de myopathie nécrosante, il faut avant tout éliminer une étiologie génétique, notamment une dystrophie musculaire, une myopathie métabolique et certaines myopathies toxiques. La différenciation récente des MNMI rend l'estimation de leur prévalence difficile, mais elles semblent cependant relativement rares.

Cliniquement, elles se manifestent généralement par une myopathie sévère, de début subaigu, avec déficit moteur marqué et rhabdomyolyse importante. Des formes plus insidieuses ont également été rapportées.

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 associées à une connectivite ou à un cancer [126,127].

### **V.4.1. Auto-anticorps spécifiques des myopathies nécrosantes à médiation immune**

#### **V.4.1.1. Anti-SRP**

Ils sont dirigés contre une ribonucléoprotéine cytoplasmique, appelée Signal Recognition Particle (SRP), qui assure le guidage des ribosomes et des chaînes polypeptidiques vers le réticulum endoplasmique [105,128].

Cette spécificité s'observe principalement entre 35-45 ans, plus souvent chez la femme (sex-ratio à 3,5) [129].

Sur le plan musculaire, le déficit est souvent proximal, brutal, d'emblée sévère et douloureux [130], avec des myalgies dans 66 à 80% des cas, un taux de CPK souvent supérieur à 10 000 UI/L [131], et une dysphagie dans 30 à 69% des cas justifiant la recherche systématique d'une atteinte des muscles pharyngés. Les patients peuvent devenir grabataires en quelques

semaines après le début des symptômes. Toutefois, il semble exister des formes d'évolution plus insidieuse, comparable à celle d'une dystrophie musculaire [129].

Sur le plan pulmonaire, une atteinte interstitielle du parenchyme ou une altération des muscles respiratoires est possible responsable alors d'un syndrome restrictif.

L'atteinte cardiaque est plus importante que dans les autres MII essentiellement à type de cardiopathie hypertrophique [132], 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%) [129].

Les patients porteurs d'anticorps anti-SRP présenteraient une mauvaise réponse aux traitements immunosuppresseurs standards [133,134] et donc un plus mauvais pronostic (25 % de survie à 5 ans).

#### **V.4.1.2. Anti-p200/100 HMG-CoA réductase**

Ils sont dirigés contre la 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A réductase (anti-HMGCR), cible du traitement par statines, ce qui explique sa présence beaucoup plus fréquente chez des patients ayant reçu ce traitement. Toutefois, des cas de MNAI avec anticorps anti-HMGCR ont également été rapportés chez des patients n'ayant jamais pris de statines [135].

Bien que l'âge de début soit un peu plus tardif (vers 50-60 ans) [135], les manifestations cliniques sont quasiment similaires à celles des myosites à SRP avec habituellement une myopathie douloureuse souvent sévère et une rhabdomyolyse importante. Peu de manifestations extra-squelettiques sont décrites et particulièrement au niveau pulmonaire, mais le nombre de patients identifiés comme porteurs de cette spécificité est encore faible [136].

Les patients nécessitent en règle générale une bithérapie par corticoïdes et methotrexate ou IgIV [135].

#### **V.5. Les myosites de chevauchement hors syndrome des anti-synthétases et myosite nécrosante à médiation immune**

Elles sont caractérisées par l'association d'un PM ou d'une DM à une connectivite (dans 10 à 20% des cas) avec une prédominance pour la sclérodermie [137], puis le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus, le syndrome des antiphospholipides, la polyarthrite rhumatoïde, une thyroïdite ou encore une cirrhose biliaire primitive [96]. Ce sous-groupe touche particulièrement les femmes avec un sex ratio de 9 femmes pour 1 homme, avec un âge de début de la maladie d'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.

Ces types de myosites sont en général plus sévères et chroniques que les formes pures, avec un risque élevé de corticorésistance et/ou de rechute, et nécessitent presque toujours des immunosuppresseurs [92].

## **V.5.1. Immunologie spécifique**

### **V.5.1.1. Anti-Pm-Scl**

Ils sont dirigés contre un complexe multiprotéique capable de cataboliser différents types d'ARN, notamment ceux présentant des anomalies.

Les patients de ce sous-groupe présentent fréquemment une PM associée à des atteintes classiques de la sclérodermie constituant ainsi une scléromyosite. Cliniquement, on peut retrouver des pathologies pulmonaires interstitielles sévères, un syndrome de Raynaud, des calcinoses sous-cutanées et des atteintes œsophagiennes.

Du fait de ces manifestations systémiques intriquées, Pm-Scl semble être un marqueur de mauvais pronostic [138,139] d'autant plus qu'une néoplasie peut venir se surajouter [140].

### **V.5.1.2. Anti-Ribonucleoprotéine (anti-RNP)**

Ils sont dirigés contre des ribonucléoprotéines nucléaires participant à l'épissage des ARN pré-messagers et sont retrouvés dans presque toutes les connectivites et 10% des PM et DM [141].

Les patients porteurs de cette spécificité ont souvent un syndrome de Raynaud sévère et une sclérodactylie, mais, en raison de la très bonne corticosensibilité, le pronostic est généralement bon [142].

### **V.5.1.3. Anti-Ku**

Ils sont dirigés contre une protéine nucléaire qui participe à la réparation de l'ADN, à la maintenance télomérique, mais aussi à la régulation de la transcription.

Les patients de ce sous-groupe associent généralement une PM avec un lupus érythémateux disséminé (LED), un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) ou une sclérodermie systémique (Scl), réalisant alors un tableau de connectivite mixte. La symptomatologie clinique associe atteinte interstitielle pulmonaire, atteinte articulaire, myosite et syndrome sec. Les manifestations pulmonaires sont souvent sévères, apparentées à celle de la sclérodermie systémique, avec une corticorésistance fréquente [143,144].

## **V.6. Les myosites associées aux cancers**

Cette association est retrouvée dans 15 à 30 % des cas [89,145,146], surtout après 40 ans et pour les formes aiguës et isolées. Un âge avancé, l'absence d'auto-anticorps et la résistance de la myosite à la corticothérapie sont des éléments en faveur du caractère néoplasique.

La myosite précède l'apparition du cancer dans la majorité des cas avec un délai moyen le plus souvent inférieur à 1 an, mais pouvant dépasser 2 ans. Tous les types de cancers peuvent être concernés avec une prédominance des cancers du sein, du poumon, de l'utérus ou des ovaires chez la femme ; et de lymphomes non hodgkiniens, de tumeurs épithéliales bronchiques, prostatiques ou digestives (colon, rectum, pancréas) chez l'homme [89,146,147].

L'association myosite-cancer semblerait plus élevée chez les patients porteurs de la spécificité anti-P55/140 (TIF1g) (70% des cas), bien que sa recherche ne soit pas encore réalisée en routine.

Toute myosite chez un sujet de plus de 40 ans impose donc un bilan carcinologique incluant au minimum un examen clinique complet avec dosage de PSA, mammographie et scanner thoraco-abdominal selon les points d'appels cliniques.

## **V.7. La myosite à inclusions**

Il en existe deux formes : une inflammatoire primitive, la plus fréquente, concernant le plus souvent l'homme (sex ratio de 2 pour 1), après 60 ans [148] ; une seconde héréditaire, autosomique récessive ou dominante, non inflammatoire, et touchant le sujet jeune. Dans tous les cas, il s'agit d'une maladie rare qui, dans sa forme inflammatoire, représente 16 à 28 % des MII [96]

### **V.7.1. Clinique**

Les patients présentent une myopathie chronique peu douloureuse, sans atteinte cutanée avec typiquement un déficit myogène et une atrophie musculaire d'installation progressive, bilatérale, souvent asymétrique, avec un déficit à la fois proximal et distal d'emblée [96].

Le caractère asymétrique et l'atteinte sélective de certains muscles sont évocateurs : atteinte du tibial antérieur et du quadriceps aux membres inférieurs, fléchisseurs du poignet et des doigts, palmaires, biceps et triceps aux membres supérieurs [22,149,150]. Une dysphagie peut se manifester dans 15 à 20 % des formes tardives, au cours desquelles les troubles de déglutition peuvent aboutir à une pneumopathie d'inhalation. Les atteintes viscérales sont moins fréquentes qu'au cours des autres MII. Cependant, une neuropathie périphérique clinique et/ou électrique est souvent présente [151]. La symptomatologie est parfois superposable à celle d'une PM classique, augmentant le délai diagnostique qui varie de 5 à 8 ans depuis l'apparition des premiers signes de la maladie [152].

Devant toute myosite survenant chez un sujet âgé, ou résistante au traitement entrepris, une myosite à inclusion devrait donc être évoquée.

### **V.7.2. Histologie**

La myosite à inclusion est caractérisée histologiquement par un infiltrat inflammatoire constitué essentiellement de macrophages et de lymphocytes T CD8+, localisé majoritairement dans l'endomysium et les régions périvasculaires. Les foyers de nécrose et de régénération sont rares, mais on observe une surexpression focale des molécules du HLA de classe I sur le sarcolemme des fibres musculaires envahies [96,148].

La microscopie optique montre des vacuoles bordées intra cytoplasmiques éosinophiles, de structures tubulo-filamentaires en microscopie électronique. Leur présence permet d'affirmer le diagnostic.

### **V.7.3. Anticorps spécifiques**

Depuis peu, sont décrits des anticorps évocateurs des myosites à inclusion : les Anti-cytosolic 5-nucleotidase 1A (anti-cN1A) et les anti-muscles squelettiques up-44 (Muscle Specific Protein 44), dont la signification reste à préciser [153].

#### V.7.4. 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 5. Depuis, de nouveaux travaux ont simplifié sa définition facilitant son diagnostic [151].

Tableau 5: Critères diagnostiques adaptés et modifiés selon Griggs [151].

A	Critères cliniques
1.	Durée d'installation > 6 mois
2.	Âge > 30 ans
3.	Atteinte musculaire proximale ET distale des bras et des jambes avec : <ul style="list-style-type: none"><li>• Atteinte des fléchisseurs des doigts</li><li>• Atteinte des fléchisseurs du poignet &gt; atteinte des extenseurs</li><li>• Atteinte quadricipitale</li></ul>
B.	Critères paracliniques
1.	Taux sérique de CPK < 12 fois la normale
2.	EMG en faveur d'une myopathie inflammatoire
3.	Biopsie musculaire : <ul style="list-style-type: none"><li>a. Envahissement des fibres musculaires non nécrotiques par des cellules mononucléées</li><li>b. Vacuoles bordées intra-cytoplasmiques</li><li>c. Dépôts amyloïdes intra-cellulaires ou tubulo-filaments de 15 à 18 nm à la microscopie électronique</li></ul>
Myosite à inclusion certaine : B3.a-c	
Myosite à inclusion probable : A1-3 et B1 et B2 et B3.a	

## VI. Objectifs

---

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les manifestations respiratoires des patients atteints de myopathies idiopathiques inflammatoires à partir d'un dot myosite positif.

## VII. Méthodes

---

### VII.1. Méthode générale

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, rétrospective portant sur l'ensemble des prescriptions de dot myosite dans le laboratoire d'Immunologie du CHU de Limoges effectuées entre le 01/01/2013 et le 31/05/2018, dans la continuité du travail réalisé par Monsieur le Docteur Vignaud [154].

Les résultats de l'examen ont été extraits à partir du logiciel « Glims ». Les patients qui avaient au moins un anticorps positif au dot myosite (à savoir anti-Jo1, PI7, PI12, EJ, SRP, MDA-5, Ku, Pm-Scl, Scl70) ont été sélectionnés. Il est à noter que les spécificités Scl 70 et SSA/Ro52 n'ont pas été retenues dans l'analyse étant donné qu'elles n'appartiennent pas aux auto-anticorps spécifiques des myosites. De même, les patients avec spécificités TIF1- $\gamma$  et Mi2, rarement responsables de complications pulmonaires, n'ont pas été étudiés.

Les données cliniques et paracliniques ont ensuite été récupérées via le logiciel « Crossway ».

Grâce à ces informations, les patients ont pu être classés en 5 groupes :

- Syndrome des anti-synthétases,
- Dermatomyosites,
- Myosites de chevauchement,
- Myosites nécrosantes à médiation immune
- Myosites associées au cancer.

Les polymyosites pures n'ont pas été étudiées devant leur absence d'anticorps spécifiques au dot myosite. De la même façon, les myosites à inclusion, dont les complications pulmonaires sont principalement les pneumopathies d'inhalation pour lesquelles la prise en charge implique plus rarement le pneumologue, n'ont pas été incluses dans ce travail.

Pour chaque groupe, nous avons recherché :

- L'existence de mains de mécaniciens
- Les manifestations respiratoires (toux, dyspnée, troubles de la déglutition, hypoventilation alvéolaire et hypoxémie)
- Le dernier bilan pulmonaire, à savoir scanner thoracique, EFR, TM6, étude des muscles respiratoires et ETT afin d'étudier le retentissement de la MII sur la fonction respiratoire
- Les traitements utilisés à visée pulmonaire : oxygénothérapie, VNI et épargneurs cortisoniques habituellement prescrits dans les PID des MII (cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, rituximab et IgIV). La prescription de corticoïdes n'a pas été analysée. En effet, la quasi-totalité des patients reçoivent ce traitement en première intention, il n'y aurait donc pas eu de différence statistique entre les différents groupes étudiés.

### VII.2. Méthode statistique

Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et des conditions d'utilisation des tests utilisés.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.  
Le logiciel utilisé est « SAS 9.1.3 » (SAS Institute, Cary, USA).

