

## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 avril 2023

Par RAUTURIER Maxence né le 04/11/1993 à Bordeaux

### **Myosite à inclusions : mise au point sur les critères diagnostiques clinico-pathologiques et apport de l'immunohistochimie**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Mathilde DUCHESNE

Examineurs :

M. Le Professeur François LABROUSSE, PU-PH, Président et Juge

M. Le Professeur Laurent MAGY, PU-PH, Juge

M. Le Professeur Kim Heang LY, PU-PH, Juge

M. Le Docteur Simon FRACHET, CCA, Juge

Mme. Le Docteur Mathilde DUCHESNE, MCU-PH, Directrice de thèse et Juge





## Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

## Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 avril 2023

Par RAUTURIER Maxence né le 04/11/1993 à Bordeaux

### **Myosite à inclusions : mise au point sur les critères diagnostiques clinico-pathologiques et apport de l'immunohistochimie**

Thèse dirigée par Madame le Docteur Mathilde DUCHESNE

Examineurs :

M. Le Professeur François LABROUSSE, PU-PH, Président et Juge

M. Le Professeur Laurent MAGY, PU-PH, Juge

M. Le Professeur Kim Heang LY, PU-PH, Juge

M. Le Docteur Simon FRACHET, CCA, Juge

Mme. Le Docteur Mathilde DUCHESNE, MCU-PH, Directrice de thèse et Juge

**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Madame le Professeur **Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE

<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE 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 MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE

<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

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

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------



**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE

<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébatien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>CURUMTHAULEE</b> Faiz	OPHTALMOLOGIE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIOTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE

<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

<b>BOURGAIN</b> Clément
<b>HERAULT</b> Kévin
<b>RUDELLE</b> Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

ACR : American college of rheumatology  
ADM : Dermatomyosite sans atteinte musculaire (Amyopathic dermatomyositis)  
ADP : Adénosine di phosphate  
ATP : Adénosine tri phosphate  
BB : Biceps brachiaux  
CD : Cluster de différenciation  
CK : Créatine kinase  
COX : Cytochrome C oxydase  
CPK : Créatine phosphokinase  
DAB : Diaminobenzine  
DM : Dermatomyosite  
EMG : Électromyogramme  
ENMC : European Neuromuscular Center  
ENMG : Électroneuromyogramme  
EULAR : European alliance of associations for rheumatology  
FPD : Fléchisseurs profonds des doigts  
GNE : Glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase  
HE : Hématoxyline, éosine  
hIBM : Myopathie à inclusions héréditaire (hereditary inclusion body myositis)  
HLA : Antigène des leucocytes humains (human leucocyte antigen)  
IBM : Myosite à inclusions (inclusion body myositis)  
IHC : Immunohistochimie  
IMNM : Myosite nécrosante auto-immune (Immune mediated necrotizing myopathy)  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
JDM : Dermatomyosite juvénile (Juvenil dermatomyositis)  
KLRG1 : Killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1  
LC3 : Microtubule associated light chain 3  
mTOR : Mammalian target of rapamycin  
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit  
OM : Myosite chevauchante (overlap myositis)  
P62 : Ubiquitin-binding protein p62 = sequestosome-1  
PM : Polymyosite  
PUM : Potentiel d'unité motrice  
SDH : Succinate déshydrogénase  
sIBM : Myosite à inclusions sporadique (sporadic inclusion body myositis)  
SLA : Sclérose latérale amyotrophique  
TDP43 : TAR DNA binding protein 43 (transactive response DNA binding protein 43 kDa)  
TGF : Transforming growth factor  
TNBT : Tetranitrotetrazolium-chloride  
VCP : Valosin containing protein

# Table des matières

Introduction .....	19
I. Généralités .....	20
I.1. Prérequis .....	20
I.1.1. Le muscle strié squelettique .....	20
I.1.1.1. Définition .....	20
I.1.1.2. Anatomie normale du muscle strié .....	20
I.1.1.3. Histologie du muscle strié squelettique (microscopique optique) .....	22
I.1.1.3.1. Coloration standard .....	22
I.1.1.3.1.1. HE (hématoxyline, éosine) .....	22
I.1.1.3.1.2. Trichrome de Gomori .....	24
I.1.1.3.2. Histo-enzymologie .....	25
I.1.1.3.3. Immunohistochimie .....	28
I.1.1.4. Ultrastructure des fibres musculaires (microscopie électronique) .....	29
I.1.2. Les myosites .....	32
I.1.2.1. Définition .....	32
I.1.2.2. Classification .....	32
I.1.2.3. Critères diagnostiques des sous-groupes de myosites (DM, PM, IMNM, OM, hors IBM) .....	36
I.2. Myosites à inclusions .....	38
I.2.1. Introduction .....	38
I.2.2. Épidémiologie .....	38
I.2.3. Diagnostic .....	38
I.2.3.1. Présentation clinique .....	38
I.2.3.1.1. Atteinte des membres inférieurs .....	39
I.2.3.1.2. Atteinte des membres supérieurs .....	40
I.2.3.1.3. Atteinte du visage .....	41
I.2.3.1.4. Atteinte axiale .....	41
I.2.3.1.4.1. Dysphagie .....	41
I.2.3.1.4.2. Muscle respiratoire .....	41
I.2.3.1.4.3. Camptocormie .....	41
I.2.3.2. Examens paracliniques .....	42
I.2.3.2.1. Bilan biologique .....	42
I.2.3.2.1.1. Taux de créatine phospho-kinase .....	42
I.2.3.2.1.2. Anticorps anti-cN1A .....	42
I.2.3.2.2. Imagerie par résonance magnétique .....	43
I.2.3.2.3. Electroneuromyogramme .....	45
I.2.3.3. Biopsie musculaire et histologie .....	46
I.2.3.3.1. Inflammation auto-immune .....	46
I.2.3.3.1.1. Infiltrat inflammatoire endomysial .....	46
I.2.3.3.1.2. HLA I = CMH1 .....	48
I.2.3.3.2. Vacuoles bordées .....	49
I.2.3.3.3. Agrégats protéiques (inclusions) .....	50
I.2.3.3.4. Anomalies mitochondriales .....	52
I.2.3.3.5. Signes histologiques divers décrits dans l'IBM .....	53

I.2.3.4. Critères anatomocliniques internationaux du diagnostic de myosite à inclusions .....	55
I.2.3.4.1. Critères de Griggs de 1995 [33] .....	55
I.2.3.4.2. Critères ENMC 2011 [66] .....	57
I.2.4. Physiopathologie .....	58
I.2.4.1. Origine dégénérative .....	58
I.2.4.2. Origine auto-immune/inflammatoire .....	59
I.2.4.3. Origine mitochondriale .....	60
I.2.5. Pronostic.....	60
I.2.6. Diagnostics différentiels.....	62
I.2.7. Association à d'autres pathologies .....	63
I.2.8. Prise en charge thérapeutique .....	63
I.2.8.1. Traitements non médicamenteux.....	63
I.2.8.2. Traitements médicamenteux.....	64
I.2.8.2.1. Traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs luttant contre l'inflammation.....	64
I.2.8.2.2. Traitements ciblant les voies non inflammatoires (quelques exemples) :	64
II. Problématique et objectifs.....	66
II.1. Problématique .....	66
II.2. Objectifs de l'étude.....	67
Article en français .....	68
Références bibliographiques (hors article) .....	99
Annexes .....	104
Serment d'Hippocrate .....	107

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Les différentes formes de muscles [3].....	21
Figure 2 : Anatomie du muscle strié squelettique [4].....	22
Figure 3 : Tissu musculaire en section transverse HE faible grandissement .....	23
Figure 4 : Coloration HE, fort grandissement : fibres musculaires en section transverse [6] Etoile : fibre musculaire, flèche noire épaisse : noyau, flèche bleue fine : endomysium .....	24
Figure 5 : Coloration HE, fort grandissement : fibres musculaires en section longitudinale [6] .....	24
Figure 6 : Tissu musculaire normal en section transverse coloré par le trichrome de Gomori .....	25
Figure 7 : Histo-enzymologie NADH, tissu musculaire normal .....	26
Figure 8 : Histo-enzymologie ATP ase 4,35, tissu musculaire normal.....	27
Figure 9 : Histo-enzymologie COX/SDH.....	27
Figure 10 : Immuno-histochimie anti CD3, dermatomyosite .....	29
Figure 11 : Ultrastructure de la fibre musculaire [4].....	30
Figure 12 : Structure d'un sarcomère en microscopie électronique (ME) [6].....	31
Figure 13 : Sarcomères lors de la contraction musculaire [12].....	32
Figure 14 : Schéma représentant le développement des critères diagnostiques et de la classification des myosites en fonction du temps [13] .....	33
Figure 15 : Critères de myosites de l'enfant et de l'adulte selon EULAR/ACR [13,14].....	34
Figure 16 : Arbre diagnostique des différents sous-groupes de myosites [14] .....	35
Figure 17 : Atteinte typique du membre inférieur chez un patient atteint de myosite à inclusions [32].....	40
Figure 18 : Atteinte typique du membre supérieur d'un patient atteint d'IBM avec signe du poing .....	41
Figure 19 : IRM, séquence T2 STIR, coupe axiale, cuisse, chez un malade atteint d'IBM [48] .....	43
Figure 20 : IRM séquence T1, coupe axiale de la cuisse chez un patient sain (pour comparaison) [51] .....	44
Figure 21 : IRM séquence T1, coupe axiale, chez deux patients atteints d'IBM [48] .....	44
Figure 22 : EMG d'un patient atteint d'IBM comparant le tracé du FPD et du BB .....	46
Figure 23 : Coloration HE (x200) : important infiltrat inflammatoire endomysial chez un patient atteint d'IBM .....	47
Figure 24 : Coloration HE (x200) : image de tunnelisation chez un patient atteint d'IBM.....	47
Figure 25 : Étude immunohistochimique, pattern inflammatoire typique chez un patient porteur d'une IBM .....	49

Figure 26 : Coloration HE (X200) : vacuole bordée chez un patient atteint d'une IBM .....	50
Figure 27 : Inclusions protéiques amyloïdes chez un patient atteint d'IBM [6] .....	51
Figure 28 : Étude par microscopie électronique d'un cas d'IBM [6].....	52
Figure 29 : Coloration par le trichrome de Gomori (x200) : fibre rouge déchiquetée chez un patient atteint d'une IBM .....	52
Figure 30 : Coloration HE (x100) : altérations diverses chez un patient atteint d'IBM.....	53
Figure 31 : Coloration HE (x10) : lésions diverses observées dans l'IBM .....	54
Figure 32 : Coloration HE (x100) : lésion d'involution adipeuse et de fibrose dans une IBM à un stade tardif .....	55
Figure 33 : Courbe de survie, Kaplan-Meier comparant des patients atteints d'IBM à la population générale néerlandaise [78].....	61

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Techniques d'histo-enzymologie utilisées en routine diagnostique .....	26
Tableau 2 : Panel d'anticorps utilisés en routine diagnostique pour typer un infiltrat inflammatoire .....	28
Tableau 3 : Tableau résumé des critères diagnostiques des sous-groupes de myosites [13,18–20].....	37
Tableau 4 : Critères de Griggs de 1995 (traduits en français) [33].....	56
Tableau 5 : Critères diagnostiques de l'IBM, ENMC 2011.....	58
Tableau 6 : Résumé des pathologies fréquemment associées à l'IBM [21,39,55,82,83] .....	63
Tableau 7 : Diagnostics différentiels des pathologies neuromusculaires avec dysphagie ..	105
Tableau 8 : Points clés des diagnostics différentiels pour les myopathies débutantes à l'âge adulte .....	106

## Introduction

---

La myosite à inclusions (IBM) est la myopathie acquise, toutes causes confondues, la plus fréquente du sujet âgé de plus de 50 ans. Elle touche plus fréquemment les hommes que les femmes. Cette pathologie est rare avec une prévalence de l'ordre de 50 cas par million d'habitants dans les populations caucasiennes. Elle se distingue des autres myopathies inflammatoires par une présentation tout à fait singulière. Elle respecte les ceintures et affecte tout particulièrement les muscles quadriceps, provoquant des troubles de la marche et des chutes. Elle atteint aussi les fléchisseurs profonds des doigts, se manifestant notamment par des difficultés de préhension. Les affections musculaires sont indolores, d'évolution lente mais s'aggravant au fil des années avec la constitution d'amyotrophies musculaires et d'incapacités motrices grandissantes. La plupart des malades sont contraints à l'utilisation d'un fauteuil roulant au bout d'une quinzaine d'années d'évolution. Il n'y a à ce jour aucun traitement médicamenteux ayant fait ses preuves pour le traitement de l'IBM. Les thérapeutiques actuelles se basent sur une approche non médicamenteuse, rééducative, fonctionnelle mais aussi psychologique et sociale. La mortalité n'est pas affectée par cette maladie en dehors de rares cas de patients atteints de dysphagie, pouvant se compliquer de pneumopathies d'inhalation entraînant le décès du malade.