## VIII. Résultats

---

### VIII.1. Statistiques descriptives

#### VIII.1.1. Données générales de l'étude

##### VIII.1.1.1. Populations étudiées

De janvier 2013 à mai 2018, 1544 dot myosite ont été demandés, dont 5 se sont révélés ininterprétables et 7 non-conformes à la réception.

Les dossiers de 97 patients avec au moins un anticorps spécifique des myopathies inflammatoires au dot myosite ont été étudiés.

L'âge moyen des patients est de 58 ans avec une prédominance féminine (60 patientes soit 62%).

##### VIII.1.1.2. Motifs de prescription du dot myosite

Les motifs de prescription du dot myosite sont essentiellement cliniques et ont pu être retrouvés chez 93 patients :

- Signes respiratoires chez 36 patients :
  - Isolés chez 9 patients
  - Associés à des signes musculaires chez 14 patients
  - Associés à des anomalies au scanner thoracique chez 8 patients
  - Associés à des signes cutanés chez 2 patients
  - Associés à des signes cutanés et musculaires chez 3 patients
- Signes musculaires chez 53 patients :
  - Isolés chez 26 patients
  - Associés à des signes cutanés chez 10 patients
- Signes cutanés chez 26 patients (isolés chez 11 patients)

##### VIII.1.1.3. Services demandeurs du dot myosite

Les services qui ont demandé le dot myosite se répartissent de la manière suivante :

- 69 prescriptions pour la Médecine Interne soit 71%
- 11 pour la pneumologie soit 11%
- 6 pour la neurologie soit 6%
- 4 pour la rhumatologie soit 4%
- 2 pour la dermatologie soit 2%
- L'unité de soins intensifs neuro-vasculaire a demandé 2 fois un dot myosite :
  - 1 fois pour un patient hospitalisé pour un accident vasculaire cérébral. Le motif de prescription de l'examen n'a pas été retrouvé dans le dossier informatique du patient

- 1 autre fois au cours d'un hébergement pour la neurologie chez un patient avec signes cutanés, musculaires et respiratoires présentant des anomalies au scanner thoracique.
- La néphrologie a prescrit 1 fois un dot myosite pour une patiente qui présentait en plus des œdèmes des membres inférieurs, ayant motivé l'hospitalisation, un syndrome infiltratif au scanner thoracique associé à des signes respiratoires
- La cardiologie a demandé 1 fois un dot myosite dont le motif n'a pas été retrouvé
- La polyclinique a prescrit également 1 fois cet examen.

#### **VIII.1.1.4. Diagnostic porté au cours de l'étude**

Sur les 97 patients qui présentaient un dot myosite positif, un diagnostic a pu être posé chez 78 d'entre eux (80%).

Chez 11 patients (11%), le dossier informatique ne permettait pas de retrouver un diagnostic (5 EJ, 2 Jo1, 1 Ku, 1 SRP, 1 MDA5 et 1 MDA5-Pm-Scl).

Pour 8 patients (8%), le diagnostic était encore en cours en date du mois de mai 2018 (1 Jo1 et Pm-Scl, 1 PI12, 2 Ku, 1 PI7 et MDA5, 1 Pm-Scl, 1 SRP et 1 EJ).

Une myopathie inflammatoire a été diagnostiquée pour 51 patients (54%). Leurs caractéristiques précises seront exposées dans le chapitre consacré au MII.

Les diagnostics retenus pour les 27 patients restants (28%) sont répartis de la manière suivante :

- Une fibromyalgie a été conclue pour 5 patients (6%) (1 MDA5, 2 PI12 dont 1 faiblement positif, 1 PI7 et 1 Pm-Scl).
- Deux connectivites non typables (1 Ku et 1 EJ), une polyarthrite non typable (PI7), une polyarthrite réactionnelle post virale (Pm-Scl), une sarcoïdose (Pm-Scl), une fibrose pulmonaire idiopathique (Pm-Scl) et un syndrome dépressif (Ku) ont été évoqués chez 7 patients (7%).
- 10 patients avaient un dot myosite positif dans un contexte de maladie auto-immune préexistante (10%), sans pour autant que le diagnostic de MII ait été retenu :
  - 1 patient avait un Gougerot (Ku)
  - 1 patient avait un purpura thrombopénique idiopathique (PI7)
  - 1 patient avait un Gougerot associé à un SAPL (SRP faiblement positif)
  - 1 patient avec un LED (1 MDA5)
  - 1 patient avait un LED associé à syndrome des anti-phospholipides (SAPL) (Ku)
  - 1 patiente avait une thyroïdite d'Hashimoto (Pm-Scl)
  - 2 patients avaient un SAPL (1 Ku faiblement positif et 1 SRP)
  - 2 patients avaient un syndrome de Sharp (1 Ku et 1 Pm-Scl)
- 4 patients avaient un dot myosite positif dans un contexte d'infection (5%) :

- Au cours d'une bronchiolite associée à des signes cutanés atypiques pour 1 patient (SRP)
- Au cours d'une pleuropneumopathie pour 2 patients. L'un d'entre eux présentait un aspect de pneumopathie interstitielle au scanner thoracique dont l'imputabilité à une surcharge hydrosodée était douteuse ce qui a motivé le dot myosite (SRP). Pour l'autre patient, le motif de l'examen n'a en revanche pas été retrouvé (Ku)
- Au cours d'une sprue tropicale chez 1 patient qui présentait des douleurs articulaires et des crampes musculaires (SRP faiblement positif).
- Un syndrome occlusif sur fécalome a été retrouvé chez 1 patient (1%) au cours d'un bilan d'altération de l'état général avec vomissements et anomalies au scanner abdominal. Le motif de prescription du dot myosite n'a pas été clairement identifié (Jo1).

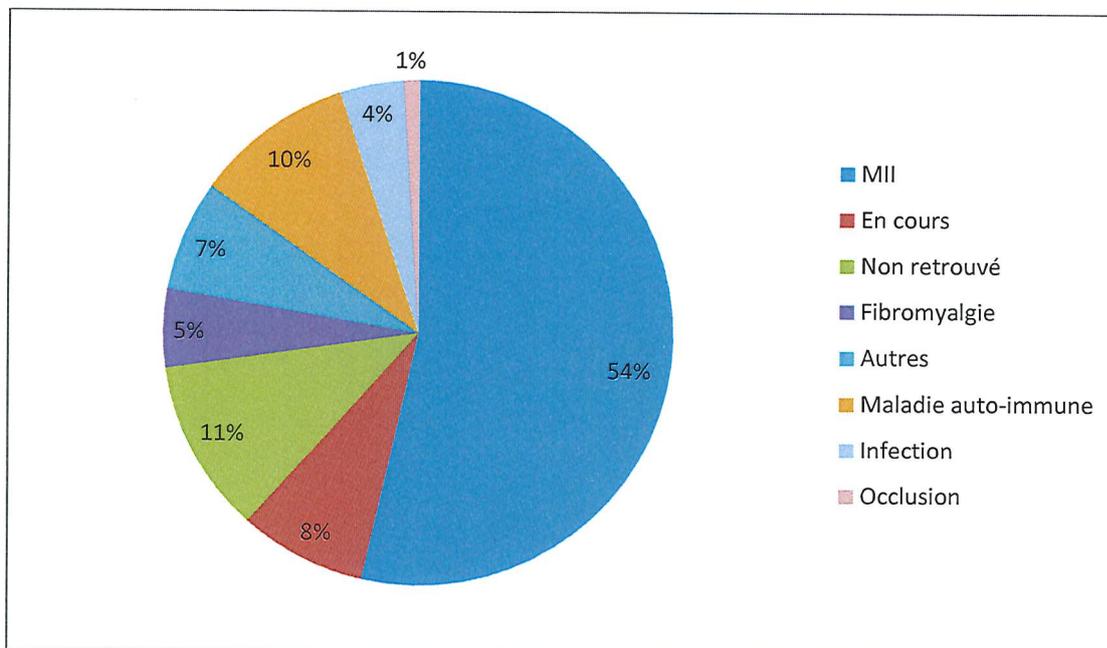


Figure 25: Répartition des différents diagnostics à l'issue du dot myosite

### VIII.1.1.5. Spécificité du dot

Les dots myosites des 97 patients avaient comme spécificité :

- 19 JO1 dont 16 SAS
- 1 JO1 et PI7 : 1 SAS
- 2 JO1 et Pm-Scl dont 1 SAS
- 8 PI12 dont 4 SAS (2 avec atteinte interstitielle pulmonaire (50%) : 1 fibrose et 1 PINS) et 1 myosite associée à un cancer
- 1 PI12 et Pm-Scl : 1 SAS
- 7 PI7 dont 4 SAS avec une atteinte interstitielle pulmonaire pour tous les patients (100%) (3 fibroses et 1 PINS)

- 14 Pm-Scl dont 6 scléromyosites et 1 tumeur neuroendocrine de type carcinoïde
- 14 Ku dont 4 syndromes de chevauchement anti-Ku
- 12 SRP dont 5 MNMI à SRP
- 4 MDA5 dont 1 DM
- 2 MDA5-EJ : 1 DM et 1 MNMI
- 1 MDA5 et PI7
- 2 MDA5 et Pm-Scl dont 1 scléromyosite
- 10 EJ dont 3 SAS

### VIII.1.2. Études du sous-groupe diagnostiqué comme myopathies inflammatoires idiopathiques

#### VIII.1.2.1. Caractéristiques générales

Ce groupe comprend 51 patients, dont la répartition au sein des MII est la suivante :

- 30 syndromes des anti-synthétases (58%)
- 11 myosites de chevauchement (22%)
- 6 MNMI (12%)
- 2 DM dont 1 pures (4%)
- 2 myosites associées au cancer (4%)

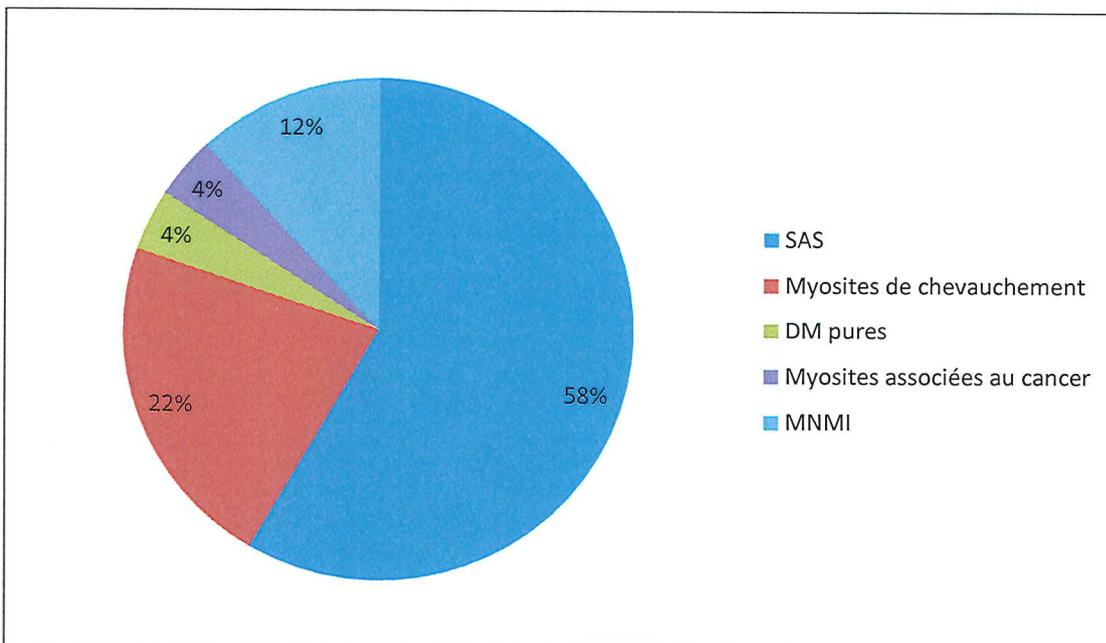


Figure 26: Répartition des différents sous-groupes de MII

La répartition des sexes dans les MII est la suivante : 32 femmes (63%) et 19 hommes (37%).

La moyenne d'âge toutes MII confondues au moment du diagnostic est de 61.5 ans (61 ans pour les femmes et 62 ans pour les hommes) avec des extrêmes allant de 28 à 84 ans.

4 décès (8%), 3 femmes et 1 homme, sont survenus parmi ces 51 patients. L'un chez une patiente porteuse d'une myosite associée à un adénocarcinome pulmonaire ; deux autres chez des patients atteints d'un SAS dont l'une est décédée des suites d'une détresse respiratoire aiguë compliquant sa fibrose pulmonaire, l'autre d'une aggravation de son HTP enfin la dernière, d'une méningo-encéphalite probablement d'origine infectieuse.

### **VIII.1.2.2. Syndrome des anti-synthétases**

Ce diagnostic a été porté chez 30 patients (58% des MII), 12 hommes et 18 femmes avec comme moyenne d'âge au diagnostic 61ans (extrêmes : 28 et 84 ans). 16 d'entre eux (53%) ont une spécificité Jo1, 4 PI12 (13%), 4 PI7 (13%) et 3 EJ (10%) sachant que 3 patients avaient une double positivité : l'un était positif à Jo1 et PI7, un autre à Jo1 et Pm-Scl et le dernier à PI12 et Pm-Scl.

4 mains de mécaniciens ont été rapportées (13%).

Des symptômes respiratoires ont été retrouvés chez 24 patients (80%). La dyspnée était le signe le plus fréquent et a été retrouvée chez 23 patients (96%), associée à une toux sèche chez 9 patients (38%), à une hypoxémie chez 4 patients (17%), à des troubles de la déglutition chez 3 patients (12%) et à une hypoventilation alvéolaire chez 1 patient (4%). Un seul patient a présenté une toux sèche de manière isolée.

14 patients (46%) avaient un TVR aux EFR, associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire.

L'analyse des muscles respiratoires était altérée chez 5 patients (17%) mais un seul a présenté une hypoventilation alvéolaire qui a nécessité la mise en place d'une VNI.

8 patients (27%) avaient une distance de marche inférieure à 80% de la théorique et 5 patients (18%) ont présenté une désaturation significative au TM6 dont seulement 2 ont nécessité une oxygénothérapie.

Le scanner thoracique était anormal chez 23 patients (76%) : 20 avaient une pneumopathie interstitielle (74%) (16 fibroses et 4 PINS) et 3 des anomalies non spécifiques (11%). Tous les patients PI7 positifs avaient une pneumopathie interstitielle au scanner thoracique (4 fibroses et 1 PINS), de même que 12 des 16 patients Jo1 positifs (75%) (10 fibroses et 2 PINS), ainsi que 3 des 5 patients PI12 positifs (60%) (2 fibroses et 1 PINS) et 1 des 3 patients EJ positif (33%) (fibrose).

3 patients (10%) ont présenté une HTP à l'ETT : elle était minime pour la femme (Jo1 positive) et a été traitée seulement par oxygénothérapie alors qu'elle était sévère chez les 2 autres patients (PI7 et EJ positif) qui ont reçu de l'oxygénothérapie, du sildénafil et du bosentan pour l'un, de l'ambrisentan et du tadalafil pour l'autre.

37,5% des patients avec fibrose pulmonaire ont été traités par cyclophosphamide, 19% par IgIV, 12,5% par rituximab et 6% par mycophénolate mofétil.

75% des patients avec PINS ont été traités par mycophénolate mofétil et 50% par IgIV mais aucun d'entre eux n'a reçu de cyclophosphamide ni de rituximab.

3 patients de ce groupe sont décédés (10%) : l'un des suites d'une détresse respiratoire aiguë compliquant sa fibrose pulmonaire, l'autre d'une aggravation de son HTP et le dernier d'une méningo-encéphalite probablement d'origine infectieuse.

### **VIII.1.2.3. Myosites de chevauchement**

8 femmes (73%) et 3 hommes (27%) ont été identifiés dans ce sous-ensemble (22% des MII) avec une moyenne d'âge au diagnostic de 62 ans (extrêmes : 47 et 82 ans). Les spécificités mises en évidence sont 7 anti-Pm-Scl dont 1 Pm-Scl-MDA5 et 4 Ku.

#### **VIII.1.2.3.1. Spécificité anti-Pm-Scl**

4 patients ont présenté des symptômes respiratoires (57%). La dyspnée était présente chez tous les patients (100%), associée à une hypoxémie et une toux sèche chez 1 patient (14%) ; et à des troubles de la déglutition chez 1 autre (14%).

4 patients avaient un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire (57%) dont 2 pour qui il était associé à un TVR (29%).

L'analyse des muscles respiratoires était altérée chez 2 patients (29%) mais aucun d'entre n'a présenté d'hypoventilation alvéolaire nécessitant la mise en place d'une VNI.

Aucun des patients de ce groupe n'a présenté de désaturation au TM6 mais un patient avait une distance de marche inférieure à 80% de la théorique (14%).

Le scanner thoracique était anormal chez 3 patients (43%) : 1 avait une pneumopathie interstitielle à type de PINS (14%) et 2 des anomalies non spécifiques (29%).

Le patient avec la PINS a été traité par rituximab.

Aucun des patients de ce groupe n'a présenté d'HTP à l'ETT ni n'est décédé.

#### **VIII.1.2.3.2. Spécificité anti-Ku**

Dans ce groupe de 4 patients, 50% ont présenté des symptômes pulmonaires. L'un des patients avait une dyspnée isolée et pour l'autre, elle était associée à une toux sèche.

Tous les patients avaient un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire dont 1 pour qui il était associé à un TVR (25%).

Aucun de ces patients n'a montré d'altération des muscles respiratoires ni de désaturation au TM6.

Le scanner thoracique était anormal chez 3 patients (75%) : 1 avait une pneumopathie interstitielle à type de fibrose (25%) et 2 des anomalies non spécifiques (50%).

Le patient avec la fibrose pulmonaire a été traité par mycophénolate mofétil.

Aucun des patients de ce groupe n'a présenté d'HTP à l'ETT ni n'est décédé.

#### **VIII.1.2.4. Myopathies nécrosantes à médiation immune**

3 femmes et 3 hommes appartiennent à ce groupe avec comme moyenne d'âge au diagnostic 56 ans (extrêmes : 39 et 79 ans). 5 patients avaient une spécificité SRP et 1 patiente a présenté une fois sur un dot myosite, une spécificité MDA5 et EJ (positive à HMG-CoA-Reductase par ailleurs).

3 patients (50%) ont présenté des symptômes pulmonaires : 2 patients avaient une dyspnée isolée (33%), et l'autre une toux sèche (16%).

2 patients (33%) avaient un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR.

Aucun des patients de ce groupe n'a montré d'altération des muscles respiratoires.

Le patient (16%) qui a présenté une désaturation significative au TM6 et a nécessité l'introduction d'une oxygénothérapie, avait une distance de marche inférieure à 80% de la théorique.

Le scanner thoracique était anormal chez 2 patients (33%) : l'un avait une pneumopathie interstitielle à type de fibrose et l'autre présentait des anomalies non spécifiques.

Un seul patient (16%) a présenté une HTP à l'ETT pour laquelle il a été traité par tadalafil, ambrisentan et oxygénothérapie.

Le patient avec la fibrose pulmonaire a été traité par cyclophosphamide et rituximab.

Aucun des patients de ce groupe n'est décédé.

#### **VIII.1.2.5. Dermatomyosite**

Ce groupe comprend 2 patients (4% des MII), 1 femme et 1 homme, avec une moyenne d'âge au diagnostic de 52 ans (extrêmes : 32 et 72 ans). Les spécificités mise en évidence sont 1 MDA5 et 1 MDA5-EJ.

La DM était pure chez l'homme, qui n'a présenté aucune atteinte pulmonaire. Son EFR et son scanner thoracique étaient normaux. La distance de marche était inférieure à 80% au TM6 mais dans un contexte de tabagisme actif (l'examen s'est normalisé après sevrage tabagique). L'analyse des muscles respiratoires n'a pas été réalisée.

La patiente symptomatique sur le plan respiratoire présentait seulement une dyspnée d'effort. Les EFR montraient une diminution isolée de la diffusion alvéolo-capillaire. Le TM6 et l'analyse des muscles respiratoires étaient normaux et le scanner thoracique retrouvait une PINS pour laquelle elle a reçu du cyclophosphamide.

L'ETT n'a été réalisée chez aucun des 2 patients.

Aucun patient de ce groupe n'est décédé.

#### **VIII.1.2.6. Myosites associées aux cancers**

Ce sous-groupe est constitué de 2 patientes (4%).

Les néoplasies retrouvées sont :

- Un adénocarcinome pulmonaire non opérable, découvert au cours d'un bilan de myalgie chez 1 patiente de 60 ans (Pm-Scl positive). Malgré le traitement par chimiothérapie, la patiente est décédée.
- Une tumeur pulmonaire neuroendocrine de type carcinoïde, mise en évidence chez 1 patiente de 64 ans qui présentait initialement des signes respiratoires traînants associés à des anomalies au scanner thoracique (PI12 positive). La patiente a été traitée par lobectomie moyenne et continue à être suivie dans le service de Pathologie Respiratoire.

#### **VIII.1.2.7. Comparaison des différents sous-groupes**

Les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des atteintes respiratoires des différents sous-groupes sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6: Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des atteintes respiratoires des différents sous-groupes.

	SAS N=30	Syndrome de chevauchement N=11	MNMI N=5	DM N=2	Myosites associées aux cancers N=2
Données démographiques					
Age	61,1	62,5	57,8	52	62
Femme	18 (60%)	8 (73%)	2 (40%)	1 (50%)	2 (100%)
Données cliniques					
Signes pulmonaires	Présents : 24 (80%) Absents : 6 (20%) NR : 0	Présents : 5 (45%) Absents : 6 (56%) NR : 0	Présents : 3 (60%) Absents : 1 (20%) NR : 1 (20%)	Présents : 1 (50%) Absents : 1 (50%) NR : 0	Présents : 1 (50%) Absents : 0 (50%) NR : 0
Données paracliniques					
EFR	TVR + TDAC: 14 (46%) TVR: 1 (3%) TDAC: 5 (17%) TVO: 1 (3%) TVM: 1 (4%) Normales : 7 (26%) NR: 1 (3%)	TVR + TDAC: 4 (36%) TVR: 0 TDAC: 4 (36%) TVO: 0 TVM: 0 Normales : 3 (28%) NR : 0	TVR + TDAC: 2 (40%) TVR: 0 TDAC: 0 TVO: 0 TVM: 0 Normales : 1 (20%) NR : 2 (40%)	TVR + TDAC: 0 TVR: 0 TDAC: 1 (50%) TVO: 0 TVM: 0 Normales : 1 (50%) NR: 0	TVR + TDAC: 0 TVR: 0 TDAC: 1 (50%) TVO: 1 (50%) TVM: 0 Normales : 0 NR : 0
Etude des muscles respiratoires (Pimax, SNIFF)	<60% : 3 (10%) Normale : 12 (40%) NR : 15 (50%)	<60% : 2 (18%) Normale : 4 (36%) NR : 5 (46%)	<60% : 2 (40%) Normale : 1 (20%) NR : 2 (40%)	<60% : 0 Normale : 1 (50%) NR : 1 (50%)	<60% : 0 Normale : 0 NR : 2 (100%)
TM6	Désaturation <90% : 5 (17%) Distance de marche <80% : 8 (27%) Normal : 14 (47%) NR : 12 (40%)	Désaturation <90% : 0 Distance de marche <80% : 1 (9%) Normal : 7 (64%) NR : 3 (27%)	Désaturation <90% : 1 (20%) Distance de marche <80% : 1 (20%) Normal : 2 (40%) NR : 2 (40%)	Désaturation <90% : 0 Distance de marche <80% : 1 (50%) Normal : 1 (50%) NR : 0	Désaturation <90% : 0 Distance de marche <80% : 0 Normal : 1 (25%) NR : 3 (75%)
TDM thoracique	Fibrose : 16 (53%) PINS : 4 (15%) Anomalies non spécifiques : 3 (10%) Processus tumoral : 0 Normal : 4 (15%) NR : 3 (10%)	Fibrose : 1 (9%) PINS : 1 (9%) Anomalies non spécifiques : 4 (36%) Processus tumoral : 0 Normal : 2 (18%) NR : 3 (27%)	Fibrose : 1 (20%) PINS : 0 Anomalies non spécifiques : 1 (20%) Processus tumoral : 0 Normal : 0 NR : 3 (60%)	Fibrose : 0 PINS : 1 (50%) Anomalies non spécifiques : 0 Processus tumoral : 0 Normal : 1 (50%) NR : 0	Fibrose : 0 PINS : 0 Anomalies non spécifiques : 0 Processus tumoral : 2 (100%) Normal : 0 NR : 0
ETT	HTP : 3 (10%)	HTP : 0	HTP : 1 (20%)	HTP : 0	HTP : 0

	Normal : 25 (83%) NR : 2 (7%)	Normal : 9 (82%) NR : 2 (18%)	Normal : 3 (60%) NR : 1 (20%)	Normal : 0 NR : 2 (100%)	Normal : 0 NR : 2 (100%)
Traitements					
O2	2 (7%)	0	1 (20%)	0	0
VNI	1 (3%)	0	0	0	0
Cyclophosphamide	6 (20%)	0	1 (20%)	1 (50%)	0
Mycophénolate mofétil	4 (13%)	1 (9%)	0	0	0
Rituximab	2 (7%)	1 (9%)	1 (20%)	0	0
IgIV	5 (17%)	0	0	0	0
Décès	3 (10%)	0	0	0	1 (50%)

**DM** : dermatomyosite ; **EFR** : épreuves fonctionnelles respiratoires ; **ETT** : échographie trans-thoracique ; **HTP** : hypertension pulmonaire ; **NR** : non retrouvé ; **O2** : oxygénothérapie ; **TM6** : test de marche de 6 minutes ; **TDAC** : trouble de la diffusion alvéolo-capillaire ; **TDM** : tomodensitométrie ; **TVM** : trouble ventilatoire mixte ; **TVO** : trouble ventilatoire obstructif ; **TVR** : trouble ventilatoire restrictif ; **VNI** : ventilation non invasive

## VIII.2. Statistiques analytiques

### VIII.2.1. Motif de prescription du dot myosite

Les patients dont les signes cliniques pulmonaires ou les anomalies au scanner thoracique ont motivé la réalisation du dot myosite n'étaient pas associés de manière significative au diagnostic de MII ( $p=0.8361$  et  $p=0.0609$ ) contrairement à ceux qui avaient des signes cutanés ( $p=0.0228$ ).

Il n'a pas non plus été retrouvé d'association entre signes musculaires motivant le dot myosite et diagnostic de MII ( $p=0.2412$ ).

### VIII.2.2. Signes cliniques respiratoires au cours de myopathies inflammatoires idiopathiques

Dans notre travail, les patients atteints de MII présentaient de manière significative des signes respiratoires. En effet, 72% d'entre eux présentaient des signes pulmonaires ( $p<0.0001$ ) contre 52% des patients présentant un autre diagnostic.