Le diagnostic de l'IBM est difficile, il se base actuellement sur les critères de la dernière conférence consensus de 2011 de l'ENMC (European Neuromuscular Center). Cette classification inclut des critères cliniques, paracliniques et des critères histologiques afin de définir un niveau de probabilité d'être atteint d'une IBM. Les critères histologiques correspondent à la présence d'un infiltrat inflammatoire endomysial, de vacuoles bordées et de la mise en évidence de dépôts amyloïdes ou de tubulo-filaments de 15 à 18 nm dans le sarcoplasme des fibres musculaires. Ces signes histologiques ont fait preuve dans certaines études d'un manque de spécificité mais aussi de sensibilité. C'est pourquoi nous nous sommes questionnés sur l'existence de critères histologiques forts qui pourraient, en plus de ceux déjà rapportés dans l'ENMC de 2011, contribuer au diagnostic d'IBM. Par ailleurs, il existe de nombreuses techniques immunohistochimiques décrites dans la littérature comme utiles à la détection des protéines accumulées (dans le sarcoplasme des fibres musculaires) nécessaires au diagnostic d'IBM. Ainsi, nous nous sommes interrogés sur la façon d'interpréter ces techniques d'immunohistochimie et leurs apports pour établir le diagnostic d'IBM.

C'est ainsi que nous avons mis en évidence dans notre travail en comparant les caractéristiques histologiques de cas d'IBM certaines à des cas contrôles (polymyosites), l'importance de nouveaux critères histologiques : involution fibreuse du tissu musculaire, infiltrat inflammatoire majoritairement lymphocytaire T CD8+, disposition des lymphocytes en couronne, nombreuses fibres musculaires contenant des vacuoles bordées, faible pourcentage de tissu musculaire résiduel normal et nombreuses fibres bleues négatives (COX/SDH-). Enfin, nous avons montré l'intérêt des marqueurs immunohistochimiques anti P62 qui est très sensible et anti TDP43 qui est plus spécifique.

# I. Généralités

---

## I.1. Prérequis

### I.1.1. Le muscle strié squelettique

#### I.1.1.1. Définition

Le mot muscle tient son origine du latin (mus/musculus) qui signifie souris en raison de la ressemblance de la forme du ventre musculaire à une souris.

Le muscle est un organe composé de tissus musculaires formés de fibres musculaires capables de se contracter et d'assurer un mouvement. Ce tissu est associé à des tissus conjonctifs de soutien mais aussi à des vaisseaux sanguins et des nerfs permettant son bon fonctionnement (oxygénation, contrôle...) [1].

Il existe trois grands types de muscles dédiés à différentes fonctions [2]:

- Le muscle strié squelettique à contraction volontaire qui assure notamment la locomotion, le maintien de la posture ou encore la respiration par l'intermédiaire du diaphragme.
- Le muscle strié cardiaque ou myocarde nécessaire à la contraction du cœur.
- Le muscle lisse à contraction involontaire présent dans la paroi de nombreux organes internes participant par exemple au déplacement des aliments dans le tube digestif (péristaltisme).

Il ne sera discuté par la suite que du muscle strié squelettique qui est notre sujet.

#### I.1.1.2. Anatomie normale du muscle strié

Il existe environ 600 muscles striés squelettiques différents dans le corps humain représentant en moyenne 40% à 50% du poids total d'un adulte.

Les muscles présentent d'importantes variations de taille, allant de 2 mm pour le muscle stapédien à 60 cm pour le sartorius mais aussi de forme afin d'assurer des fonctions diverses spécifiques.

Deux grands groupes musculaires s'opposent :

- Les muscles fusiformes, comme le biceps, qui possèdent des fibres musculaires orientées de façon parallèle au grand axe du muscle, permettant ainsi une contraction musculaire rapide mais une force faible à modérée.
- Les muscles penniformes (penné, bipenné ou multipenné) en forme de plume, comme le muscle deltoïde. Les fibres musculaires forment un angle variable avec le grand axe musculaire assurant ainsi une plus grande force de contraction pour une vitesse de contraction plus lente.

Il existe de nombreuses autres formes musculaires : triangulaires, circulaires, parallèles, convergents... (Figure 1).

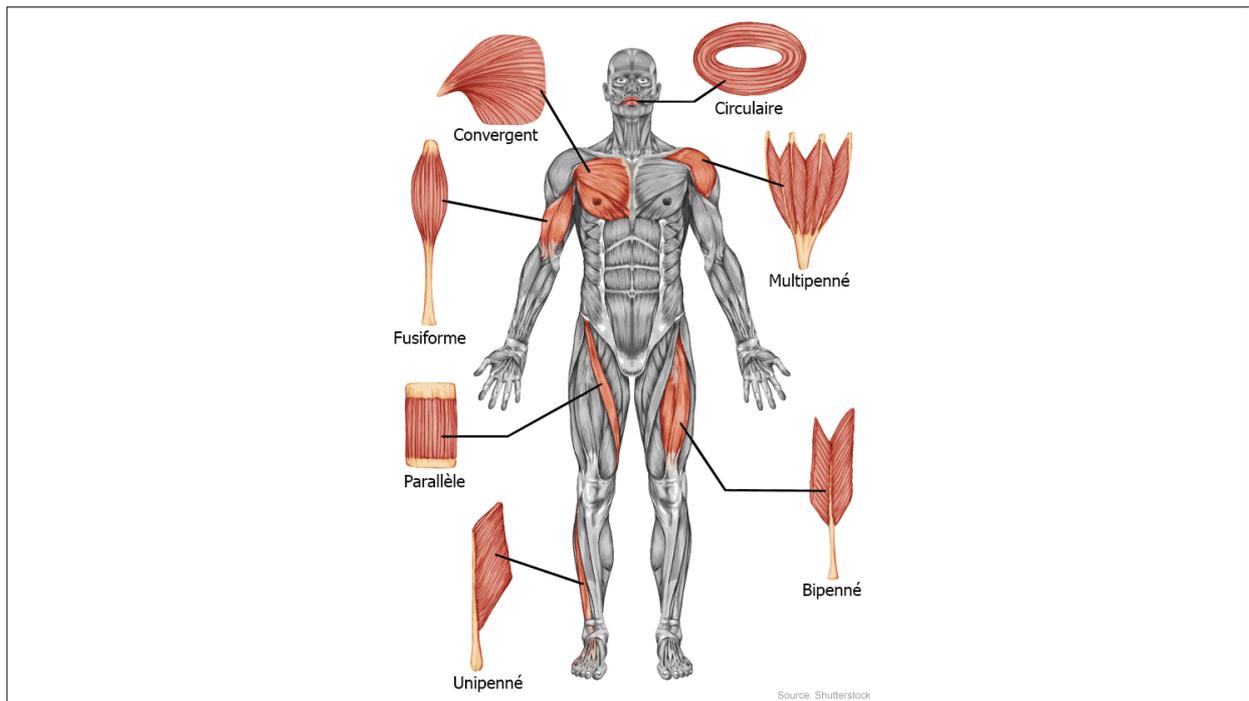


Figure 1 : Les différentes formes de muscles [3]

Les muscles, en dehors de quelques exceptions, s'insèrent à leurs deux extrémités aux tendons qui sont eux même rattachés aux os du squelette.

Ils sont regroupés entre eux et entourés par un tissu fibreux inextensible appelé aponévrose. L'aponévrose assure une contraction musculaire harmonieuse selon un axe de contraction constant.

A l'intérieur de l'aponévrose, chaque muscle est lui-même entouré par l'épimysium qui correspond à un fin tissu conjonctif composé essentiellement de collagène. L'épimysium est en continuité avec les tendons ou l'aponévrose.

Une partie de l'épimysium se détache et s'insinue dans le tissu musculaire afin de le subdiviser en de nombreux faisceaux (ou fascicules) musculaires. Les faisceaux sont à leur tour bien délimités par un tissu de soutien qui s'appelle le périmysium. Enfin, au sein d'un faisceau musculaire, il existe plusieurs fibres musculaires (= cellules musculaires ou myocytes) qui sont-elles même entourées par l'endomysium. Une cellule musculaire mesure en moyenne 3 cm de longueur et fait 10 à 100 µm de diamètre.

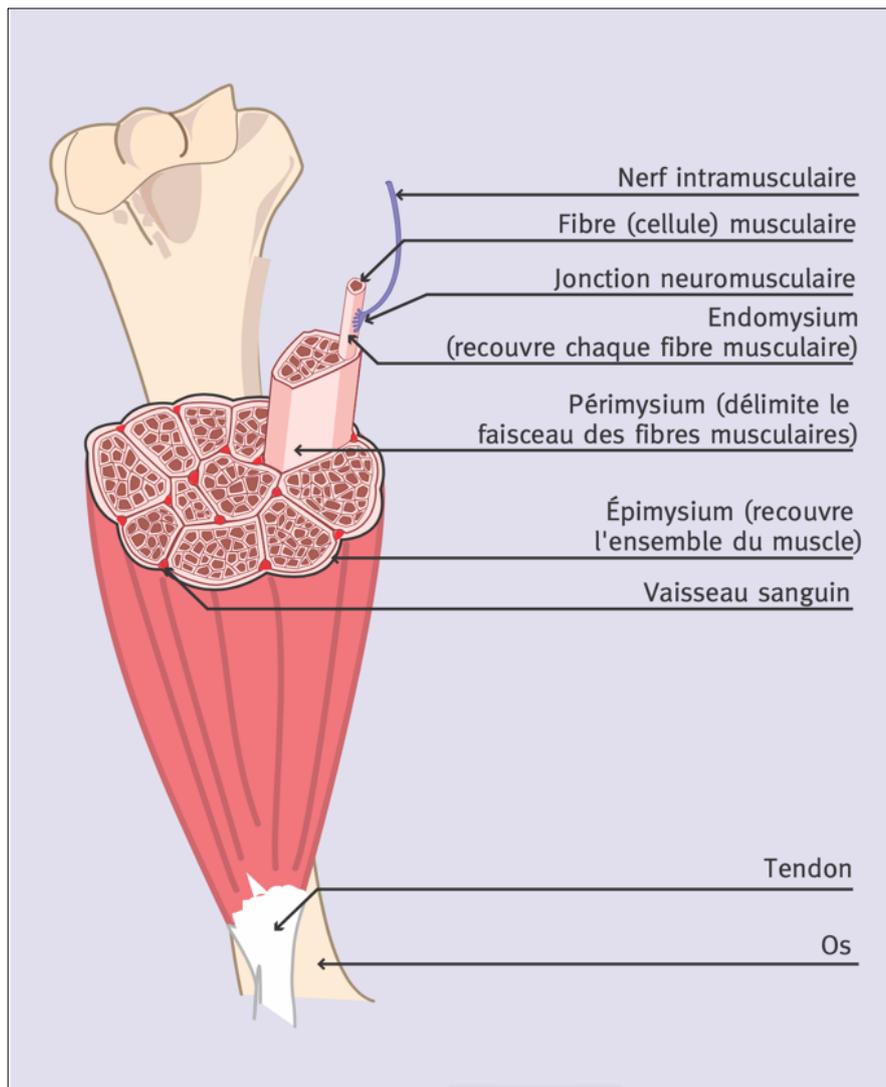


Figure 2 : Anatomie du muscle strié squelettique [4]

### I.1.1.3. Histologie du muscle strié squelettique (microscopique optique)

#### I.1.1.3.1. Coloration standard

##### I.1.1.3.1.1. HE (hématoxyline, éosine)

Afin de pouvoir caractériser et reconnaître les lésions histologiques du muscle (l'anatomie pathologique) observables en microscopie optique, il est très utile d'avoir une bonne connaissance de son histologie normale.

La coloration standard la plus utilisée en microscopie optique pour l'étude du muscle est la coloration HE (hématoxyline, éosine). Cette coloration permet de visualiser la structure et l'organisation générale du tissu musculaire à faible grossissement mais aussi d'étudier la cytologie à plus fort grossissement. Cette bi-coloration permet de voir les noyaux cellulaires colorés par l'hématoxyline en bleu, les fibres musculaires colorées par l'éosine en rose, ainsi que les tissus conjonctifs colorés en rose pâle [5,6].

À faible grossissement, on visualise l'ensemble du tissu musculaire et on peut donc voir l'organisation du muscle comme nous l'avons décrite précédemment au niveau anatomique. On retrouve les faisceaux musculaires, délimités par le périmysium, qui entourent des groupes de fibres musculaires (elles-mêmes entourées par l'endomysium). On peut aussi identifier au sein du tissu conjonctif des vaisseaux sanguins et des nerfs qui sont associés au tissu musculaire (Figure 3).