En revanche, il n'a pas été retrouvé de lien particulier entre symptômes respiratoires spécifiques (dyspnée, toux sèche, toux grasse, troubles de la déglutition et altération des muscles respiratoires) et l'existence d'une MII.

### VIII.2.3. Bilan d'extension des atteintes pulmonaires

#### VIII.2.3.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires

On ne retrouve pas d'association statistique entre TVR associé à une altération de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR et MII ( $p=0.1222$ ). Toutefois, 70% des patients qui avaient un TVR,

présentaient une fibrose au scanner thoracique ( $p=0.0066$ ). En revanche, il n'a pas été retrouvé de lien entre TVR et PINS ( $p=0.7882$ ).

### **VIII.2.3.2. Étude des muscles respiratoires**

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre altération des muscles respiratoires chez les patients avec MII et ceux présentant un autre diagnostic ( $p=0.3857$ ). Une hypoventilation alvéolaire a été mise en évidence chez un seul patient qui avait une altération des muscles respiratoires mais l'effectif est trop faible pour que l'association revienne significative ( $p=0,0848$ ). En revanche, sur les 3 patients qui ont présenté une hypoventilation alvéolaire, 2 sont décédés. Il existe donc une surmortalité significative chez les patients avec hypoventilation alvéolaire ( $p=0.0001$ ).

### **VIII.2.3.3. Test de marche de 6 minutes**

#### **VIII.2.3.3.1. Désaturation d'effort**

On ne retrouve pas d'association statistique entre désaturation inférieure à 90% au TM6 et MII ( $p=0.716$ ).

De la même façon, les patients avec atteinte interstitielle pulmonaire, que ce soit une PINS ou une fibrose, et ceux avec HTP ne présentaient pas plus de désaturation d'effort que ceux sans ( $p=0.7775$  et  $p=0.143$ ).

En revanche, 29% des patients avec désaturation d'effort significative au TM6 sont décédés contre 3% des patients qui n'en avaient pas. Il existe donc une surmortalité significative dans ce groupe ( $p=0.0142$ ).

#### **VIII.2.3.3.2. Diminution de la distance de marche**

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre distance de marche inférieure à 80% et MII ( $p=0.3907$ ).

De manière similaire, la distance de marche n'était pas plus diminuée chez les patients avec atteinte interstitielle pulmonaire, que ce soit une PINS ou une fibrose, que ceux sans ( $p=0.6657$ ).

On retrouve toutefois, un lien significatif entre HTP et distance de marche ( $p=0.0137$ ) : 80% des patients avec HTP avaient une distance de marche diminuée contre 23% des patients qui n'en avaient pas.

Il n'a pas été retrouvé de surmortalité chez les patients de ce groupe ( $p=0.165$ ).

#### **VIII.2.3.4. Scanner thoracique**

Il existe dans notre travail, une association significative entre pneumopathie interstitielle et MII ( $p=0.0088$ ). En effet, 50% des patients avec MII présentaient une atteinte interstitielle contre 19% des patients avec autre diagnostic. Toutefois, il n'a pas été retrouvé de surmortalité chez les patients présentant cette anomalie au scanner thoracique ( $p=0.9651$ ).

##### **VIII.2.3.4.1. Fibrose pulmonaire**

On retrouve un lien significatif entre MII et fibrose pulmonaire ( $p=0.0297$ ). En effet, 43% des patients qui présentaient une fibrose pulmonaire au scanner thoracique avaient une MII

contre 12% des patients avec autre diagnostic. En revanche, nous n'avons pas retrouvé plus de décès chez les patients avec fibrose pulmonaire ( $p=0.4168$ ).

#### VIII.2.3.4.2. Pneumopathie interstitielle non spécifique

Il n'existe pas d'association entre PINS et MII dans notre travail ( $p=0.4011$ ). Il n'a pas été non plus retrouvé de surmortalité dans ce groupe ( $p=0.3112$ ).

#### VIII.2.3.5. Echographie transthoracique

Bien que 75% des patients qui présentaient une HTP avaient une MII, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative avec ceux qui n'avaient pas de MII (7.5% d'HTP dans le groupe MII contre 10% dans le groupe sans MII) ( $p=0.8845$ ). En revanche, 60% des patients avec HTP sont décédés. Il existe donc une surmortalité significative dans ce groupe ( $p<0.0001$ ).

#### VIII.2.4. Thérapeutiques

Les patients avec hypoventilation alvéolaire ont reçu significativement de la VNI ( $p<0.0001$ ) et ceux avec désaturation franche au TM6 ont bénéficié d'une oxygénothérapie ( $p=0.0022$ ).

De plus, les patients avec fibrose pulmonaire étaient traités de manière statistiquement significative par cyclophosphamide ( $p=0.0110$ ) et ceux avec PINS par mycophénolate mofétil ( $p=0.0308$ ). En revanche, il n'a pas été retrouvé d'association entre fibrose pulmonaire ou PINS et les autres immunosuppresseurs habituellement utilisés dans les PID à savoir rituximab et IgIV.

Tableau 7: Manifestations cliniques et paracliniques des patients avec et sans MII

%	MII+	MII-	p
Signes cutanés +	54	33	0.0829
Signes cutanés -	46	67	
Signes musculaires +	78	52	0.0181
Signes musculaires -	22	48	
Signes pulmonaires +	72	15	<0.0001
Signes pulmonaires -	28	85	
TVR associé à une altération de la diffusion alvéolo-capillaire +	47	25	0.1222
TVR associé à une altération de la diffusion alvéolo-capillaire -	53	75	

Altération des muscles respiratoires +	4	0	0.3857
Altération des muscles respiratoires -	96	100	
Désaturation inférieure à 90% +	15	20	0.716
Désaturation inférieure à 90% -	95	80	
Distance de marche inférieure à 80% +	34	20	0.3907
Distance de marche inférieure à 80% -	66	80	
Atteinte interstitielle +	50	19	0.0088
Atteinte interstitielle -	50	81	
Fibrose pulmonaire +	43	12	0.0297
Fibrose pulmonaire -	57	88	
PINS +	14	6	0.4011
PINS -	86	94	
HTP +	7.5	10	0.8845
HTP -	92.5	90	

**MII** : myopathie inflammatoire idiopathique ; **PINS** : pneumopathie interstitielle non spécifique ; **HTP** : hypertension pulmonaire ; **TVR** : trouble ventilatoire restrictif

## VIII.2.5. Caractéristiques des différents sous-groupes

### VIII.2.5.1. Syndrome des anti-synthétases

Cliniquement, les patients de ce sous-groupe présentaient de manière significative des mains de mécanicien (14% des patients avec SAS versus 2% des autres patients ( $p=0.0565$ )) et des symptômes respiratoires (80% versus 33% ( $p<0,0001$ )).

Une atteinte pulmonaire interstitielle (74% versus 25% ( $p=0,0002$ )) et plus particulièrement une fibrose pulmonaire (59% versus 12% ( $p=0,0002$ )) était également significativement plus présente chez ces patients. En conséquence, ils présentaient de manière significative un TVR associé à une altération de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR (59% versus 27% ( $p=0,0096$ )).

En revanche, il n'a pas été retrouvé de lien particulier entre SAS et, altération des muscles respiratoires ( $p=0,7296$ ), désaturation d'effort ( $p=0,4161$ ), diminution de la distance de marche au TM6 ( $p=0,1315$ ) et HTP ( $p=0,8094$ ).

Il n'existe pas non plus de décès chez les patients avec SAS ( $p=0,3661$ ).

En ce qui concerne les anticorps :

- Jo1 et PI7 semblent associés de manière significative à l'existence d'une atteinte interstitielle au TDM thoracique ( $p=0,0531$  et  $p=0,0067$ ) et plus particulièrement à l'existence d'une fibrose pulmonaire. En effet, 48% des patients positifs pour Jo1 avaient une fibrose pulmonaire au scanner thoracique contre 19% des patients présentant une autre spécificité ( $p=0,0211$ ) ainsi que 24% des patients positifs pour PI7 contre 2% des autres patients ( $p=0,0071$ ). En revanche, nous n'avons pas retrouvé de lien particulier entre anticorps anti-synthétase et PINS ( $p=0,7878$  pour Jo1 ;  $p=0,7723$  pour PI7 ;  $p=0,4215$  pour PI12 et  $p=0,3646$  pour EJ)
- Nous n'avons pas retrouvé davantage d'HTP chez les patients avec anticorps anti-PI7 ( $p=0,5198$ )
- L'association entre PI7, EJ et décès revient à la limite de la significativité. En effet, 33% des patients positifs pour PI7 sont décédés contre 8% des patients présentant une autre spécificité ( $p=0,0551$ ) ainsi que 33% des patients positifs pour EJ contre 9% des autres patients ( $p=0,0608$ ). Les autres anticorps anti-synthétase ne sont pas associés à un mauvais pronostic.

#### **VIII.2.5.1. Myosites de chevauchement**

Nous n'avons pas retrouvé de lien particulier entre ce sous-groupe et l'existence, de signes respiratoires ( $p=0,6765$ ), d'un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR ( $p=0,3136$ ), d'une altération des muscles respiratoires ( $p=0,6765$ ), d'une désaturation d'effort ( $p=0,1738$ ) ou d'une distance de marche diminuée au TM6 ( $p=0,7210$ ), d'une atteinte interstitielle ( $p=0,0996$ ) à type de fibrose ( $p=0,1167$ ) ou de PINS ( $p=0,9395$ ) au TDM thoracique, et d'une HTP à l'ETT ( $p=0,2758$ ).

Il n'a pas non plus été retrouvé de surmortalité significative dans ce sous-groupe ( $p=0,3207$ ).

En ce qui concerne les anticorps :

- Ku et Pm-Scl ne sont pas associés de manière significative à l'existence d'une atteinte interstitielle au TDM thoracique ( $p=0,2855$  et  $p=0,0665$ ), que ce soit pour une fibrose ( $p=0,2451$  et  $p=0,0784$ ) ou une PINS ( $p=0,9078$  et  $p=0,8608$ )
- Nous n'avons pas retrouvé davantage d'HTP chez les patients avec spécificité Pm-Scl ( $p=0,3218$ )
- Ku ( $p=0,7801$ ) et Pm-Scl ( $p=0,1914$ ) ne sont pas associés à un plus mauvais pronostic que les autres spécificités.

#### **VIII.2.5.1. Myopathies nécrosantes à médiation immune**

Nous n'avons pas retrouvé de lien particulier entre ce sous-groupe et l'existence, de signes respiratoires ( $p=0,6868$ ), d'un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR ( $p=0,9657$ ), d'une altération des muscles respiratoires ( $p=0,2801$ ), d'une désaturation d'effort ( $p=0,6021$ ) ou d'une distance de marche diminuée au TM6 ( $p=0,9035$ ), d'une atteinte interstitielle ( $p=0,6151$ ) à type de fibrose ( $p=0,9831$ ) ou de PINS ( $p=0,5142$ ) au TDM thoracique, d'une HTP à l'ETT ( $p=0,4195$ ).

Il n'a pas non plus été retrouvé de surmortalité significative dans ce sous-groupe ( $p=0,5232$ ).

En ce qui concerne les anticorps :

- SRP n'est pas associé de manière significative à l'existence d'une atteinte interstitielle au TDM thoracique ( $p=0,1981$ ), que ce soit pour une fibrose ( $p=0,4943$ ) ou une PINS ( $p=0,3694$ )
- SRP n'est pas associé à un plus mauvais pronostic que les autres spécificités ( $p=0,3851$ ).

#### **VIII.2.5.2. Dermatomyosites**

Nous n'avons pas retrouvé de lien particulier entre ce sous-groupe et l'existence, de signes respiratoires ( $p=0,1626$ ), d'un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR ( $p=0,2321$ ), d'une altération des muscles respiratoires ( $p=0,5299$ ), d'une désaturation d'effort ( $p=0,5291$ ) ou d'une distance de marche diminuée au TM6 ( $p=0,5331$ ), d'une atteinte interstitielle ( $p=0,9416$ ) à type de fibrose ( $p=0,3028$ ) ou de PINS ( $p=0,0897$ ) au TDM thoracique.

Il n'a pas non plus été retrouvé de surmortalité significative dans ce sous-groupe ( $p=0,6931$ ).

En ce qui concerne les anticorps :

- MDA5 n'est pas associé de manière significative à l'existence d'une atteinte interstitielle au TDM thoracique ( $p=0,1205$ ), que ce soit pour une fibrose ( $p=0,4160$ ) ou une PINS ( $p=0,1979$ )
- Nous n'avons pas retrouvé davantage d'HTP chez les patients avec spécificité Pm-MDA5 ( $p=0,6417$ )
- MDA5 n'est pas associé à un plus mauvais pronostic que les autres spécificités ( $p=0,3694$ ).

#### **VIII.2.5.3. Myopathies associées au cancer**

Nous n'avons pas retrouvé de lien particulier entre ce sous-groupe et l'existence, de signes respiratoires ( $p=0,9855$ ), d'un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire aux EFR ( $p=0,2381$ ) et d'une atteinte interstitielle ( $p=0,1715$ ) à type de fibrose ( $p=0,3091$ ) ou de PINS ( $p=0,5726$ ) au TDM thoracique.

Il existe une surmortalité significative dans ce sous-groupe. En effet, 50% de ces patients sont décédés contre 6% des autres patients ( $p=0,0151$ ).