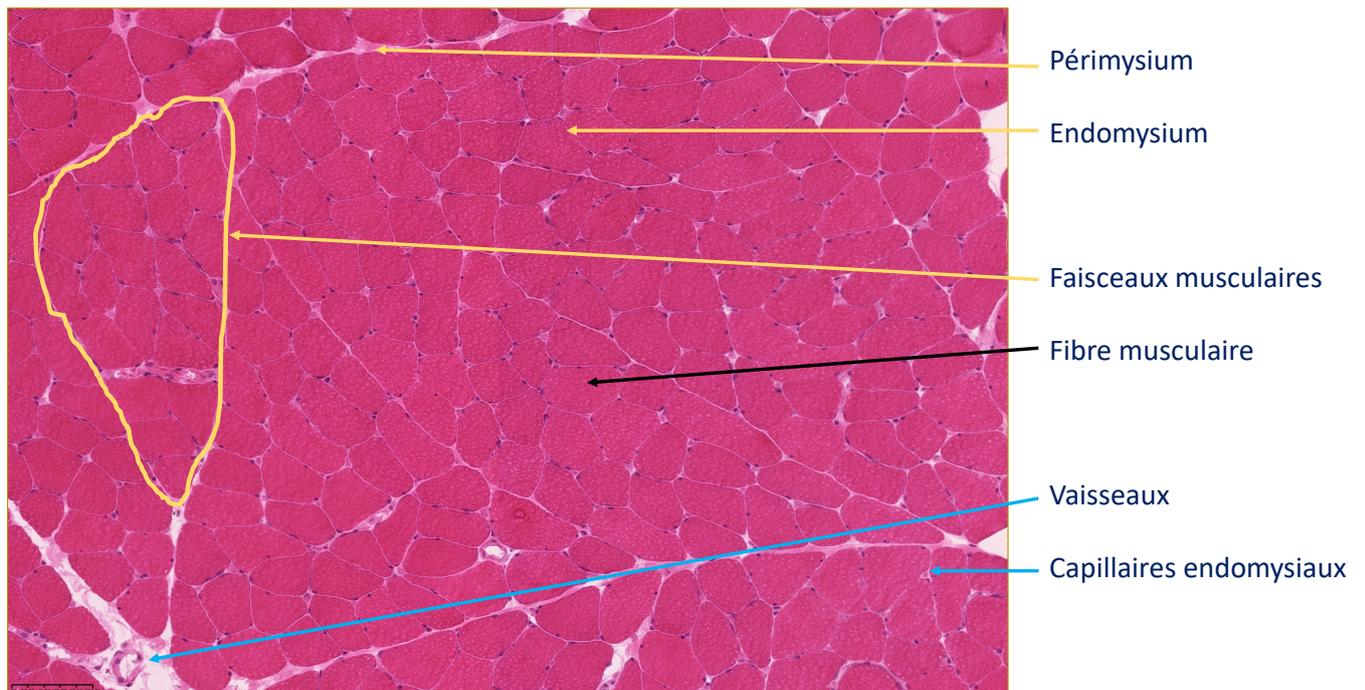


Figure 3 : Tissu musculaire en section transversale HE faible grossissement

Collection : CHU de Limoges « Introduction à la pathologie musculaire » Dr DUCHESNE

Au plus fort grossissement, les cellules musculaires sont de forme ovale, polygonale avec les noyaux cellulaires qui se disposent en périphérie de la cellule sous le sarcolemme (= membrane plasmique de la cellule musculaire). On dénombre environ 4 à 6 noyaux par cellule sur des coupes de section transversale. Les cellules musculaires sont en effet des cellules multinucléées (possédant plusieurs noyaux) car elles résultent de la fusion de plusieurs cellules mononucléées, les myoblastes. Les noyaux sont de forme elliptique, oblong et fin avec une orientation parallèle à la fibre musculaire en coupe longitudinale. Les nucléoles sont généralement discrets, non visibles.

Le sarcoplasme (cytoplasme des fibres musculaires) apparaît rose, finement strié en raison de sa composition ultrastructurale. Chaque cellule est bien délimitée de ses cellules voisines par l'endomysium qui apparaît comme un fin espace virtuel sur les lames histologiques (Figure 4 et Figure 5).

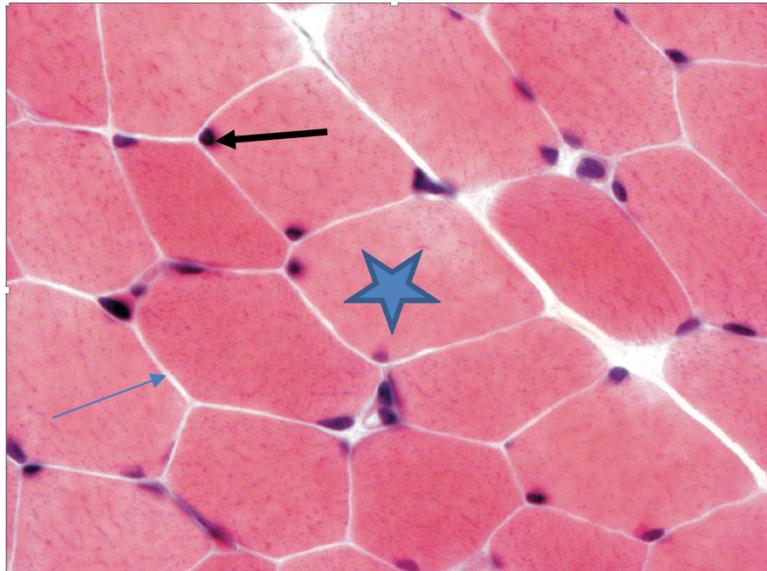


Figure 4 : Coloration HE, fort grandissement : fibres musculaires en section transverse [6]  
 Etoile : fibre musculaire, flèche noire épaisse : noyau, flèche bleue fine : endomysium

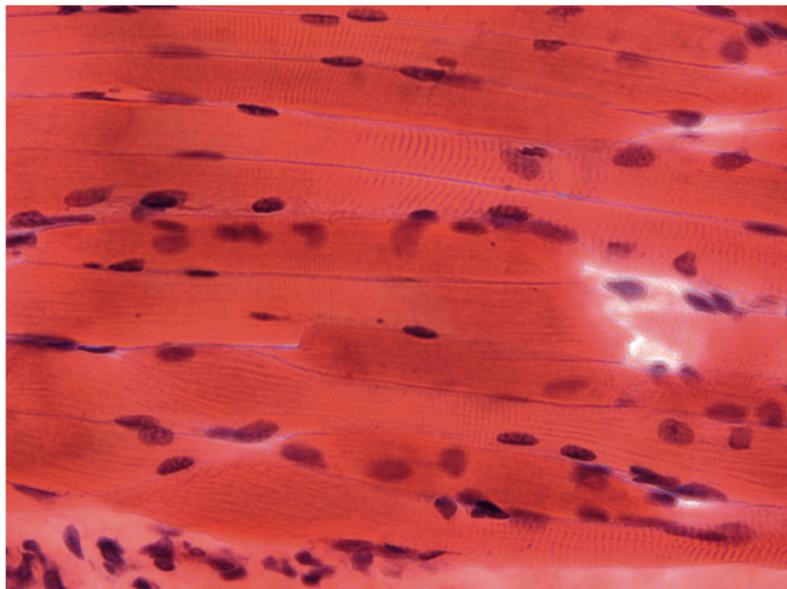


Figure 5 : Coloration HE, fort grandissement : fibres musculaires en section longitudinale [6]

#### *1.1.1.3.1.2. Trichrome de Gomori*

En complément de la coloration standard par HE, il est très souvent réalisé une coloration par le trichrome de Gomori. Celle-ci colore les fibres musculaires en bleu-vert et les noyaux cellulaires apparaissent de couleur violacée/rougeâtre. Cette coloration a notamment l'avantage de pouvoir mieux étudier les mitochondries que sur l'HE. Les mitochondries sont des organites impliqués dans la machinerie cellulaire et la production d'énergie avec notamment leurs participations aux chaînes d'oxydation cellulaires et la production d'ATP. Sur le trichrome de Gomori, ils apparaissent comme de nombreux petits points colorés en rouge/violet qui se répartissent majoritairement en périphérie de la fibre musculaire [7].

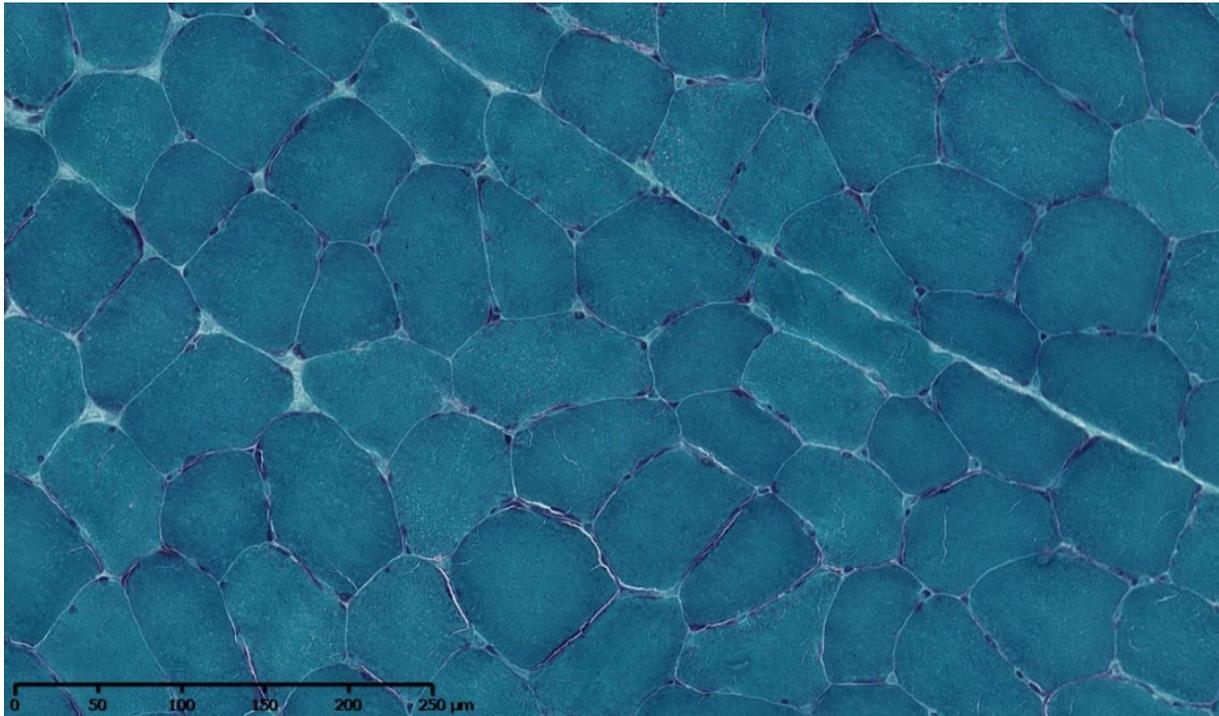


Figure 6 : Tissu musculaire normal en section transverse coloré par le trichrome de Gomori  
Dans les fibres musculaires, on peut distinguer les mitochondries colorées en rouge/violet se disposant en périphérie  
*Collection CHU Dupuytren Limoges*

#### I.1.1.3.2. Histo-enzymologie

L'histo-enzymologie a pour but de localiser et de déceler la présence ou non d'une activité enzymatique au sein d'une coupe de tissu que l'on observe en microscopie optique. Elle crée un lien entre l'étude morphologique et l'étude biochimique [8].

Pour ce faire, il est nécessaire d'avoir du tissu congelé car la plupart des réactions enzymatiques sont inactivées par la fixation au formol. De façon très simplifiée, il faut savoir qu'on ne visualise pas directement l'enzyme mais on observe au microscope le produit obtenu entre la réaction enzymatique (que l'on veut voir) et le substrat spécifique de cette enzyme.

Par exemple, si l'on cherche une réaction enzymatique de déshydrogénase (enzyme intervenant au cours des réactions d'oxydation), on va utiliser un substrat capable d'être oxydé par la déshydrogénase (sodium succinate). Ce substrat, une fois oxydé, interagit avec un chromogène, le TNBT (Tetranitrotetrazolium-chloride bleu) qui va se réduire par oxydoréduction et former un véritable colorant (formazan bleu). Ce colorant se dépose alors à l'endroit précis de la réaction enzymatique [8].

Il existe de très nombreuses techniques d'histo-enzymologie, quelques-unes et notamment celles utilisées dans notre étude, sont décrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : Techniques d'histo-enzymologie utilisées en routine diagnostique

Marquage	Principales utilisations
NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit) <b>Figure 7</b>	Distribution des différents types de fibres. Anomalies mitochondriales (distribution, taille). Désorganisation du réseau inter-myofibrillaire. Présence de « central core ».
ATP ase <b>Figure 8</b>	Répartition et implication des types de fibres musculaires et de leurs sous-types.
SDH (succinate déshydrogénase)	Distribution des différents types de fibres. Anomalies mitochondriales. Présence de « central core ».
COX (cytochrome C oxydase)	Distribution des différents types de fibres. Anomalies mitochondriales. Présence de « central core ». Fibres dépourvues d'activité cytochrome C oxydase.
COX/SDH <b>Figure 9</b>	Les fibres musculaires dépourvues d'activité cytochrome C oxydase apparaissent en bleu.