## IX. Discussion

---

### IX.1. Caractéristiques épidémiologiques

Nous retrouvons un sex-ratio à 1,7 femme pour 1 homme avec une nette prédominance de femmes dans les formes associées aux cancers (100%), dans le syndrome de chevauchement (73%) et dans le SAS (60%). Ces résultats sont concordants avec ceux décrits dans la littérature notamment pour le SAS et le syndrome de chevauchement [154]. En revanche, en ce qui concerne les myosites associées aux cancers, celles-ci semblent toucher généralement de manière indifférente les hommes et les femmes. De la même façon, nous retrouvons une majorité d'hommes dans les myosites à SRP (60%) alors que le diagnostic est plus souvent décrit chez la femme [128]. Ces deux derniers résultats, discordants avec la littérature peuvent s'expliquer par le manque de puissance de nos échantillons (seulement 2 patientes dans le groupe des myosites associées aux cancers et 5 patients pour celui des MNMI).

Par ailleurs, l'incidence des MII toutes confondues, augmente avec l'âge avec un pic décrit entre 55 et 74 ans [5] ce qui concorde avec nos résultats où la moyenne d'âge toutes MII confondues au moment de la réalisation du dot myosite est de 61.5 ans.

### IX.2. Motif de prescription du dot myosite

Dans notre étude, les signes principaux motivant la prescription du dot myosite sont surtout cutanés ( $p=0.0228$ ), même s'ils n'étaient pas toujours spécifiques aux DM (Raynaud, calcinose sous cutanée, érythème photosensible etc...).

De plus, les symptômes pulmonaires ne semblent pas influencer la réalisation d'un dot myosite ( $p=0.8361$ ), ce qui peut se comprendre dans la mesure où aucun d'entre eux n'est spécifique des MII.

Par ailleurs, la réalisation d'un dot myosite n'est pas non plus influencée par la présence d'une pneumopathie interstitielle sur un scanner thoracique ( $p=0.0609$ ). Pourtant, celle-ci peut survenir plusieurs mois voire années avant les manifestations musculaires ou cutanées de myosites [31] qui peuvent dans certains cas être minimales (simple fatigabilité musculaire ou élévation isolée des CPK), allongeant le délai diagnostique. La présence d'une atteinte interstitielle au scanner représentant un facteur de mauvais pronostic des MII, d'autant plus en cas de diagnostic tardif (fibrose), la réalisation d'un dot myosite nous apparaît alors justifiée dans le bilan de PID. D'ailleurs, la démarche diagnostique devant une PID impose la recherche d'une cause avant de pouvoir poser le diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique : signes cliniques évocateurs d'une connectivité et réalisation d'un bilan biologique avec notamment recherche d'auto-anticorps [155]. Chatrand et al., ont d'ailleurs rapporté une série de 33 patients chez qui un SAS, dans le cadre d'une MII, a été retenu alors qu'ils avaient été adressés initialement pour pneumopathie interstitielle idiopathique [156].

Nous retrouvons malheureusement dans notre étude une sous prescription du dot myosite en pneumologie (seulement 11% des prescriptions) ce qui peut expliquer l'absence de significativité retrouvée de la PID comme motif de prescription du dot myosite.

### IX.3. Spécificité du Dot myosite

De Janvier 2013 à Mai 2018, 1853 dot myosites ont été réalisés. On note un doublement annuel du nombre de prescriptions, passant d'environ 200 en 2013 à 400 en 2018. Cette généralisation de la prescription de l'examen s'explique probablement par le fait que la

détection d'auto-anticorps a pris une place capitale dans le diagnostic, la classification nosologique et le pronostic des MII. De plus, l'identification du sous-groupe myosite de chevauchement, implique la répétition du dot myosite devant tout signe clinique potentiellement évocateur de MII dans le suivi des patients avec maladie auto-immune.

Dans notre travail, 97 patients ont présenté un dot myosite positif. Parmi eux, 51 avaient une MII (54%). Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** montre que les spécificités retrouvées chez nos patients atteints de MII sont relativement comparables à celles décrites dans la littérature et que les anticorps les plus fréquemment retrouvés sont les Jo1 [92].

Tableau 8: Comparaison de nos spécificités avec la littérature

	Nos résultats	Littérature
Anticorps spécifiques des myosites (ASM)		
Jo1	35%	15-20%
PI12	12%	5%
PI7	10%	5-10%
EJ	10%	5-10%
MDA5	8%	50% des DM amyopathiques
SRP	10%	5-10%
Anticorps associés aux myosites (AAM)		
Ku	8%	25%
Pm-Scl	20%	8-10%

On note toutefois, que la spécificité Ku est moins fréquente dans notre échantillon que dans celui de Ghirardello et al. [157]. Les manifestations cliniques de cette myosite de chevauchement étant souvent proches de celles du LED ou de la sclérodémie systémique, il est possible qu'elle soit sous-diagnostiquée d'autant plus si les atteintes cutanées et articulaires sont au premier plan avec, en revanche, une atteinte musculaire discrète.

On rapporte également dans notre analyse, 6 patients avec double spécificité : 1 Jo1-PI7, 1 Jo1-PmScl, 1 PI12-PmScl, 2 MDA5-EJ et 1 MDA5-PmScl. Généralement, les anticorps spécifiques des myosites sont exceptionnellement associés entre eux [158] alors qu'ils peuvent être associés à un ou plusieurs AAM [159]. Toutefois, bien que rare et retrouvée en moindre proportion que dans notre analyse, des études ont montré que leur coexistence est possible. En effet, une méta-analyse comprenant 3487 patients, a retrouvé 4 cas d'associations entre anticorps spécifiques des myosites [160]. De la même façon, une étude japonaise regroupant 166 patients avec SAS décrit un patient positif pour PI7 et PI12 [161].

Par ailleurs, sans prendre en compte les patients dont le diagnostic n'a pas été retrouvé ou est encore en cours, il reste 27 patients avec un dot myosite positif en l'absence de MII (28%). Ce résultat est comparable à celui d'une étude récente qui a analysé rétrospectivement sur un

an, les dossiers de 237 patients pour qui des dots myosites, à la recherche d'AAM, ont été demandés [162]. Parmi nos faux positifs, la moitié était porteuse d'un anticorps associé aux MII mais non spécifique des MII : 7 Ku (26%) dont 1 faiblement positif, et 6 Pm-Scl (22%). Cependant, les patients restants, étaient positifs pour au moins un anticorps spécifique de myosite sans qu'il y ait réellement de MII. Les anticorps retrouvés sont par ordre décroissant : 5 SRP (19%) dont 2 faiblement positifs, 3 PI7 (11%), 2 PI12 (4%) dont 1 faiblement positif, 2 MDA5 (4%), 1 Jo1 (4%) et 1 EJ (4%).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats. Tout d'abord, Lecouffe-Desprets et al. [162] ont comparé le niveau de positivité des anticorps au dot myosite des patients avec MII et ceux sans MII. Ils ont remarqué, de manière significative, une plus forte positivité chez les patients avec MII par rapport aux non-MII (82% contre 35% ;  $p=0.002$ ) ce qui suggère qu'une faible positivité d'un anticorps est faiblement prédictive du diagnostic de MII. De plus, l'existence de faux positifs avec SRP a déjà été décrite. En effet, Picard et al. ont montré que 40% de leurs patients avec anticorps SRP positifs au dot myosite n'avait pas de MII [163]. Après analyse en IIF sur cellules HEp2, 87.5% de ces patients ne présentait pas la fluorescence granulaire du cytoplasme caractéristique de la spécificité SRP. Ainsi pour les dots myosites douteux, la combinaison de l'IIF présenterait un intérêt pour améliorer la spécificité des anticorps anti-SRP pour les myosites. En cas de résultats discordants entre les deux examens, avec une clinique évocatrice, une confirmation par ALBIA (dosage immunologique sur billes avec détection par laser, disponible uniquement à Rouen) peut être utile. En effet, il existerait une meilleure spécificité de cette technique par rapport au dot myosite pour la détection des anticorps SRP et TIF dans les MII [163]. Enfin, pour les patients restants avec dot myosite positif et pour qui le diagnostic de MII n'a pas été conclu, on peut envisager l'hypothèse que la période d'étude n'a pas été suffisamment longue pour s'assurer qu'ils n'ont pas développé ultérieurement la maladie.

#### **IX.4. Diagnostics différentiels**

Les diagnostics différentiels les plus fréquemment retrouvés à l'issue du dot myosite ont été dans un premier lieu des manifestations musculaires liées à d'autres MAI (37%). Puis à proportion quasiment égale (19%), nous retrouvons des fibromyalgies et des infections, d'origine pulmonaire majoritairement, dont les anomalies au TDM thoracique ont pu mimer une atteinte de MII.

Nous retrouvons ensuite dans une moindre mesure, des maladies diverses dont les manifestations cliniques (articulaires, musculaires ou pulmonaires) ont pu faussement orienter vers une MII : syndrome dépressif, fibrose pulmonaire idiopathique, connectivite et polyarthrite non typable, sarcoïdose, polyarthrite réactionnelle post virale, sprue tropicale et syndrome occlusif.

Au final, nos diagnostics sont globalement comparables à ceux décrit par Lecouffe-Desprets et al. [162].

#### **IX.5. Signes cliniques respiratoires au cours de myopathies inflammatoires idiopathiques**

Dans notre travail, les patients atteints de MII présentaient de manière significative des signes respiratoires ( $p<0.0001$ ) sans pour autant qu'il existe une association avec un symptôme respiratoire particulier (dyspnée, toux sèche, toux grasse, troubles de la déglutition et altération

des muscles respiratoires). En effet, les signes que peuvent présenter les patients avec atteinte pulmonaire dans la MII ne sont pas spécifiques de la maladie.

Toutefois, les symptômes respiratoires les plus fréquents chez nos patients sont la dyspnée (66% des patients), suivie d'une toux sèche (28% des patients). Les patients présentent ensuite, une hypoxémie (12%), des troubles de la déglutition (8%) et, à proportion égale, une toux grasse et une altération des muscles respiratoires (2%).

Par ailleurs, les patients avec SAS présentent plus fréquemment des symptômes respiratoires ( $p < 0,0001$ ) et des mains de mécaniciens ( $p = 0,0565$ ) que les autres patients, ce qui concorde avec l'analyse de Fagedet et al. [116].

## **IX.6. Bilan d'extension des atteintes pulmonaires**

### **IX.6.1. Épreuves fonctionnelles respiratoires**

47% de nos patients ont présenté un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire, sans pour autant qu'un lien significatif avec la MII ait été mis en évidence ( $p = 0,1222$ ).

Bien que Bridget et al. ont montré qu'aucune différence dans l'analyse des EFR ne permettait de distinguer les différents sous types de pneumopathies interstitielles diffuses [164], les patients avec fibrose pulmonaire, dans notre travail, présentaient de manière significative un TVR aux EFR ( $p = 0,0066$ ) contrairement à ceux présentant une PINS ( $p = 0,7882$ ).

### **IX.6.2. Analyse des muscles respiratoires**

L'atteinte des muscles respiratoires touche environ 4% de nos patients, probablement sous-estimée comme le suggère Teixeira et al. [28], et ne semble pas associée à l'existence d'une MII ( $p = 0,3857$ ).

### **IX.6.3. Test de marche de 6 minutes**

15% des patients avec MII ont présenté une désaturation significative à l'effort sans qu'il y ait d'association statistique avec le diagnostic de MII ( $p = 0,716$ ) ni avec l'existence d'une HTP ( $p = 0,143$ ) ou d'une atteinte pulmonaire interstitielle ( $p = 0,7775$ ) et plus particulièrement d'une fibrose ( $p = 0,8540$ ). En revanche, 29% des patients avec désaturation d'effort significative sont décédés contre 3% des patients qui n'en avaient pas. Il existe donc une surmortalité significative dans ce groupe ( $p = 0,0142$ ).

33% des patients avec MII avaient une distance de marche diminuée sans qu'il y ait de différence significative avec ceux sans MII ( $p = 0,3907$ ), ni avec l'existence d'une atteinte pulmonaire interstitielle ( $p = 0,6657$ ), que ce soit une PINS ou une fibrose. En revanche, une distance de marche diminuée au TM6 est liée de manière significative avec une HTP ( $p = 0,0137$ ) sans pour autant qu'elle soit associée à une surmortalité ( $p = 0,165$ ).

L'intérêt du TM6 dans les MII est peu décrit dans la littérature. L'atteinte musculaire pourrait gêner l'interprétation des résultats [165]. En revanche, son intérêt dans le suivi des patients avec HTP [166], PID [167] et plus particulièrement fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) [168] est démontré. En effet, la distance parcourue (<80%) ainsi que le niveau de désaturation (<90%) sont des marqueurs pronostic de ces maladies ce qui renforce notre résultat : la désaturation d'effort pourrait être un facteur de mauvais pronostic dans les MII.

#### **IX.6.4. Scanner thoracique**

Il existe dans notre travail, une association significative entre pneumopathie interstitielle et MII ( $p=0.0088$ ). En effet, 50% des patients avec MII ont présenté une atteinte interstitielle au TDM thoracique (75% de fibrose et 25% de PINS). 74% d'entre eux avaient un SAS. Ainsi dans notre travail, contrairement à ce qui est habituellement décrit dans la littérature [55] [30], l'atteinte interstitielle la plus fréquemment associée au diagnostic de MII, n'est pas une PINS ( $p=0.4011$ ) mais plutôt une fibrose ( $p=0.0297$ ). Cette discordance peut s'expliquer par le choix de retenir le dernier scanner thoracique dans l'analyse statistique, qui peut biaiser le résultat avec une représentation certainement plus tardive de l'atteinte pulmonaire de la maladie.