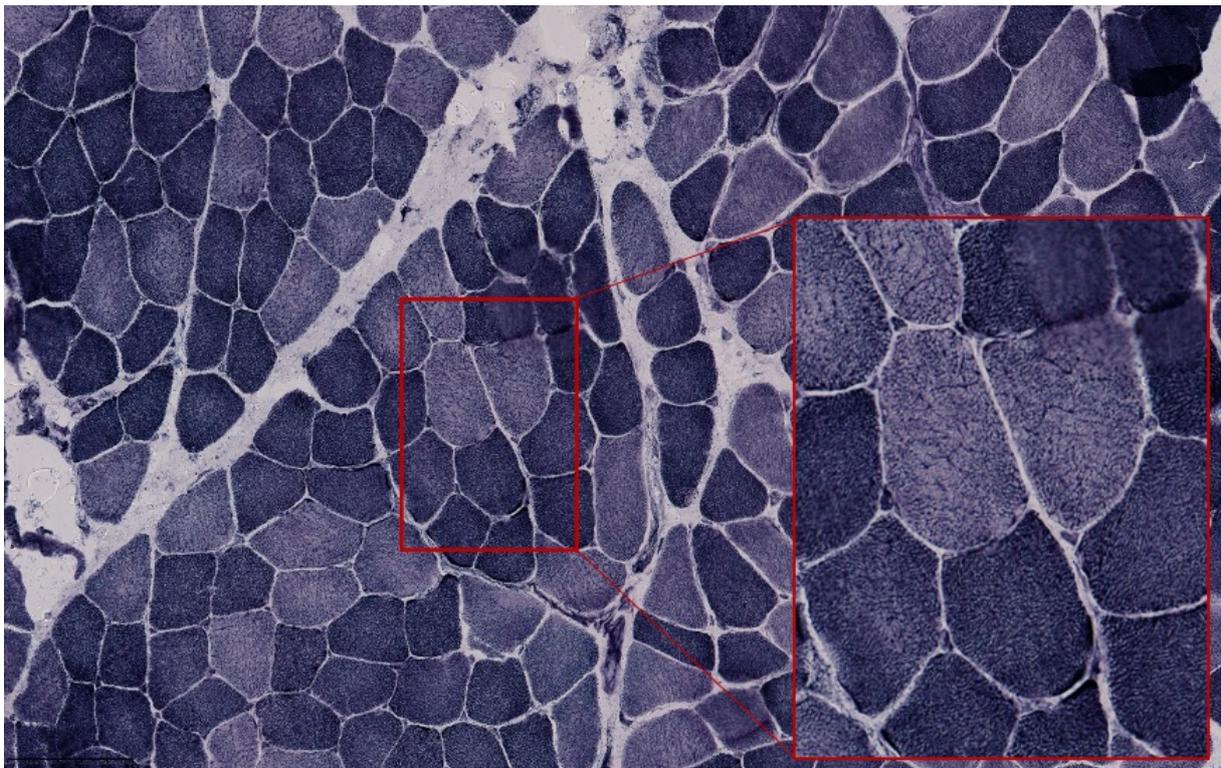


Figure 7 : Histo-enzymologie NADH, tissu musculaire normal

En bleu foncé : fibres musculaires de type 1, riches en mitochondries. En bleu clair : fibres musculaires de type 2, pauvres en mitochondries. Encart : réseau inter-myofibrillaire reflétant la structure interne de la fibre musculaire

*Collection CHU Dupuytren Limoges*



Figure 8 : Histo-enzymologie ATP ase 4,35, tissu musculaire normal

En marron : fibres musculaires de type 1. En blanc : fibres musculaires de type 2. Intermédiaire (marron clair) : fibres musculaires de type 2C  
*Collection CHU Dupuytren Limoges*

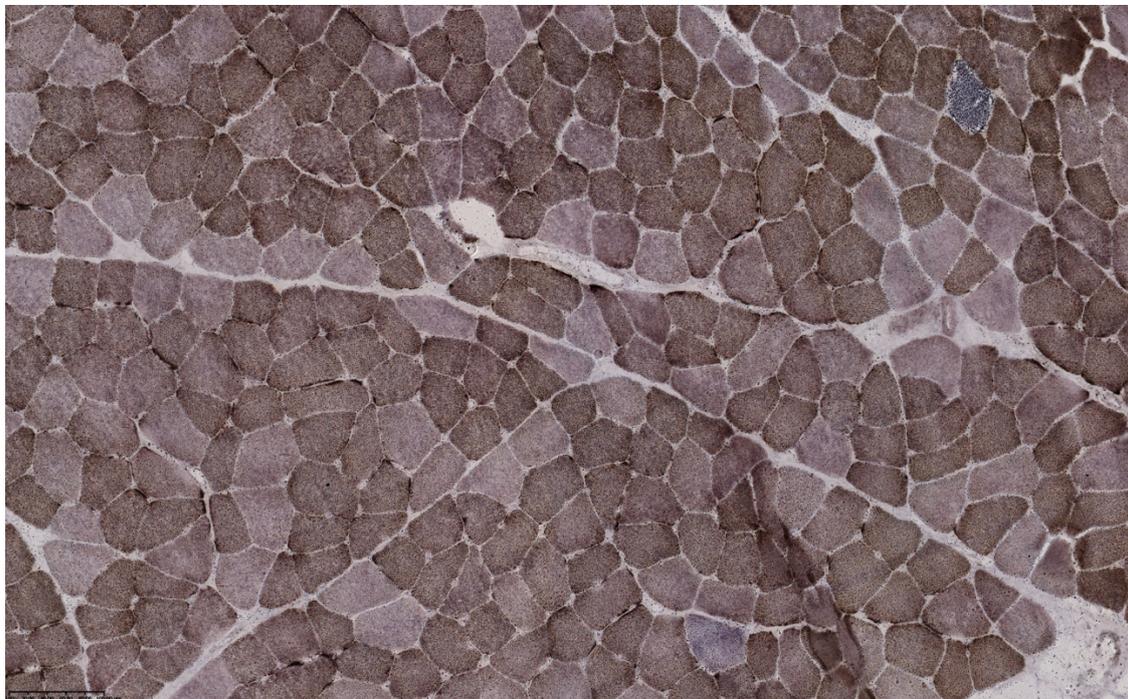


Figure 9 : Histo-enzymologie COX/SDH

On observe deux « fibres bleues » qui correspondent à des fibres musculaires dépourvues d'activité COX

### I.1.1.3.3. Immunohistochimie

La technique d'immunohistochimie (IHC) est une technique qui permet la reconnaissance de protéines d'intérêt sur une coupe de tissu grâce à l'utilisation d'anticorps. Cette technique, contrairement à l'histo-enzymologie, fonctionne à la fois sur tissu fixé au formol et inclus en paraffine ainsi que sur tissu congelé.

Sur des coupes de tissus, on appose un anticorps primaire qui va se fixer sur l'antigène cible. Ensuite, on ajoute un anticorps secondaire couplé à une enzyme, qui reconnaîtra et se fixera à l'anticorps primaire. On incube ensuite les coupes avec un substrat (ex : le peroxyde d'hydrogène) et un chromogène (DAB ou Fast Red). L'enzyme (couplée à l'anticorps secondaire) va donc interagir avec son substrat (peroxyde d'hydrogène) qui va former un produit qui au contact du chromogène formera un colorant. Ainsi, il y a une coloration sur le tissu à l'emplacement des interactions entre anticorps primaire et antigène spécifique, permettant de mettre en évidence l'expression protéique.

Dans le cadre des myosites, lors de la réalisation d'une biopsie musculaire en plus des analyses morphologiques (HE et trichrome de Gomori) et des techniques d'histo-enzymologie (abordées précédemment), il est réalisé un panel d'immunohistochimie afin d'essayer de classer les myosites en différents sous-groupes (cf I.1.2.2).

L'anti corps anti HLA permet d'orienter vers une pathologie de nature inflammatoire, même lorsque les cellules inflammatoires qui infiltrent le tissu musculaire sont rares. Une expression est considérée positive en cas de marquage sarcolemmique et/ou sarcoplasmique.

De plus, grâce à l'utilisation d'anticorps spécifiques de protéines exprimées à la surface des différentes cellules inflammatoires, il est possible de typer précisément les cellules qui composent un infiltrat inflammatoire. En effet, sur la simple observation morphologie, il est très difficile de différencier un lymphocyte T d'un lymphocyte B par exemple. Les différents anticorps spécifiques des cellules inflammatoires utilisés en routine diagnostique dans le cadre des myosites sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : Panel d'anticorps utilisés en routine diagnostique pour typer un infiltrat inflammatoire

<b>Anticorps</b>	<b>Types de cellules inflammatoires</b>
Anti CD3	Lymphocytes T
Anti CD4	Lymphocytes T Helper
Anti CD8	Lymphocytes T Cytotoxiques
Anti CD20	Lymphocytes B
Anti CD68	Histiocytes/macrophages

Enfin, on peut utiliser des anticorps pour rechercher la présence de protéines accumulées à l'intérieur des fibres musculaires ; c'est le cas par exemple avec l'utilisation des marqueurs dégénératifs de première et de deuxième générations (Cf I.2.3.3.3).

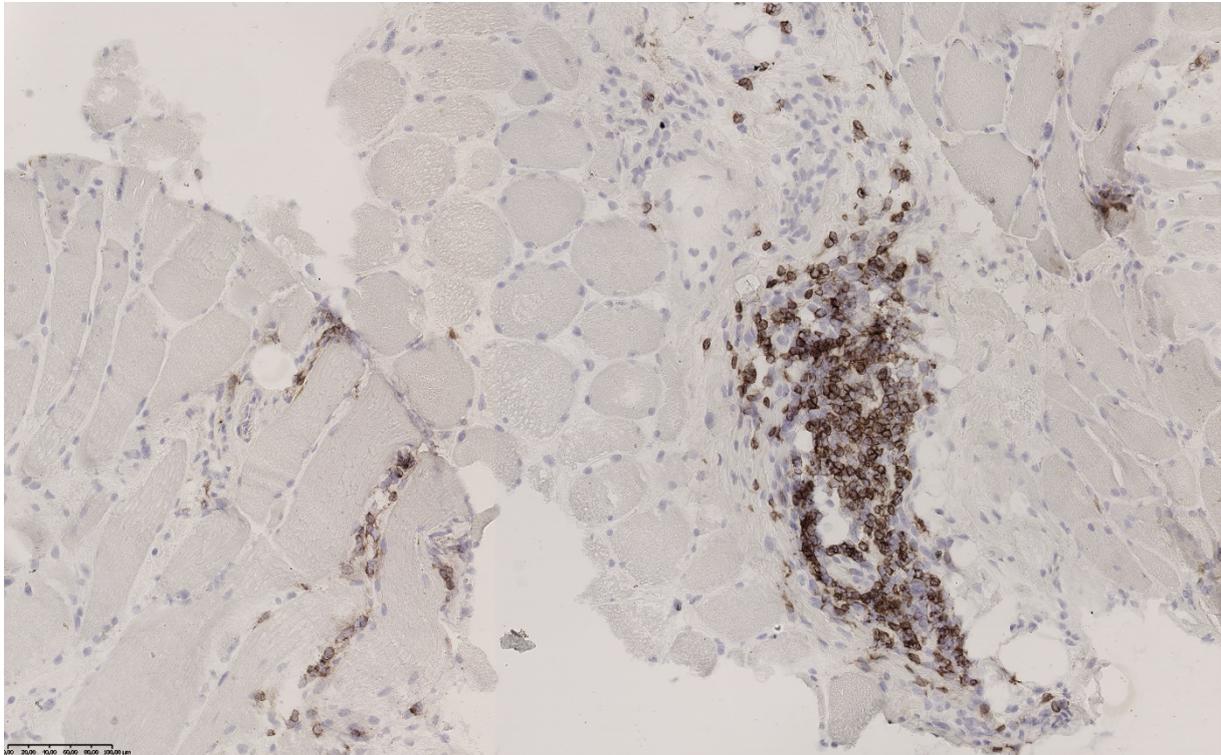


Figure 10 : Immuno-histochimie anti CD3, dermatomyosite

Chaque cellule marquée en marron correspond à un lymphocyte T CD3+  
*Collection CHU Dupuytren Limoges*

#### I.1.1.4. Ultrastructure des fibres musculaires (microscopie électronique)

D'un point de vue ultrastructural, la fibre musculaire, à son échelle, présente une segmentation qui est comparable à celle de la segmentation anatomique du muscle lui-même. En effet, chaque fibre musculaire est enveloppée et séparée de l'environnement extracellulaire par le sarcolemme. Ce dernier forme les tubules T (ou tubules transverses) qui correspondent à des petites invaginations du sarcolemme.

Le sarcoplasme, correspondant au cytoplasme de la cellule musculaire, est divisé en plusieurs sous-unités parallèles, les myofibrilles, qui sont de minuscules structures contractiles mesurant environ 1  $\mu\text{m}$  de diamètre. Les myofibrilles représentent 85% à 90% du volume de la fibre musculaire. Elles sont-elles même segmentées en une série de sous-unités appelées sarcomères qui sont les plus petites sous-unités contractiles du muscle ( Figure 11)[1,6,9,10].

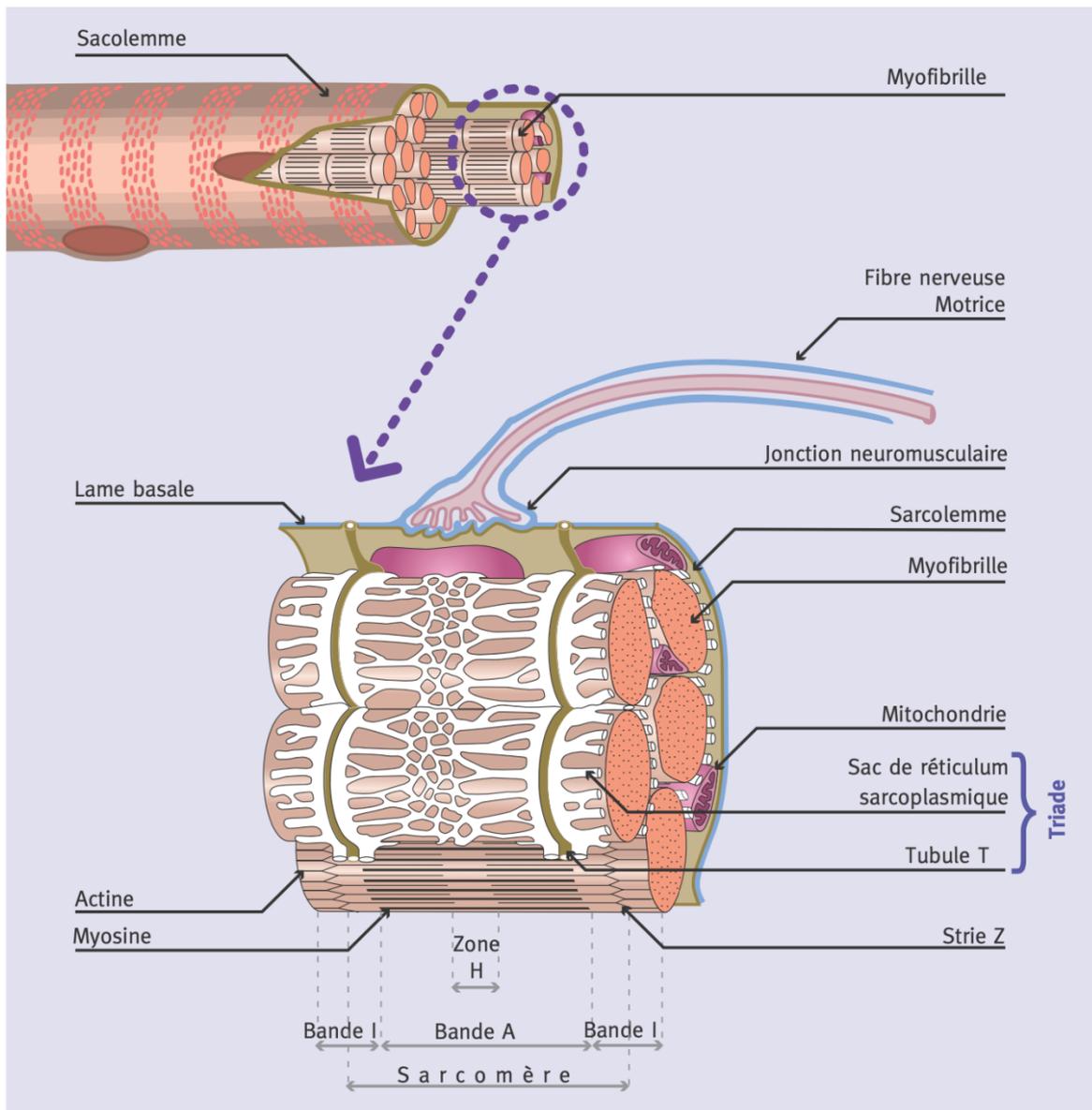


Figure 11 : Ultrastructure de la fibre musculaire [4]

Dans chaque sarcomère se trouvent des empilements de filaments parallèles entre eux qui sont de deux types : des filaments épais (15 nm de diamètre), constitués essentiellement de myosine et des filaments plus fins (8 nm de diamètre), contenant principalement de l'actine. C'est l'alternance de ces différentes protéines qui donne ce caractère strié au muscle strié squelettique visible même en microscopie optique.

Les filaments d'actine et de myosine sont organisés d'une manière bien spécifique créant des images de bandes visibles en microscopie électronique. Il existe des bandes sombres (bandes A) et des bandes claires (bandes I). Au milieu de chaque bande A, il existe une zone plus claire, la zone H. Enfin, la strie Z est la zone plus foncée qui se trouve au milieu de la bande I. Le sarcomère correspond donc à la région d'une myofibrille comprise entre deux stries Z successives.

Les filaments d'actine sont rattachés à la bande Z et s'étendent sur la bande I, où seuls les filaments fins d'actine se trouvent. Ils pénètrent dans la bande A dans laquelle est visualisée une alternance de filaments épais (myosine) et fins (actine). Les filaments épais de myosine, au contraire, sont limités à la région de la bande A du sarcomère et en déterminent sa longueur (Figure 12)[1,6,9,11].

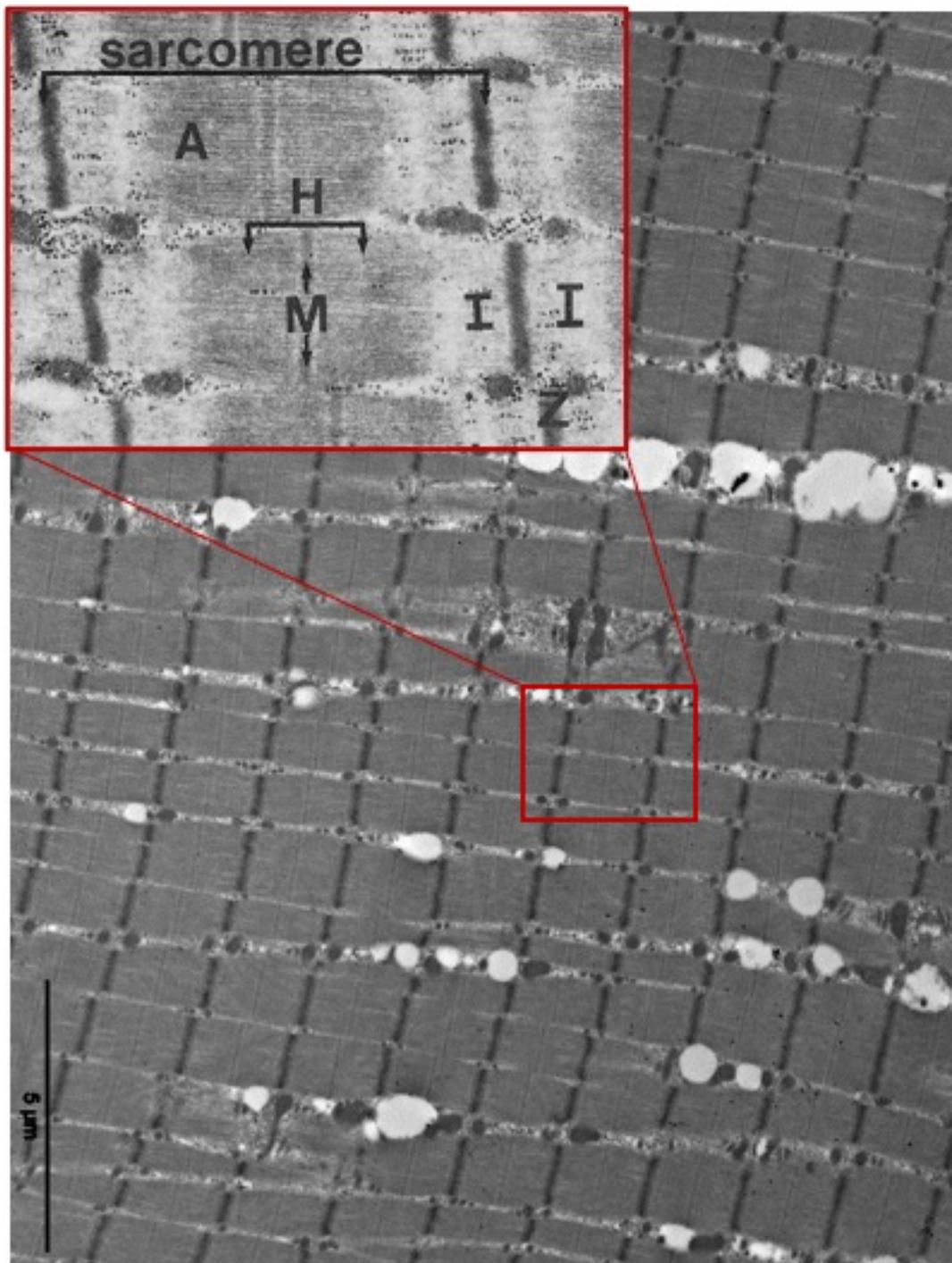


Figure 12 : Structure d'un sarcomère en microscopie électronique (ME) [6]

(A) Bande A, (Z) bande Z, (M) ligne M, (I) bande I  
*Collection CHU Dupuytren Limoges*

La contraction d'une fibre musculaire s'assure par le raccourcissement du sarcomère grâce aux bandes I qui glissent vers le centre de la bande A. Durant ce processus, la bande I et la bande H se réduisent en taille mais la bande A reste constante (1,5 à 1,6  $\mu\text{m}$ ) (Figure 13).

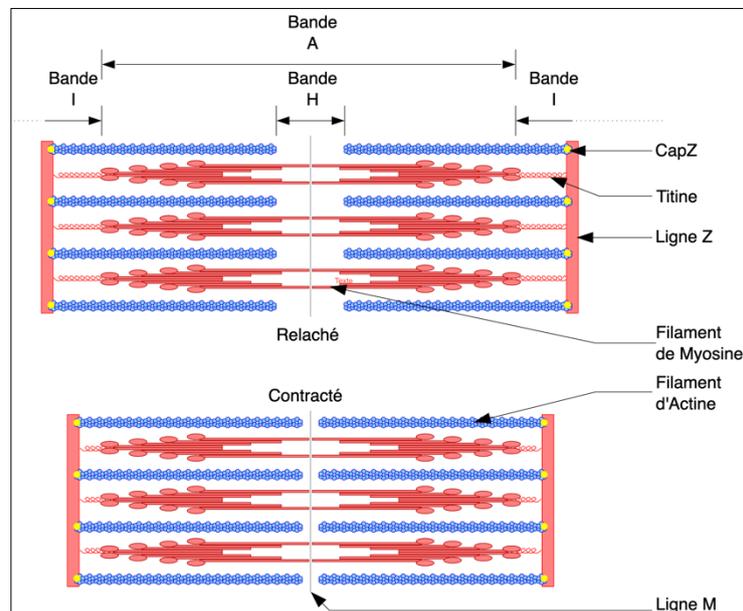


Figure 13 : Sarcomères lors de la contraction musculaire [12]

## I.1.2. Les myosites

### I.1.2.1. Définition

Les myosites (ou myopathies inflammatoires idiopathiques) constituent un groupe hétérogène de pathologies acquises ayant pour point commun une atteinte inflammatoire chronique du muscle strié squelettique menant à des faiblesses musculaires avec un degré variable de sévérité [13–15]. Elles touchent environ 3 000 à 5 000 patients (enfants et adultes) par an en France.

Les myosites sont des pathologies systémiques c'est à dire qu'elles affectent l'ensemble de l'organisme et pas uniquement le muscle. Elles peuvent atteindre d'autres organes comme la peau, les poumons, le cœur, les articulations, le système digestif... C'est notamment cette diversité clinique qui a permis de classer en différentes entités nosologiques les myosites.

### I.1.2.2. Classification

Les premiers critères modernes permettant d'établir le diagnostic de myosite ont été définis par Medsger et datent de 1970 [16]. La première classification des myosites créant deux sous-groupes distincts, les dermatomyosites (DM) et les polymyosites (PM), date de 1975 et fut publiée par Bohan et Peter [17]. Par la suite, il y a eu de nombreuses publications sur les classifications des myosites qui se sont succédées en fonction du niveau de connaissances de l'époque et ce, afin de continuer d'affiner la classification en sous-groupes des myosites.