Par ailleurs, l'atteinte à type de fibrose est plus particulièrement présente chez les patients avec SAS ( $p=0,0002$ ), notamment ceux avec spécificités Jo1 ( $p=0.0531$ ) et PI7 ( $p=0.0067$ ). Ces résultats confirment que la présence de ces anticorps est associée plus fréquemment à une PID [43] [119] [120].

#### **IX.6.5. Échographie transthoracique**

En concordance avec les travaux précédents, l'HTP est rarement décrite au cours des MII. Dans notre étude, seulement 7,5% des patients ont présenté une HTP et aucun lien statistique n'a d'ailleurs été mis en évidence entre cette complication et la maladie ( $p=0.8845$ ).

En revanche dans notre étude, contrairement à ce qui est décrit [122] [123], les patients avec spécificité PI7 et Pm-Scl ne sont pas plus à risque de développer une HTP ( $p=0.5198$  et  $p=0,3218$ ).

#### **IX.7. Thérapeutiques**

Les patients avec hypoventilation alvéolaire ont reçu significativement de la VNI ( $p<0.0001$ ) et ceux avec désaturation franche au TM6, ont bénéficié d'une oxygénothérapie ( $p=0.0022$ ).

Le traitement le plus fréquent chez les patients avec MII et fibrose pulmonaire est le cyclophosphamide (39%), suivi du rituximab et des IgIV (17%) puis du mycophénolate mofétil (11%). L'association entre fibrose pulmonaire et cyclophosphamide revient d'ailleurs statistiquement significative dans notre étude ( $p=0.0110$ ). Ces résultats concordent avec ceux décrits dans la littérature. En effet, le cyclophosphamide peut être utilisé en première intention dans le traitement des MII compliquées de PID [169]. Toutefois, après consultation du site Pneumotox, le cyclophosphamide est potentiellement pourvoyeur de fibrose pulmonaire [170]. Ainsi, en analysant seulement le dernier scanner des patients, qui étaient généralement traités, nous avons pu conclure à tort à une atteinte spécifique de la maladie plutôt qu'à une éventuelle complication iatrogène. L'analyse de l'ensemble des imageries thoraciques, avant et au cours du traitement, aurait permis une analyse plus représentative des complications pulmonaires.

Le traitement le plus fréquent chez les patients avec MII et PINS est le mycophénolate mofétil (50%) suivi des IgIV (33%) puis du cyclophosphamide et du rituximab (17%). Les patients avec PINS étaient traités de façon statistiquement significative par mycophénolate mofétil ( $p=0.0308$ ). Or, il semble que ce médicament soit plutôt proposé dans les atteintes pulmonaires interstitielles des patients avec DM [71]. De plus, il pourrait être responsable de PINS d'après le site Pneumotox [171] ce qui biaise la représentativité de notre résultat.

Par ailleurs, aucun patient de notre échantillon n'a effectué de réhabilitation respiratoire à l'effort. L'idée selon laquelle l'exercice pourrait accroître l'inflammation au sein du tissu

musculaire a été réfutée par Q. Moyon et al. [172] qui ont d'ailleurs conclu à la sécurité de la pratique d'une rééducation chez des patients atteints de myopathie inflammatoire, y compris en phase active. Selon leur analyse, la rééducation, aérobie comme anaérobie, peut réduire l'inflammation et l'activité de la maladie, améliorer les performances musculaires et contribuer à une meilleure qualité de vie globale, en particulier en phase quiescente de la maladie. De plus, Leona M Dowman et al. ont montré récemment l'efficacité d'un réentraînement à l'effort sur, la distance de marche, la dyspnée et la qualité de vie des patients atteints de PID [173]. Ainsi, en association aux traitements médicamenteux, une rééducation physique d'intensité progressivement croissante, associée à des surveillances cliniques et biologiques régulières, devrait être proposée aux patients atteints de MII ; d'autant plus s'ils présentent une atteinte pulmonaire interstitielle.

### **IX.8. Pronostic**

Durant notre période d'étude, 4 patients avec MII sont décédés soit à peu près 8%, ce qui concorde avec la description de Danko et al. [89] qui décrit un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 90 %. D'après notre analyse, les facteurs de mauvais pronostic seraient, l'existence d'un SAS avec spécificités PI7 ( $p=0.0551$ ) et EJ ( $p=0,0608$ ), la présence d'une désaturation inférieure à 90% au TM6 ( $p=0.0142$ ), une HTP ( $p<0.0001$ ), une hypoventilation alvéolaire ( $p=0.0001$ ) et un cancer ( $p=0.0151$ ). Ces résultats sont similaires à ceux précédemment rapportés dans la littérature [23].

Toutefois, nous ne retrouvons pas de surmortalité chez les patients avec atteinte interstitielle pulmonaire, que ce soit pour une PINS ( $p=0.3112$ ) ou une fibrose ( $p=0.4168$ ) ni pour ceux présentant des troubles de la déglutition ( $p=0.1634$ ).

Egalement dans notre travail, la spécificité Pm-Scl n'est pas associée à la survenue d'un cancer ou d'un décès contrairement à ce qui a pu être antérieurement décrit [139] [140].

### **IX.9. Limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. Le recueil de données peut donc être incomplet et l'échantillon étudié est de faible effectif ce qui diminue la puissance statistique de nos résultats.

#### **IX.9.1. Concernant l'étude des anticorps**

Il existe un biais de recrutement. En effet, notre échantillon de patients a été recruté à partir d'un dot myosite positif ce qui exclut les patients avec MII séronégatives. De cette façon, notre échantillon n'est pas représentatif de l'ensemble de la population cible.

Par ailleurs, notre travail présente un biais de classement : 2 patients avec spécificité Pm-Scl (Jo1-PmScl et PI12-PmScl) et 5 patients avec signes cutanés spécifiques de DM mais positifs pour un anticorps anti-synthétase, ont été classés dans le sous-groupe de SAS ce qui tend à surestimer cet échantillon.

L'étude sur cellules HEp2 a permis de détecter des aspects cytoplasmiques évocateurs d'anticorps anti-synthétases dont la confirmation par dot myosite a été effectuée par le laboratoire. Néanmoins, les demandes conjointes d'anti-nucléaires et de dot myosite n'étant pas systématiques, certaines positivités en dot, notamment anti-SRP, n'ont pu être confirmées par un aspect de fluorescence évocateur. Cette discordance aurait pu inciter à faire contrôler

les résultats anti-SRP par la technologie ALBIA pour les patients dont les résultats étaient faiblement positifs.

Un autre inconvénient de l'analyse rétrospective est lié à la difficulté du suivi de certains patients. En effet, les patients avec dot myosite positif pour un ASM, chez qui le diagnostic de MII n'a pas été retenu, ont été perdus de vue. Cet élément peut baisser la spécificité de l'examen dans la mesure où ces patients ont pu développer ultérieurement la maladie.

### **IX.9.2. Concernant l'étude des manifestations respiratoires**

Le choix de ne retenir que les derniers examens complémentaires à visée pulmonaire peut biaiser les résultats en reflétant seulement une atteinte ponctuelle et tardive de la maladie. En effet, ce mode de recueil exclut d'éventuels événements aigus comme des complications infectieuses liées aux traitements. De plus, il ne prend pas en compte l'atteinte initiale de la maladie chez des patients n'ayant pas encore reçu de traitements.

Nous avons ainsi imputé à la MII une atteinte interstitielle sans avoir étudié la toxicité potentielle des traitements reçus sur le parenchyme pulmonaire.

De plus, nous n'avons pas analysé, bien que non spécifique dans les MII, la nature des lavages broncho-alvéolaires réalisés dans le cadre du bilan d'une PID. De cette façon, nous avons pu surestimer l'atteinte spécifique de la maladie sur la fonction respiratoire au détriment des complications iatrogènes de la maladie.

Par ailleurs, nous n'avons pas étudié les patients avec anticorps anti-SSA/Ro-52. En effet, bien que non spécifiques des myosites, ils pourraient être détectés dans le SAS avec atteinte interstitielle pulmonaire [174], et particulièrement dans les formes agressives [175] [176].

Au final notre démarche analytique ne donne qu'un aperçu des manifestations respiratoires des patients souffrant de MII mais n'est pas totalement représentative de l'ensemble des complications possibles de cette maladie sur l'appareil respiratoire.

## X. Conclusion

---

Le dot myosite apparaît comme un examen important dans la prise en charge de patients suspects de MII, non seulement dans la phase diagnostique initiale mais également pendant le suivi. En effet, il classe ces patients en différents sous-groupes dont l'évolution clinique et le pronostic sont potentiellement différents.

Dans notre étude, les signes principaux motivant la prescription du dot myosite sont cutanés. Des symptômes pulmonaires ou la présence d'une pneumopathie interstitielle ne semblent pas influencer la réalisation de l'examen ; mais malheureusement, il existe une sous prescription du dot myosite en pneumologie dans notre échantillon (seulement 11% des prescriptions). L'anticorps le plus souvent retrouvé lors de la prescription de dot myosite est Jo1. 28% des patients ont eu un dot myosite positif en l'absence de MII. Parmi eux, la moitié était porteuse d'un ASM avec en tête de file la spécificité SRP.

Par ailleurs, les MII constituent un groupe hétérogène de maladies acquises dont les complications respiratoires sont les plus fréquentes des atteintes extra-musculaires et responsables d'une importante morbi-mortalité.

Les patients atteints de MII présentaient de manière significative des signes respiratoires ( $p < 0.0001$ ). Bien que la dyspnée (66%) et la toux sèche (28%) soient les symptômes respiratoires les plus fréquents, il n'a pas été retrouvé d'association significative entre un symptôme respiratoire particulier (dyspnée, toux sèche, toux grasse, troubles de la déglutition et altération des muscles respiratoires) et le diagnostic.

47% de nos patients ont présenté un TVR associé à un trouble de la diffusion alvéolo-capillaire. Les patients avec fibrose pulmonaire présentaient de manière significative un TVR aux EFR ( $p = 0.0066$ ) contrairement à ceux présentant une PINS ( $p = 0.7882$ ).

L'atteinte des muscles respiratoires touche environ 4% de nos patients.

15% des patients ont présenté une désaturation significative et 33% avaient une distance de marche diminuée au TM6.

50% des patients avec MII ont montré significativement une atteinte interstitielle au TDM thoracique ( $p = 0.0088$ ). 74% d'entre eux avaient un SAS. L'atteinte interstitielle la plus fréquemment associée au diagnostic de MII dans notre travail, n'est pas une PINS ( $p = 0.4011$ ) mais plutôt une fibrose ( $p = 0.0297$ ) et est plus particulièrement présente chez les patients avec spécificités Jo1 ( $p = 0.0531$ ) et PI7 ( $p = 0.0067$ ).

L'HTP reste rare dans notre échantillon, touchant seulement 7.5% des patients.

Sur le plan thérapeutique, les patients avec hypoventilation alvéolaire ont reçu significativement de la VNI ( $p < 0.0001$ ) et ceux avec désaturation franche au TM6, ont bénéficié d'une oxygénothérapie ( $p = 0.0022$ ). Les patients avec fibrose pulmonaire étaient traités de manière significative par le cyclophosphamide ( $p = 0.0110$ ) et ceux avec PINS par mycophénolate mofétil ( $p = 0.0308$ ).

D'après notre analyse, les facteurs de mauvais pronostic seraient l'existence d'un SAS avec spécificités PI7 et EJ ; la présence d'une HTP, d'une hypoventilation alvéolaire, d'une désaturation inférieure à 90% au TM6 et d'un cancer.

Pour conclure ; à l'issue de notre travail, il faudrait prescrire un dot myosite en pneumologie, devant une fibrose pulmonaire d'étiologie indéterminée et penser au diagnostic de MII surtout

si cet examen est positif pour un anticorps anti-synthétase comme Jo1 ou Pl7. Par ailleurs, l'existence de mains de mécaniciens chez un patient, doit nous faire évoquer un SAS et nous pousser à être particulièrement vigilants sur le plan clinique et surtout radiologique devant tout point d'appel pulmonaire.

## Références bibliographiques

---

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 13 févr 1975;292(7):344- 7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 20 févr 1975;292(8):403- 7.
3. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)*. juill 1977;56(4):255- 86.
4. Pearson CM, Bohan A. The spectrum of polymyositis and dermatomyositis. *Med Clin North Am*. mars 1977;61(2):439- 57.
5. 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*. 15 juin 2012;13:103.
6. Blausen. Anatomie des voies aériennes supérieures. 2014.
7. George B, Troje C, Bunodière M, Eurin B. Liberté des voies aériennes en anesthésiologie. 2010.
8. Riquet M. Anatomie du poumon humain. EM-Consulte. Elsevier. 2012;
9. Campbell N-A, Reece J. Vascularisation pulmonaire et systémique. 2007.
10. Centre hospitalier de la région d'Annecy - Service de Réanimation Polyvalente. Mécanisme des échanges gazeux alvéolo-capillaire. 2017.
11. Monici MC, Aguenouz M, Mazzeo A, Messina C, Vita G. Activation of nuclear factor-kappaB in inflammatory myopathies and Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 25 mars 2003;60(6):993- 7.
12. 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*. août 1999;277(2 Pt 1):C320-329.
13. 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*. 15 août 2002;166(4):479- 84.
14. Kim G-T, Cho M-L, Park Y-E, Yoo WH, Kim J-H, Oh H-J, Kim D-S, Baek S-H, Lee S-H, Lee J-H, Kim H-Y, Kim S-I. Expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol*. mars 2010;29(3):273- 9.
15. Brunn A, Zornbach K, Hans VH, Haupt WF, Deckert M. Toll-like receptors promote inflammation in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. oct 2012;71(10):855- 67.
16. 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*. déc 2012;18(6):876- 85.
17. Lundberg I, Ulfgrén AK, Nyberg P, Andersson U, Klareskog L. Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. mai 1997;40(5):865- 74.
18. Authier FJ, Mhiri C, Chazaud B, Christov C, Cherin P, Barlovatz-Meimon G, Gherardi RK. Interleukin-1 expression in inflammatory myopathies: evidence of marked immunoreactivity in sarcoid granulomas and muscle fibres showing ischaemic and regenerative changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. avr 1997;23(2):132- 40.
19. Rayavarapu S, Coley W, Kinder TB, Nagaraju K. Idiopathic inflammatory myopathies:

- pathogenic mechanisms of muscle weakness. *Skelet Muscle*. 7 juin 2013;3:13.
20. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, Sato T, Kiuchi T, Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol*. avr 1995;22(4):668- 74.
  21. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, Vencovsky J, de Visser M, Hughes RA. 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*. mai 2004;14(5):337- 45.
  22. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med*. 21 nov 1991;325(21):1487- 98.
  23. Hilton-Jones D. Inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Neurol*. oct 2001;14(5):591- 6.
  24. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med*. juin 1970;48(6):715- 23.
  25. Marie I, Ménard J-F, Hachulla E, Chérin P, Benveniste O, Tiev K, Hatron P-Y. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum*. août 2011;41(1):48- 60.
  26. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Basford JR. Dysphagia in Inflammatory Myopathy: Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Outcome in 62 Patients. *Mayo Clin Proc*. 1 avr 2007;82(4):441- 7.
  27. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, Gifford N. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2003;167(12):1650- 4.
  28. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, Zelter M, Derenne J-P, Herson S, Similowski T. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord*. 1 janv 2005;15(1):32- 9.
  29. Syabbalo N. Assessment of respiratory muscle function and strength. *Postgrad Med J*. avr 1998;74(870):208- 15.
  30. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. déc 2010;138(6):1464- 74.
  31. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*. nov 2011;63(11):3439- 47.
  32. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. nov 2009;136(5):1397- 405.
  33. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, Humbert M, Couderc LJ, Wallaert B, Cadranel J. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. janv 2008;63(1):53- 9.
  34. Bunch TW, Tancredi RG, Lie JT. Pulmonary hypertension in polymyositis. *Chest*. janv 1981;79(1):105- 7.
  35. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, Canuet M, Têtu L, Agard C, Sibilia J, Hamidou M, Amoura Z, Nunes H, Benveniste O, Grenier P, Montani D, Hachulla E. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J*. nov 2013;42(5):1271- 82.
  36. Minai OA. Pulmonary hypertension in polymyositis-dermatomyositis: clinical and

- hemodynamic characteristics and response to vasoactive therapy. *Lupus*. oct 2009;18(11):1006- 10.
37. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Wijarnpreecha K, Ahuja W, Ratanasrimetha P, Thongprayoon C. Risk of ischemic stroke in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. mai 2015;35(5):905- 9.
  38. Diederichsen LP, Diederichsen ACP, Simonsen JA, Junker P, Søndergaard K, Lundberg IE, Tvede N, Gerke O, Christensen AF, Dreyer L, Petersen H, Ejstrup L, Kay SD, Jacobsen S. Traditional cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in adults with polymyositis and dermatomyositis: a Danish multicenter study. *Arthritis Care Res*. mai 2015;67(6):848- 54.
  39. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I, Leeaphorn N, Permpalung N. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum*. 1 août 2014;44(1):63- 7.
  40. Lin Y-N, Lin C-L, Chang K-C, Kao C-H. Increased subsequent risk of acute coronary syndrome for patients with dermatomyositis/polymyositis: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(1):42- 7.
  41. Carruthers EC, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. janv 2016;75(1):110- 6.
  42. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Lu C-C, Kao C-H. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Dermatomyositis/Polymyositis: A Nationwide Cohort Study. *Thromb Res*. 1 sept 2014;134(3):622- 6.
  43. Valeyre D. Syndrome des antisynthétases. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2004;25:S17- 8.
  44. Liozon E, Vidal E, Sparsa A. Aldolase levels in dermatomyositis and polymyositis with normal creatine kinase levels. *J Rheumatol*. sept 2003;30(9):2077- 8; author replies 2078.
  45. Allenbach Y, Benveniste O. Apport des auto-anticorps au cours des myopathies auto-immunes. *Rev Neurol (Paris)*. 1 août 2013;169(8):656- 62.
  46. Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. nov 2000;12(6):475- 81.
  47. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. nov 1991;70(6):360- 74.
  48. Bernstein RM. Autoantibodies in myositis. *Baillieres Clin Neurol*. nov 1993;2(3):599- 615.
  49. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. janv 2004;50(1):209- 15.
  50. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. mai 1995;15(3):563- 74.
  51. Schulze M, Kötter I, Ernemann U, Fenchel M, Tzaribatchev N, Claussen CD, Horgler M. MRI findings in inflammatory muscle diseases and their noninflammatory mimics. *AJR Am J Roentgenol*. juin 2009;192(6):1708- 16.
  52. Santmyire-Rosenberger B, Dugan EM. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr*

Opin Rheumatol. nov 2003;15(6):714- 22.

53. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Vittecoq O, Jouen F. Outcome of anti-PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. Presse Médicale. 1 juin 2013;42(6, Part 1):e153- 8.

54. Marchand-Adam S. La fibrose pulmonaire idiopathique.

55. Arakawa H, Yamada H, Kurihara Y, Nakajima Y, Takeda A, Fukushima Y, Fujioka M. Nonspecific Interstitial Pneumonia Associated With Polymyositis and Dermatomyositis: Serial High-Resolution CT Findings and Functional Correlation. Chest. 1 avr 2003;123(4):1096- 103.

56. Prigent H, Orlikowski D, Fermanian C, Lejaille M, Falaize L, Louis A, Fauroux B, Lofaso F. Sniff and Muller manoeuvres to measure diaphragmatic muscle strength. Respir Med. 1 déc 2008;102(12):1737- 43.

57. Bautin N, Perez T, Similowski T. Diaphragme et maladies de système : diagnostic, exploration et traitement.

58. Degano B. Physiologie respiratoire. EM-Consulte. Elsevier. 7 janv 2019;

59. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2002;166(1):111- 7.

60. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 15 mai 2005;171(10):1150- 7.

61. Le cathétérisme cardiaque droit. :5.

62. Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gámez-Cenzano C, Vidaller-Palacín A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Andía-Navarro E, Vilardell-Tarrés M. Conventional Cancer Screening versus PET/CT in Dermatomyositis/Polymyositis. Am J Med. 1 juin 2010;123(6):558- 62.

63. Whitmore SE, Anhalt GJ, Provost TT, Zacur HA, Hamper UM, Helzlsouer KJ, Rosenshein NB. Serum CA-125 screening for ovarian cancer in patients with dermatomyositis. Gynecol Oncol. mai 1997;65(2):241- 4.

64. Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Cacoub P, Papo T, Cormont S, Touitou Y, Grenier P, Valeyre D, Piette J-C. Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. mai 2005;14(5):1279- 82.

65. 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. 1 mai 1997;18:s103.

66. Cherin P. Recognition and management of myositis. Drugs. juill 1997;54(1):39- 49.

67. Huang JL. Long-term prognosis of patients with juvenile dermatomyositis initially treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy. Clin Exp Rheumatol. oct 1999;17(5):621- 4.

68. Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM. Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. Ann Intern Med. août 1974;81(2):182- 9.

69. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, Plotz PH, Miller FW. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med. avr 1993;94(4):379- 87.

70. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* mars 1980;92(3):365- 9.
71. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* oct 2010;62(10):1496- 501.
72. al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* déc 1989;16(12):1592- 6.
73. 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.* déc 2011;50(12):2206- 13.
74. Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard J-F. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med.* avr 2012;106(4):581- 7.
75. Hengstman GJD, van den Hoogen FHJ, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LBA, van Engelen BGM. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol.* 2003;50(1):10- 5.
76. Korkmaz C, Temiz G, Çetinbas F, Büyükkidan B. Successful treatment of alveolar hypoventilation due to dermatomyositis with anti-tumour necrosis factor-alpha. *Rheumatology.* 1 juill 2004;43(7):937- 8.
77. Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2004;43(4):531- 2.
78. Musiał J, Undas A, Celińska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 1 déc 2003;42(12):1566- 8.
79. Uthman I, El-Sayad J. Refractory polymyositis responding to infliximab. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2004;43(9):1198- 9.
80. Selva-O'Callaghan A, Martínez-Costa X, Solans-Laque R, Mauri M, Capdevila JA, Vilardell-Tarrés M. Refractory adult dermatomyositis with pneumatosis cystoides intestinalis treated with infliximab. *Rheumatol Oxf Engl.* sept 2004;43(9):1196- 7.
81. Hengstman GJD, van den Hoogen FHJ, van Engelen BGM. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-alpha: long-term follow-up. *Eur Neurol.* 2004;52(1):61- 3.
82. Giovanna Brunasso AM, Fancelli L, Massone C. Etanercept as steroid-sparing agent in dermatomyositis. *Ann Neurol.* oct 2011;70(4):670- 1; author reply 671-672.
83. Thompson B, Corris P, Miller JAL, Cooper RG, Halsey JP, Isaacs JD. Alemtuzumab (Campath-1H) for treatment of refractory polymyositis. *J Rheumatol.* oct 2008;35(10):2080- 2.
84. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, Maisonobe T, Eymard B, Herson S. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* févr 2002;46(2):467- 74.
85. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* oct 2003;16(5):569- 75.
86. Dalakas MC. Therapeutic approaches in patients with inflammatory myopathies. *Semin Neurol.* juin 2003;23(2):199- 206.
87. Alfano LN, Lowes LP. Emerging therapeutic options for sporadic inclusion body myositis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1459- 67.

88. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 1996;14(3):263- 74.
89. 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)*. janv 2004;83(1):35- 42.
90. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, Oddis CV. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. janv 2014;73(1):227- 32.
91. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, Sun L. Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. *Arthritis Care Res*. août 2013;65(8):1316- 24.
92. Guerne P. Myosites : données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4:718- 27.
93. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic Inflammatory Myopathies: Current Trends in Pathogenesis, Clinical Features, and Up-to-Date Treatment Recommendations. *Mayo Clin Proc*. 1 janv 2013;88(1):83- 105.
94. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. Nouvelles classifications et physiopathologie des myopathies inflammatoires. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2007;28(9):603- 12.
95. Halla JT, Fallahi S, Koopman WJ. Penicillamine-induced myositis. Observations and unique features in two patients and review of the literature. *Am J Med*. oct 1984;77(4):719- 22.
96. Cherin P. Myosites. *EMC-AKOS Traité Médecine*. 1998;6(3):1- 11.
97. Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet Lond Engl*. 28 juin 2008;371(9631):2201- 12.
98. Feuillet S, Tazi A. Les pneumopathies infiltrantes aiguës : démarche diagnostique et approche thérapeutique. *Rev Mal Respir*. 1 juin 2011;28(6):809- 22.
99. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. juin 2003;70(3):161- 8.
100. Kashiwagi M, Morgan BA, Georgopoulos K. The chromatin remodeler Mi-2beta is required for establishment of the basal epidermis and normal differentiation of its progeny. *Dev Camb Engl*. avr 2007;134(8):1571- 82.
101. Hengstman GJD, Vree Egberts WTM, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doria A, Mosca M, Vencovsky J, van Venrooij WJ, van Engelen BGM. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis*. févr 2006;65(2):242- 5.
102. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, Doria A. Anti-Mi-2 antibodies. Autoimmunity. févr 2005;38(1):79- 83.
103. Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, Matsushita T, Orito H, Hamaguchi Y, Yanaba K, Itoh M, Asano Y, Seishima M, Ogawa F, Sato S, Takehara K. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2007;46(1):25- 8.
104. Cuesta-Mateos C, Colom-Fernández B, Portero-Sainz I, Tejedor R, García-García C, Concha-Garzón MJ, De las Heras-Alonso ME, Martínez MA, Juárez C, Muñoz-Calleja C.

Autoantibodies against TIF-1- $\gamma$  and CADM-140 in Spanish patients with clinically amyopathic dermatomyositis (CADM): clinical significance and diagnostic utility. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. mars 2015;29(3):482- 9.

105. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatol Oxf Engl*. juin 2009;48(6):607- 12.

106. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JÁ, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarrés M. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. févr 2012;64(2):523- 32.

107. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. mai 2005;52(5):1571- 6.

108. Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy L-A, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, Christopher-Stine L. Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res*. août 2013;65(8):1307- 15.

109. Betteridge, ZE, Gunawardena, H, Chinoy, H, Vencovsky, J, Allard, S, Gordon, PA, Cooper, RG, McHugh, NJ. Clinical associations of anti-p140 autoantibodies in adult myositis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):127.

110. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Franceschini F, Quinzanini M, Tincani A, Ross SJ, Chan JYF, Pauley BA, Chan EKL, Satoh M. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 30 avr 2012;14(2):R97.

111. Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WER, Cooper RG, McHugh NJ, UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration. 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*. oct 2009;68(10):1621- 5.

112. 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*. sept 2007;56(9):3132- 7.

113. Shinjo SK, Levy-Neto M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Rev Bras Reumatol*. oct 2010;50(5):492- 500.

114. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, Hatron PY, Devulder B. [The antisynthetase syndrome: a subgroup of inflammatory myopathies not to be unrecognized]. *Rev Med Interne*. mars 2002;23(3):273- 82.