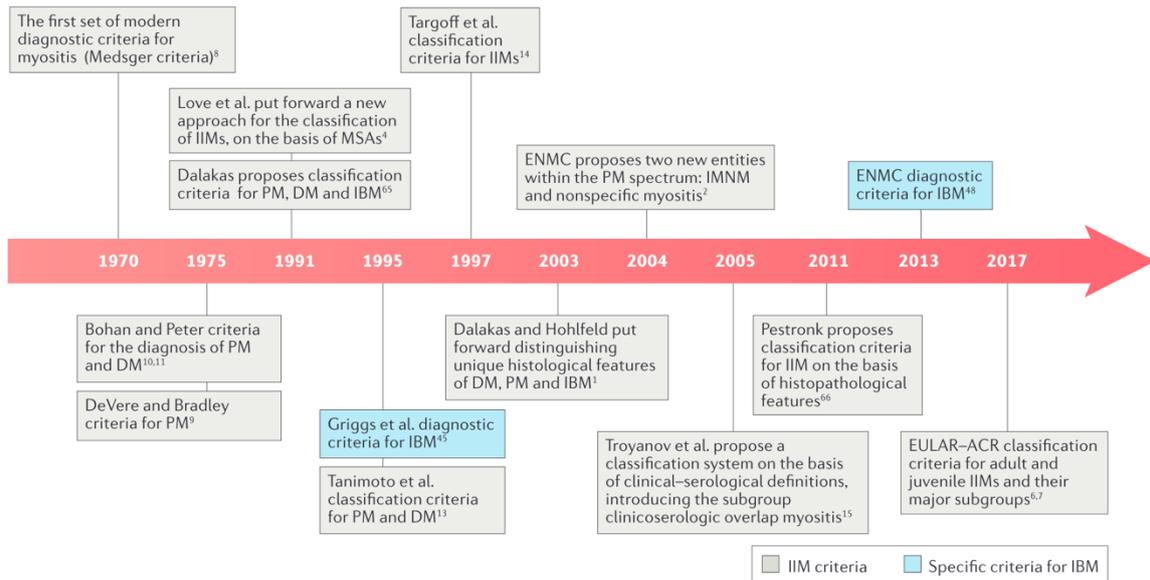


Figure 14 : Schéma représentant le développement des critères diagnostiques et de la classification des myosites en fonction du temps [13]

Au niveau international, la dernière mise à jour de la classification des myosites date de 2017 et fut effectuée lors d'une conférence consensus de l'ACR/EULAR (American College Of Rheumatology et European Alliance of associations for rheumatology) regroupant 47 rhumatologues, neurologues, dermatologues et pédiatres du monde entier [14].

Cette conférence a d'abord défini la probabilité d'être atteint d'une myosite au sens large. Elle se base sur la somme de critères composites cliniques et biologiques associés ou non aux données histologiques.

Il y a alors deux grands groupes de patients : les patients avec un **diagnostic probable de myosite** (probabilité qui varie de 55% à 90%) et les patients avec un **diagnostic certain de myosite** (> 90% de probabilité). Enfin, il existe un troisième groupe pour les **diagnostics possibles de myosites** (probabilité comprise entre 50% et 55%) [13,14]. Les différents items pris en compte dans cette classification sont présentés ci-dessous (Figure 15).

**Muscle biopsy available**

- Probable idiopathic inflammatory myopathies (IIMs): aggregated score (probability ≥55% and <90%) ≥6.7 and <8.7
- Definite IIMs: aggregated score (probability ≥90%) ≥8.7

**Muscle biopsy not available**

- Probable IIMs: aggregated score (probability ≥55% and <90%) ≥5.5 and <7.5
- Definite IIMs: aggregated score (≥90% probability) ≥7

Variable	Score	
	Without muscle biopsy	With muscle biopsy
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥18 years and <40 years	1.3	1.5
Age of onset of first symptom assumed to be related to the disease ≥40 years	2.1	2.2
<b>Muscle weakness</b>		
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal upper extremities	0.7	0.7
Objective symmetrical weakness, usually progressive, of the proximal lower extremities	0.8	0.5
Neck flexors are relatively weaker than neck extensors	1.9	1.6
In the legs, proximal muscles are relatively weaker than distal muscles	0.9	1.2
<b>Skin manifestations</b>		
Heliotrope rash	3.1	3.2
Gottron papules	2.1	2.7
Gottron sign	3.3	3.7
<b>Other clinical manifestations</b>		
Dysphagia or oesophageal dysmotility	0.7	0.6
<b>Laboratory measurements</b>		
Anti-histidyl-transfer RNA synthetase (Jo1) autoantibody present	3.9	3.8
Elevated serum levels of one of the following enzymes <sup>a</sup> : creatine kinase, lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase	1.3	1.4
<b>Muscle biopsy features — presence of</b>		
Endomysial infiltration of mononuclear cells surrounding, but not invading, myofibres	–	1.7
Perimysial and/or perivascular infiltration of mononuclear cells	–	1.2
Perifascicular atrophy	–	1.9
Rimmed vacuoles	–	3.1

Table adapted from Lundberg, I. E. et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1955–1964 (2017) (REF. 6) and with permission from REF. 7, Wiley. <sup>a</sup>Serum levels above the upper limit of normal.

Figure 15 : Critères de myosites de l'enfant et de l'adulte selon EULAR/ACR [13,14]

Pour classer un patient dans l'un des trois groupes (certain, probable ou possible), on réalise un score en additionnant l'ensemble des critères cliniques et paracliniques que présentent le patient. Il faut noter que les différents critères pris en compte pour l'évaluation du score ont une pondération différente les uns par rapport aux autres et qui varie aussi en fonction de la présence ou non d'une biopsie musculaire.

Les patients ayant un **diagnostic probable ou certain de myosite** sont alors classés en différents sous-groupes que sont pour les adultes : les polymyosites (PM), les myopathies auto-immunes nécrosantes (IMNM), les dermatomyosites (DM) et les dermatomyosites sans atteinte musculaire (ADM). Pour les enfants, les myosites sont classées en dermatomyosites

juvéniles (JDM) ou myosites juvéniles autre que la dermatomyosite. La classification en sous-groupes suit l'algorithme ci-dessous.

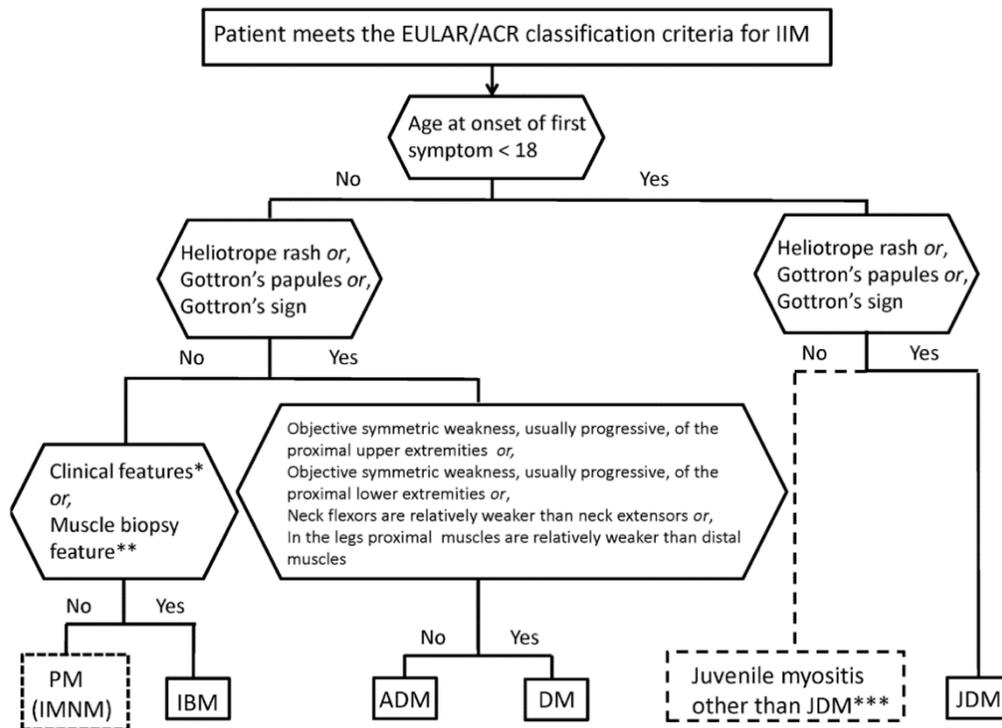


Figure 16 : Arbre diagnostique des différents sous-groupes de myosites [14]

Cette classification reste discutée par certains auteurs et notamment par l'équipe « Myopathies inflammatoires et thérapies innovantes ciblées » de l'Institut de Myologie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, dirigée par le Pr Olivier Benveniste qui envisage depuis 2018 une nouvelle classification des myosites. Pour eux, la classification de l'EULAR/ACR définit 3 sous-groupes qui sont les PM, IBM et DM tandis que dans leur étude rétrospective sur 260 patients atteints de myosites ils ont défini 4 sous-types de myosites qui sont : la dermatomyosite, la myosite à inclusions, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des antisynthétases [15]. Ainsi, leur étude serait un complément de l'EULAR/ACR 2017 avec notamment l'intégration des anticorps spécifiques des myosites comme données pour la classification en sous-groupes. Les caractéristiques (épidémiologiques, cliniques, biologiques, sérologiques et morphologiques) qu'ils ont utilisées pour classer les myosites en 4 sous-groupes restent des données statistiques et ne peuvent pas être utilisées comme critères diagnostiques en routine. Dans cette étude, les « polymyosites » sont finalement re-réparties dans les 4 sous-groupes identifiés [15].

Enfin, dans la littérature, on retrouve d'autres classifications et très fréquemment dans les revues internationales, l'utilisation de la classification en 5 sous-types des myosites : les DM, les IBM, les PM, les IMNM et les myosites de chevauchement ou overlap myositis (OM) (comprenant le syndrome des antisynthétases) [18–22]. *Nous utiliserons cette classification dans notre exposé à des fins de simplification car c'est celle qui semble la plus représentée encore actuellement dans la littérature.*

La classification des myosites reste un sujet qui fait débat, en constante évolution, en fonction des nouvelles données et des recherches effectuées. Les classifications basées sur les anticorps spécifiques des myosites devraient continuer de se développer et pourraient même selon certains auteurs à terme remplacer les critères histologiques [15,18,22].

### **I.1.2.3. Critères diagnostiques des sous-groupes de myosites (DM, PM, IMNM, OM, hors IBM)**

Le tableau (Tableau 3) ci-dessous résume les différentes caractéristiques cliniques, biologiques (taux de CK), paracliniques (IRM, EMG) et histologiques permettant de classer les myosites en sous-groupes.

Tableau 3 : Tableau résumé des critères diagnostiques des sous-groupes de myosites [13,18–20]

Critère	Dermatomyosite	Polymyosite	Myopathie nécrosante auto-immune	Myosite de chevauchement
<b><u>Clinique</u></b>	Atteinte musculaire subaiguë (semaines ou mois) légère à modérée, proximale, symétrique avec lésions dermatologiques (papules de Gottron, rash péri-orbitaire)	Atteinte musculaire subaiguë proximale et symétrique	Atteinte musculaire aiguë ou subaiguë, proximale, sévère	Atteinte musculaire proximale + symptômes dépendant de la pathologie auto-immune associée (syndrome des antisynthétases, lupus, Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie...)
<b><u>Taux de créatine kinase</u></b>	Augmentation jusqu'à 50 fois la normale. Peut être normal.	De 10 fois à 50 fois la normale	Très forte augmentation à plus de 50 fois la normale	Augmentation jusqu'à 50 fois la normale. Peut être normal.
<b><u>Auto anticorps</u></b>	Anti-MDA-5, anti-Mi-2, anti-TIF-1 et anti-NXP-2 (impliqués dans les DM associées aux néoplasies)	Diagnostic d'exclusion, pas d'anticorps spécifique	Anti-SRP, Anti-HMGCR	Ani-Jo1, Anti-PL7, Anti-PL12, Anti-Pm/Scl, Anti-Ku, Anti-U1RNP
<b><u>EMG</u></b>	Tracés myogènes (fibrillations et salves myotoniques spontanées)	Tracés myogènes	Tracés myogènes	Tracés myogènes
<b><u>IRM</u></b>	Hyperintensité T2 intramusculaire et hyperintensité T2 périfasciculaire	Peut montrer une hyperintensité T2 intramusculaire pouvant guider la biopsie musculaire	Hyperintensité T2 intramusculaire avec parfois atteinte cardiaque	Peut montrer une hyperintensité T2 intramusculaire mais pas de pattern spécifique
<b><u>Biopsie</u></b>	Atrophie périfasciculaire. Inflammation périvasculaire, périfasciculaire et périmysiale. Fibres nécrotiques avec zone d'infarctissement en pont. Calibres des capillaires réduits.	Cellules CD8+ qui envahissent les fibres musculaires saines. Surexpression du HLA. Absence de critère spécifique pour une autre myosite.	Nombreuses fibres musculaires nécrotiques éparses associées à des fibres régénératives. Peu ou pas de cellules CD8+. Myophagocytose. Dépôts C5B9 sur les capillaires endomysiaux.	Atrophie et nécrose périfasciculaire. Surexpression du HLA avec renforcement périfasciculaire.

## **I.2. Myosites à inclusions**

### **I.2.1. Introduction**

La myosite à inclusions fait partie d'un des sous-groupes des myosites. Elle est considérée comme une pathologie inflammatoire et dégénérative, lentement progressive, du muscle strié squelettique.

De façon historique, c'est en 1967 que l'on parle pour la première fois de la myosite à inclusions (sans la dénommer ainsi) mais décrite comme un sous-type de polymyosites avec des caractéristiques histologiques particulières et qui résulterait d'une infection virale chronique du muscle [23]. Quatre ans plus tard, en 1971, le nom de myosite à inclusions fut introduit dans la littérature mais la maladie observée à ce « case report » (étude de cas) ne correspondait finalement pas du tout à l'actuelle myosite à inclusions. C'est seulement en 1978 qu'a lieu la première description dans la littérature d'une série de cas de patients atteints de myosites à inclusions telles qu'on les connaît encore aujourd'hui [21,24].