115. Blanco S, Rodríguez E, Galache C, Cosme Alvarez-Cuesta C, Nosti D. [Mechanic's hands: a characteristic cutaneous sign of antisynthetase syndrome]. *Actas Dermosifiliogr*. mai 2005;96(4):241- 4.

116. Fagedet D, Bernard S, Colombe B, Bosseray A, Baudet A, Bouillet L, Massot C. [Acute respiratory distress syndrome as the presenting manifestation of an antisynthetase syndrome]. *Rev Med Interne*. juill 2009;30(7):634- 6.

117. Júdez Navarro E, Martínez Carretero M, Martínez Jiménez GF. [Antisynthetase syndrome without muscle involvement]. *Reumatol Clin*. nov 2007;3(6):276- 7.

118. Frikha F, Saidi N, Snoussi M, Ben Salah R, Ben Ayed M, Daoud E, Hentati Y, Makni S, Mnif Z, Boudawara T, Masmoudi H, Bahloul Z. [Antisynthetase syndrome: a report of four cases and literature review]. *Rev Pneumol Clin*. déc 2012;68(6):351- 60.

119. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* oct 1990;77(282):1019- 38.
120. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, Dubucquoi S, Hatron P-Y, Musset L, Wallaert B, Nunes H, Maisonobe T, Olsson N-O, Adoue D, Arlet P, Sibilia J, Guiguet M, Lauque D, Amoura Z, Hachulla E, Hamidou M, Benveniste O. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 1 déc 2012;12(2):210- 7.
121. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, Roblot P, Jouneau S, Hatron PY, Tiev KP, Vittecoq O, Noel D, Mouthon L, Menard J-F, Jouen F. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 1 août 2012;11(10):739- 45.
122. Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P, Musset L, Dubucquoi S, Wallaert B, Hamidou M. Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. *Eur Respir J.* mars 2011;37(3):714- 7.
123. Yamasaki Y, Yamada H, Nozaki T, Akaogi J, Nichols C, Lyons R, Loy AC, Chan EKL, Reeves WH, Satoh M. Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* juin 2006;54(6):2004- 9.
124. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* juill 1992;35(7):821- 30.
125. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* avr 2011;37(3):226- 42.
126. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* févr 2010;41(2):185- 90.
127. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, Lloyd TE, Mammen AL. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* déc 2012;64(12):4087- 93.
128. Targoff IN. Myositis specific autoantibodies. *Curr Rheumatol Rep.* juin 2006;8(3):196- 203.
129. Allenbach Y, Benveniste O. Les myopathies nécrosantes acquises. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2013;34(6):363- 8.
130. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2002;73(4):420- 8.
131. Benveniste O. Classification, pathogénie et traitement des myosites dysimmunitaires. /data/revues/18787762/v3i2/S1878776212000155/ [Internet]. 16 mars 2012 [cité 3 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/699696>
132. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum.* sept 1990;33(9):1361- 70.
133. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel J-L, Bloch-Queyrat C, Behin A, Amoura Z, Marie I, Guiguet M, Eymard B, Gilbert D, Tron F, Herson S, Musset L, Boyer O. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients

- with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* juill 2011;63(7):1961- 71.
134. 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.* sept 2010;62(9):1328- 34.
135. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* oct 2013;48(4):477- 83.
136. 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.* sept 2010;62(9):2757- 66.
137. Snoussi M, Maazoun F, Frikha F, Kaddour N, Saidi N, Hriz H, Ben Salah R, Marzouk S, Frigui M, Bahloul Z. Myosites de Chevauchement (association myosite-connectivite) : une série de 26 cas. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2011;32:S410- 1.
138. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C, Humbel RL, Goetz J, Roufosse F, Cogan E, Sibilia J. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2006;24(2):129- 33.
139. Gaudin C, Fortenfant F, Adoue D, Beyne-Rauzy O. Autoanticorps anti-PM-Scl. Étude de prévalence et de signification. *Rev Médecine Interne.* 1 sept 2006;27(9):665- 70.
140. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, Hachulla E, Constans J, Tiev K, Diot E, Levesque H, Boyer O, Jouen F. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol.* 1 févr 2010;162(2):337- 44.
141. 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.* déc 1996;23(12):2055- 62.
142. Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological, and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 1 oct 1992;22(2):127- 38.
143. Cavazzana I, Ceribelli A, Quinzanini M, Scarsi M, Airò P, Cattaneo R, Franceschini F. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in systemic autoimmune diseases. *Lupus.* août 2008;17(8):727- 32.
144. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel J-L, Behin A, Herson S, Amoura Z, Benveniste O. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore).* mars 2012;91(2):95- 102.
145. Sigurgeirsson B, Lindelöf B, Edhag O, Allander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med.* 6 févr 1992;326(6):363- 7.
146. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, Evans SR, Felson DT. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 13 janv 2001;357(9250):96- 100.
147. Marie I, Guillevin L, Menard J-F, Hatron PY, Cherin P, Amoura Z, Cacoub P, Bachelez H, Buzyn A, Le Roux G, Ziza JM, Brice P, Munck JN, Sarrot-Reynauld F, Piette JC, Larroche C. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* juill 2012;11(9):615- 20.
148. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain J Neurol.* juin 1989;112 ( Pt 3):727- 47.
149. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of

- muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve*. nov 2001;24(11):1526- 34.
150. Sivakumar K, Dalakas MC. Inclusion body myositis and myopathies. *Curr Opin Neurol*. oct 1997;10(5):413.
151. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. janv 2013;13(1):321.
152. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, van den Hoogen F, Hoogendijk J, Höweler C, de Jager A, Jennekens F, Koehler P, van der Leeuw H, de Visser M, Verschuuren JJ, Wintzen AR. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 14 nov 2000;55(9):1385- 7.
153. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 30 avr 2015;372(18):1734- 47.
154. Vignaud G, Martel C, Université de Limoges, Université de Limoges, Faculté de médecine et de pharmacie. Intérêt stratégique, pronostique et thérapeutique du DOT-Myosite dans la prise en charge de patients suspectés de myopathies inflammatoires idiopathiques. [S.l.]: [s.n.]; 2013.
155. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D, ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):733- 48.
156. Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, Chung J, Fischer A. A Multidisciplinary Evaluation Helps Identify the Antisynthetase Syndrome in Patients Presenting as Idiopathic Interstitial Pneumonia. *J Rheumatol*. 2016;43(5):887- 92.
157. Ghirardello A, Borella E, Beggio M, Franceschini F, Fredi M, Doria A. Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto- Immun Highlights*. déc 2014;5(3):69- 75.
158. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal J-L. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R78.
159. Allenbach Y, Benveniste O. [Autoantibody profile in myositis]. *Rev Med Interne*. juill 2014;35(7):437- 43.
160. Lega J-C, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, Cordier J-F, Cottin V. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. sept 2014;13(9):883- 91.
161. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, Kodera M, Muroi E, Fujikawa K, Seishima M, Yamada H, Yamada R, Sato S, Takehara K, Kuwana M. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PloS One*. 2013;8(4):e60442.
162. Lecouffe-Desprets M, Hémond C, Néel A, Toquet C, Masseur A, Hamidou M, Josien R, Martin JC. Clinical contribution of myositis-related antibodies detected by immunoblot to idiopathic inflammatory myositis: A one-year retrospective study. *Autoimmunity*. mars 2018;51(2):89- 95.
163. Picard C, Vincent T, Lega J-C, Hue S, Fortenfant F, Lakomy D, Humbel R-L, Goetz J, Molinari N, Bardin N, Bertin D, Johanet C, Chretien P, Dubucquoi S, Streichenberger N,

- Desplat-Jégo S, Bossuyt X, Sibilia J, Abreu I, Chevailler A, Fabien N. Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol Res.* 2016;64(3):677- 86.
164. Collins BF, Spiekerman CF, Shaw MA, Ho LA, Hayes J, Spada CA, Stamato CM, Raghu G. Idiopathic Interstitial Pneumonia Associated With Autoantibodies. *Chest.* juill 2017;152(1):103- 12.
165. Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. *Rev Médecine Interne.* 1 juill 2014;35(7):453- 60.
166. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* janv 2005;25(1):96- 103.
167. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP, Martinez FJ. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2003;168(9):1084- 90.
168. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* avr 2001;17(4):647- 52.
169. Schnabel A, Hellmich B, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep.* avr 2005;7(2):99- 105.
170. Segura A, Yuste A, Cercos A, López-Tendero P, Gironés R, Pérez-Fidalgo JA, Herranz C. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. *Ann Pharmacother.* août 2001;35(7- 8):894- 7.
171. Tull TJ, Toma T, Menagé HP. Reversible interstitial lung disease following treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Dermatol.* août 2016;41(6):702- 3.
172. Moyon Q, Benveniste O. Intérêt de la rééducation fonctionnelle au cours des myopathies inflammatoires. *Rev Med Interne.* 28 oct 2016;37(11):751- 8.
173. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, Glaspole I, Goh NSL, Southcott AM, Burge AT, Gillies R, Martin A, Holland AE. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;72(7):610- 9.
174. Rutjes SA, Vree Egberts WT, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol.* juill 1997;109(1):32- 40.
175. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity.* mai 2006;39(3):249- 53.
176. Sibilia J, Chatelus E, Meyer A, Gottenberg J-E, Sordet C, Goetz J. [How can we diagnose and better understand inflammatory myopathies? The usefulness of auto-antibodies]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. oct 2010;39(10):1010- 25.

## 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.

## Résumé

---

**Introduction** - Les complications respiratoires des myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont les plus fréquentes des atteintes extra-musculaires et responsables d'une importante morbi-mortalité. L'objectif principal de ce travail est d'étudier les manifestations respiratoires des patients atteints de MII à partir d'un dot myosite positif.

**Méthodes** - Cette étude rétrospective porte sur l'ensemble des prescriptions de dot myosite dans le laboratoire d'immunologie du CHU de Limoges de Janvier 2013 à Mai 2018.

**Résultats** - Les symptômes respiratoires les plus fréquents chez les patients atteints de MII sont la dyspnée (66%) et la toux sèche (28%). L'atteinte des muscles respiratoires touche 4% des patients. 15% ont présenté une désaturation franche et 33% avaient une distance de marche diminuée au test de marche de six minutes (TM6). 50% ont montré significativement une atteinte interstitielle pulmonaire au scanner ( $p=0.0301$ ) dont la plus fréquente n'était pas une PINS ( $p=0.5830$ ) mais une fibrose ( $p=0.0571$ ) retrouvée le plus souvent chez les patients avec syndrome des anti-synthétases (SAS) et spécificités Jo1 ( $p=0.0243$ ) et PI7 ( $p=0.0067$ ). L'hypertension pulmonaire (HTP) touche seulement 7.5% des patients. Les patients avec fibrose pulmonaire étaient traités de manière significative par cyclophosphamide ( $p=0.0001$ ) et ceux avec PINS par mycophénolate mofétil ( $p=0.0112$ ). Les facteurs de mauvais pronostic sont la présence de la spécificité PI7 ou EJ, d'une HTP, d'une hypoventilation alvéolaire, d'une désaturation franche au TM6 et d'un cancer.

**Conclusion** - Un dot myosite devrait être prescrit devant une fibrose pulmonaire d'étiologie indéterminée et une MII évoquée surtout, si présence d'un anticorps anti-synthétase comme Jo1 ou PI7. Des mains de mécaniciens devraient évoquer un SAS et pousser à être particulièrement vigilant sur les plans cliniques et radiologiques devant tout point d'appel pulmonaire.

---

Mots-clés : Myopathie inflammatoire idiopathique, dot myosite, syndrome des anti-synthétases, manifestation respiratoire, pneumopathie interstitielle

## Abstract

---

**Introduction** - Respiratory complications of idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are the most frequent extra muscular lesions and responsible for significant morbidity and mortality. The main objective of this work is to study the respiratory manifestations of patients with IIM from a positive myositis dot.

**Methods** - This retrospective study covers all the prescriptions of dot myositis in the immunology laboratory of Limoges University Hospital from January 2013 to May 2018.

**Results** - The most common respiratory symptoms in patients with IIM are dyspnea (66%) and dry cough (28%). Respiratory muscle involvement affects 4% of patients. 15% exhibited significant desaturation and 33% had a decreased walking distance at the six-minute walk test (TM6). 50% showed significantly interstitial disease on thoracic scanner ( $p=0.0301$ ), the most frequent of which was not a PINS ( $p=0.5830$ ) but rather a fibrosis ( $p=0.0571$ ), more particularly present in patients with anti-synthetase syndrome (SAS) and specificities Jo1 ( $p=0.0243$ ) and PI7 ( $p=0.0067$ ). Pulmonary hypertension (HTP) affects only 7.5% of patients. Patients with pulmonary fibrosis were significantly treated with cyclophosphamide ( $p=0.0001$ ) and those with PINS with mycophenolate mofetil ( $p=0.0112$ ). Bad prognosis factors are the presence of PI7 or EJ specificities, HTP, alveolar hypoventilation, TM6-free desaturation and cancer.

**Conclusion** - A dot myositis should be prescribed in case of fibrosis of undetermined etiology and IMM, especially if an anti-synthetase antibody such as J01 or PI7 is found. The hands of mechanics should evoke a SAS and push to be particularly vigilant clinically and radiologically before any point of pulmonary appeal.

**Keywords:** Idiopathic inflammatory myopathy, dot myosite, anti-synthetase syndrome, respiratory manifestation, interstitial lung disease

---