Le terme de myosite à inclusions (ou inclusion body myositis, IBM en anglais) a dès lors été pérennisé dans la littérature. Il existe cependant dans certains articles un synonyme avec l'utilisation du terme sIBM pour sporadic inclusion body myositis. Ce terme a été introduit afin d'éviter toute confusion avec d'autres pathologies que sont les hIBM (hereditary inclusion body myopathie) qui sont un groupe de pathologies héréditaires non auto-immunes qui n'ont rien à voir avec la sIBM. En effet, ces deux entités sont distinctes et elles ne partagent en aucun cas le même socle physiopathologique [21,25]. *Dans notre exposé le terme IBM = sIBM et correspond à l'abréviation de myosite à inclusions.*

### **I.2.2. Épidémiologie**

La myosite à inclusions est une pathologie rare mais demeure chez le patient de plus de 50 ans la plus fréquente des affections musculaires acquises. Sa prévalence est très variable en fonction des différentes études conduites et du pays dans lesquelles elles ont été réalisées [26–28]. Une méta-analyse publiée en 2017 conduit par Callan et Al. a mis évidence une méta prévalence de l'ordre de 46/ 1 000 000 (95% CI : 35,9 – 55,2) et de 138,9 / 1 000 000 lorsqu'elle est ajustée à un âge de plus de 50 ans [28]. L'incidence est de l'ordre de 2,5 nouveaux cas par an [27].

L'IBM touche de façon prépondérante les populations blanches et les patients des pays d'Europe du Nord, d'Amérique du Nord et d'Australie [28,29]. Il y a une prédominance masculine avec environ trois hommes atteints pour une femme [27] mais ce chiffre est lui aussi très variable allant de 0,5 à 6,5 en fonction des publications [21].

L'âge moyen des premiers symptômes est autour de 65 ans [21,27]. Cependant, 20 à 30% des patients sont touchés par des symptômes de la myosite à inclusions avant l'âge de 60 ans [30].

### **I.2.3. Diagnostic**

#### **I.2.3.1. Présentation clinique**

La première grande étude clinique conduite par Ringel et Al, étudiant 15 hommes et 4 femmes atteints de myosites à inclusions date de 1987. Cette étude soulignera la prédominance masculine et décrira la myosite à inclusions comme une pathologie ayant une présentation

clinique unique différente des autres myosites connues. En effet, les auteurs ont mis en évidence qu'elle se caractérise par une atteinte musculaire asymétrique, lentement progressive, à la fois proximale et distale associée dans certains cas à une dysphagie ou une atteinte faciale [31]. Cette étude manquait cependant de précisions, elle n'évoquait pas, par exemple, le détail des muscles atteints en proximal ou en distal (fléchisseurs des doigts, quadriceps...) [32].

Il faudra attendre 1995 pour voir apparaître la première publication de Griggs et Al. précisant les critères à la fois cliniques et histologiques permettant d'établir le diagnostic de myosite à inclusions [33] (cf I.2.3.4.1). Cette publication marquera l'histoire du diagnostic de l'IBM et les critères de Griggs, bien qu'incomplets, sont toujours reconnus dans la littérature actuelle. On compte depuis 1995 plus de 2 000 publications sur les myosites à inclusions qui ont permis de définir plus précisément les atteintes cliniques de l'IBM que nous allons voir en suivant.

#### **I.2.3.1.1. Atteinte des membres inférieurs**

L'atteinte précoce et bilatérale des quadriceps fait partie des affections musculaires les plus typiques et fréquemment rapportées dans l'IBM [29,30]. Au fil de temps et en fonction de la sévérité, cette atteinte chronique peut aussi conduire à une atrophie musculaire (Figure 17).

Au niveau des doléances du patient, l'atteinte des quadriceps se manifeste souvent par des chutes inexplicables, des difficultés à la marche, à se relever d'une chaise (signe du tabouret) à monter les escaliers...[32,34].

Ce qui est étonnant dans la myosite à inclusions, c'est que l'on observe, malgré la sévérité de l'atteinte quadricipitale allant jusqu'à la perte complète de l'extension du genou, une préservation de la flexion ainsi que de l'abduction/adduction de hanche (sous contrôle du muscle ilio-psoas) [21,32]. Cette symptomatologie en fait une des spécificités de l'IBM qui respecte les ceintures par rapport aux autres myosites qui, elles, les affectent fréquemment.

Chez certains patients, on peut aussi observer un steppage dû à l'atteinte du muscle tibial antérieur entraînant des difficultés à la dorsiflexion de la cheville. Ce signe peut être précocement détecté en demandant par exemple au patient de marcher sur les talons [32,34].



Figure 17 : Atteinte typique du membre inférieur chez un patient atteint de myosite à inclusions [32]

#### I.2.3.1.2. Atteinte des membres supérieurs

Les patients atteints d'IBM se plaignent souvent d'une diminution de leur force de préhension. Ceci est dû à l'atteinte caractéristique dans cette pathologie des fléchisseurs profonds des doigts (FPD) et des fléchisseurs du poignet [21,32,34].

De façon plus fine, on peut remarquer que l'atteinte touche préférentiellement les fléchisseurs profonds des doigts en respectant les fléchisseurs superficiels, ce qui est très évocateur [21,34]. On note aussi une préservation de l'adduction du pouce vers l'auriculaire et des muscles lombricaux (muscles qui assurent la flexion des doigts au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes). Ces caractéristiques expliquent la présentation typique de la main d'un patient atteint d'IBM à un stade évolué, représentée par le signe du poing. Ce signe se traduit par l'observation, lorsqu'on demande au malade de fermer le poing, de son incapacité à fléchir le bout des doigts (atteinte des FPD) mais de la préservation de la flexion au niveau des métacarpo-phalangiens (préservation des lombricaux) (Figure 18).

Plus tardivement dans l'histoire clinique du malade, il peut s'observer une atteinte du biceps brachial avec un respect de la musculature de la ceinture scapulaire et notamment du deltoïde.

Une des observations capitales est le fait que l'atteinte de la flexion des doigts soit toujours plus sévère que l'atteinte de l'abduction de l'épaule, ce qui n'est jamais observé dans les autres myosites [21,32].



Figure 18 : Atteinte typique du membre supérieur d'un patient atteint d'IBM avec signe du poing  
L'image de gauche souligne en plus l'atrophie ventrale de l'avant-bras [21,32]

### I.2.3.1.3. Atteinte du visage

L'IBM peut aussi toucher les muscles du visage comme le muscle orbiculaire de l'œil. Cette atteinte se manifeste par des difficultés à fermer les yeux voire même une fermeture incomplète de l'œil, permanente, pour les cas les plus sévères [21,32,34].

### I.2.3.1.4. Atteinte axiale

#### I.2.3.1.4.1. Dysphagie

La dysphagie est un symptôme assez fréquemment rencontré dans l'IBM (40 à 80% des cas) mais ce symptôme est largement sous-estimé et de découverte tardive. Il est finalement plus souvent découvert par les conséquences de cette dysphagie elle-même (perte de poids, dénutrition, pneumopathie d'inhalation) [21,29,34,35].

#### I.2.3.1.4.2. Muscle respiratoire

Les difficultés respiratoires en lien avec l'IBM ne sont pas souvent rapportées dans la littérature et il y a peu d'étude les décrivant. Cependant, les patients atteints d'IBM ont souvent une surmortalité en lien avec des affections pulmonaires et notamment des pneumopathies d'inhalation. Mais ces symptômes sont plutôt à rattacher à la conséquence de la dysphagie et non à une atteinte directe des muscles respiratoires [32,36]. Certaines études ont rapporté des troubles respiratoires dans l'IBM se manifestant par une fréquence de syndromes d'apnées du sommeil et de fatigue diurne supérieure à la population générale [37].

#### I.2.3.1.4.3. Camptocormie

Enfin, des malades atteints d'IBM peuvent souffrir d'une atteinte des muscles paravertébraux donnant au patient une posture voutée (camptocormie). Cette atteinte est cependant peu spécifique car elle peut faire partie des atteintes liées au simple vieillissement du patient.

## I.2.3.2. Examens paracliniques

### I.2.3.2.1. Bilan biologique

#### I.2.3.2.1.1. Taux de créatine phospho-kinase

Dans la pratique clinique, lors d'une suspicion de maladie affectant les muscles, il est très souvent prescrit en routine par un clinicien, un dosage du taux de créatine kinase, appelée aussi créatine phospho-kinase (CK= CPK). Cette enzyme est présente dans de nombreux tissus de l'organisme. Elle est majoritairement représentée dans le tissu musculaire squelettique et dans le myocarde. Elle permet de catalyser la phosphorylation de l'ATP en ADP (CK + ATP = CPK + ADP) et intervient donc dans les processus de contraction cardiaque ou musculaire. En cas de pathologie affectant le muscle avec une lyse des cellules musculaires (rhabdomyolyse), cette enzyme est libérée et peut être dosée dans le sang. A l'état normal, son taux est de 60 à 140 U/l pour une femme et de 80 à 200 U/l pour un homme [38].

Dans la myosite à inclusions, le taux sanguin de CK est généralement peu augmenté, autour de 200-300 U/l. Parfois il augmente jusqu'à 12 à 15 fois la normale. Au-delà, cela doit faire reconsidérer le diagnostic. A un stade plus évolué, tardif, lorsque les atrophies musculaires sont marquées, le taux de CK est très souvent dans les limites de la normale [34,36,39,40]. Les taux sanguins de CK mesurés dans l'IBM sont bien différents de ceux retrouvés dans les autres myosites. Dans la myosite nécrosante auto-immune ou dans la dermatomyosite, les taux sont régulièrement supérieurs à 50 fois la normale. Ainsi, le dosage de la CK offre une première orientation vers une étiologie (Tableau 3).

#### I.2.3.2.1.2. Anticorps anti-cN1A

En 2011, une étude conduite par Salajegheh et Al portant sur l'analyse d'échantillons sanguins de 25 patients atteints d'IBM, a permis de découvrir un auto-anticorps circulant sanguin dirigé contre une protéine musculaire (de 43Kda) [41]. Cette protéine s'avérera être la protéine cN1A (cytosolic 5'-nucléotidase 1A), une protéine enzymatique musculaire capable de catalyser les nucléotides en nucléosides [29]. A la découverte de cet anticorps, il y eu l'espoir de la découverte d'un nouveau biomarqueur de l'IBM et donc une aide pour son diagnostic.

Hélas de nombreuses études ultérieures montreront une faible sensibilité de celui-ci car il est présent chez seulement 30% à 60% des malades atteints d'IBM [42,43]. De plus, cet auto anticorps a une spécificité variable, difficilement évaluable. En effet, si l'on reste dans le cadre des affections neuromusculaires, en cas de positivité, le pourcentage de risque d'être atteint d'une IBM serait de l'ordre de de 80 à 90%. Cet anticorps peut aussi être retrouvé dans 5 à 20% des autres myosites (PM, DM, OM) et même chez des personnes saines [21,29,42]. Plus largement, cet auto anticorps peut aussi être présent dans d'autres pathologies hors atteinte neuromusculaire comme le lupus (0-20%) ou le syndrome de Sjögren (0-36%) ce qui fait encore diminuer la spécificité [21].

Il n'a à ce jour pas été mis en évidence d'autres anticorps spécifiques de la myosite à inclusions.

### I.2.3.2.2. Imagerie par résonance magnétique

Il existe de nombreuses techniques d'imageries disponibles afin d'examiner le muscle strié squelettique. C'est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui s'est affirmée comme la technique de référence pour l'étude des myosites [44,45]. C'est un outil non invasif qui a un double intérêt pour le diagnostic.

D'une part, elle permet d'augmenter la sensibilité des biopsies musculaires en aidant à cibler les muscles atteints. En effet, environ 20% des biopsies réalisées dans le cadre des myosites sont faussement négatives. Avec l'apport de l'IRM, on note une diminution des faux négatifs de l'ordre de 10 à 15% [45–47].

D'autre part, elle permet grâce au pattern d'atteintes musculaires caractéristiques de l'IBM d'orienter vers son diagnostic. Chez les patients atteints d'IBM, l'IRM peut mettre en évidence de l'œdème intra-musculaire, visible par un hypersignal sur des séquences avec suppression du signal grasseux comme le T2 STIR (short tau inversion recovery). Dans le cadre de l'IBM, l'œdème est souvent assimilé à l'inflammation. Il faut tout de même garder à l'esprit que l'œdème n'est pas spécifique de l'inflammation musculaire et peut être observé dans de nombreuses autres pathologies musculaires non inflammatoires [48,49] (Figure 19).

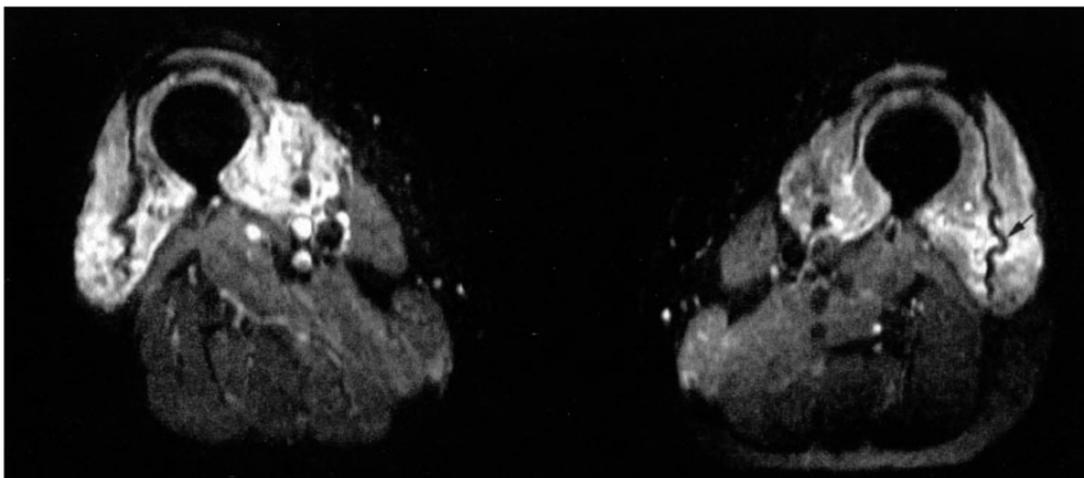


Figure 19 : IRM, séquence T2 STIR, coupe axiale, cuisse, chez un malade atteint d'IBM [48]  
Important œdème/inflammation hyperintense T2 STIR, touchant le muscle quadriceps exclusivement.  
Une légère atrophie est également visible. Flèche noire : fascia ondulant, signe indirect de l'atrophie musculaire

Dans la myosite à inclusions, on peut aussi observer une involution adipeuse, caractérisée en T1 par une hyperintensité ainsi que de l'atrophie musculaire. Ces deux signes sont les plus fréquemment mis en évidence et les plus spécifiques de l'IBM par rapport aux autres myosites [48–50] (Figure 20 et Figure 21).

Il a été remarqué que plus il y a d'œdème, moins il y a d'involution grasseuse, concluant ainsi que l'œdème (inflammation) serait le témoin de la phase précoce de la maladie. Elle serait suivie par la phase plus tardive et chronique avec involution adipeuse.

Enfin, l'involution adipeuse est elle-même corrélée au degré de sévérité et à l'avancement de l'IBM, avec de plus en plus d'involution adipeuse à mesure que progresse la maladie [50].

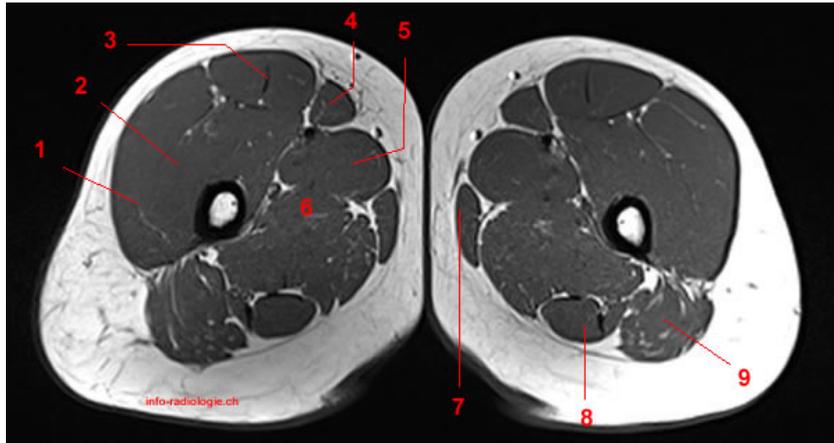


Figure 20 : IRM séquence T1, coupe axiale de la cuisse chez un patient sain (pour comparaison) [51]  
 1 : Muscle vaste latéral. 2 : Muscles vaste médial & intermédiaire. 3 : Muscle droit fémoral. 4 : Muscle sartorius. 5 : Muscle long adducteur. 6 : Muscle court adducteur. 7 : Muscle gracile. 8 : Muscle semi-tendineux. 9 : Muscle grand glutéal. A noter : la graisse sous cutanée est en hyperintensité T1.

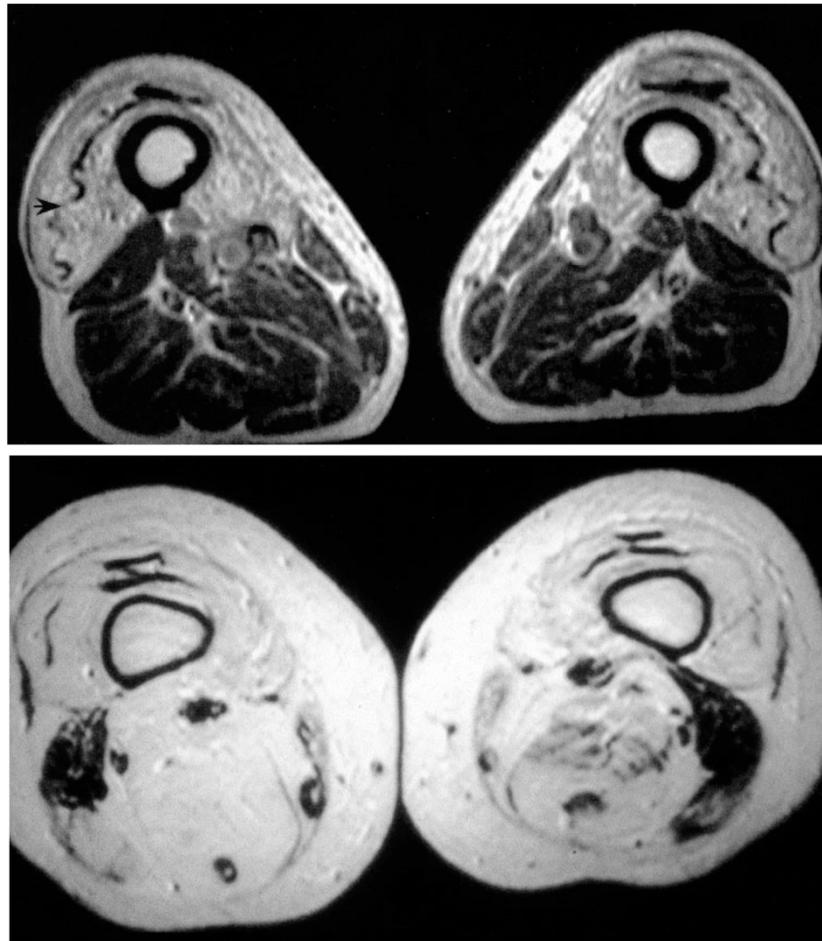


Figure 21 : IRM séquence T1, coupe axiale, chez deux patients atteints d'IBM [48]  
 En haut, stade précoce : involution adipeuse limitée au muscle quadriceps (hyperintensité T1)  
 En bas, stade tardif : importante involution adipeuse diffuse du quadriceps et des muscles adducteurs ainsi qu'une atteinte des muscles postérieurs sans atteinte du biceps fémoral (hyperintensité T1)

D'un point de vue de la topographie, les atteintes à l'imagerie se superposent aux atteintes cliniques et prédominent donc aux membres inférieurs et aux avant-bras. Au niveau des membres inférieurs, il y a une atteinte majoritaire du muscle quadriceps de la cuisse se témoignant par des lésions plus sévères (d'œdème, d'atrophie et d'involution musculaire) à ce niveau-là [47,49,50]. Au niveau de l'avant-bras, on retrouve une atteinte préférentielle pour les fléchisseurs profonds des doigts.

Dans la globalité, l'atteinte musculaire de l'IBM est asymétrique avec la présence d'atrophie, d'inflammation et d'involution graisseuse prédominant sur la partie ventrale des loges musculaires plutôt que la partie dorsale. Il y a un respect des muscles abducteurs et adducteurs du pelvis ainsi que des épaules ce qui là encore correspond aux atteintes cliniques [48,50]. Ainsi, l'IRM musculaire dans l'IBM grâce à ce pattern d'atteintes caractéristiques peut être considéré comme un outil diagnostique mais aussi de suivi [48]. L'étude de Tasca et Al a montré que l'IRM a une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% en cas d'atteinte typique de l'IBM illustrant le potentiel diagnostique de l'IRM [52].

### **I.2.3.2.3. Electroneuromyogramme**

L'électroneuromyogramme (= ENMG) correspond à l'étude de la conduction électrique des nerfs mais aussi à l'étude de l'activité électrique du muscle (= électromyogramme, EMG) afin d'essayer de déterminer la nature d'une faiblesse musculaire : myogène (origine musculaire), neurogène (origine nerveuse) ou mixte.

Dans l'IBM, l'étude du muscle par l'EMG (électromyogramme) révèle typiquement une atteinte myogène. En détection, au repos, on trouve la présence d'activités spontanées à type de fibrillations, des décharges à haute fréquence complexes, des potentiels longs à pointes positives voir des salves myotoniques ou des myokymies. A l'effort, les potentiels d'unités motrices sont classiquement de courtes durées, et de faibles amplitudes [53–55].

Généralement, il n'y a pas d'atteinte du nerf et les conductions nerveuses sont souvent dans les limites de la normale. Cependant, l'EMG peut aussi avoir un aspect un peu différent, plus neurogène ou mixte, avec des potentiels d'unités motrices (PUM) à l'effort de hautes amplitudes (>3mV) et de longues durées (> 20% par rapport à la norme pour l'âge). Dans le contexte de l'IBM, cela pourrait traduire un processus de réinnervation et de remodelage de l'unité motrice secondaire à la régénération/destruction des fibres musculaires détruites par la maladie [54–56]. Ces aspects particuliers des PUM peuvent conduire à des erreurs diagnostiques car elles miment une atteinte nerveuse. Il est d'ailleurs rapporté dans la littérature des cas de myosite à inclusions « confondus » avec la sclérose latérale amyotrophique (Maladie de Charcot = SLA) qui est une affection nerveuse par atteinte du motoneurone [57,58].

Ainsi, Hokoku et al, dans une étude comparative sur l'EMG du biceps brachial et du fléchisseur profond des doigts ont montré qu'en cas de doute diagnostique entre une IBM et une SLA sur l'EMG, l'étude des fléchisseurs profonds des doigts (FPD) pouvait aider. En effet, ils ont remarqué qu'au niveau du biceps brachial (BB), les PUM sont de longues durées et amples (plutôt neurogènes) alors qu'au niveau des FPD, les PUM restent de courtes durées et de faibles amplitudes (plutôt myogènes), orientant ainsi vers le diagnostic d'IBM (Figure 22) [58].

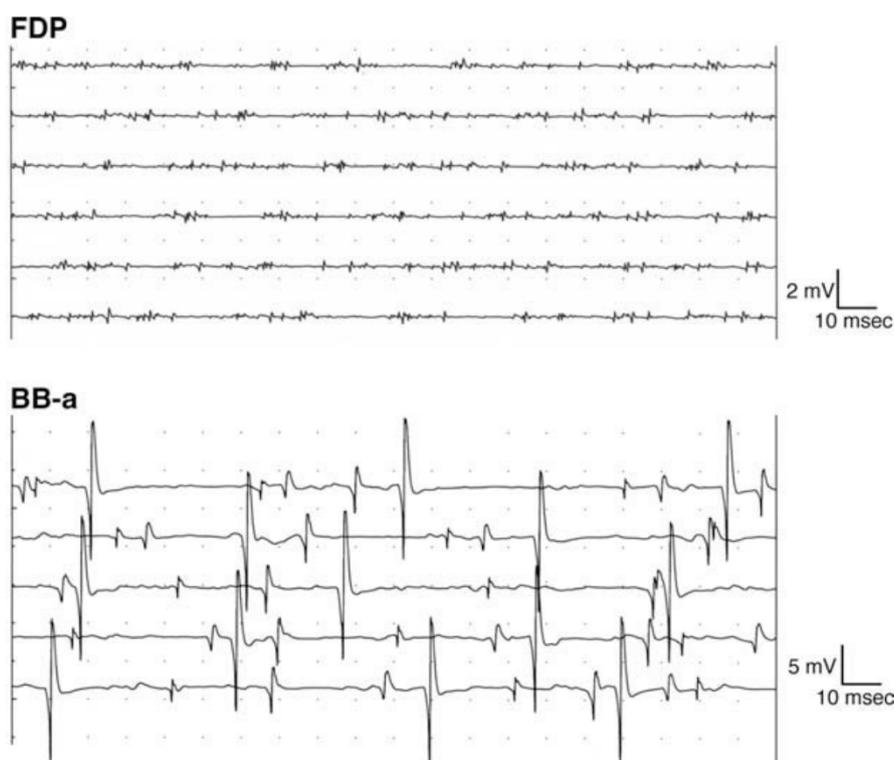


Figure 22 : EMG d'un patient atteint d'IBM comparant le tracé du FDP et du BB  
 En haut, le tracé « myogène » obtenu au niveau du FDP (fléchisseur profond des doigts) et en bas le tracé « neurogène » obtenu au niveau du BB (biceps brachial) [58]

### I.2.3.3. Biopsie musculaire et histologie

D'un point de vue histologique, trois critères sont fondamentaux pour le diagnostic de l'IBM que sont : l'infiltrat inflammatoire endomysial, la présence de vacuoles bordées et l'existence d'agrégats protéiques (inclusions).

#### I.2.3.3.1. Inflammation auto-immune

##### I.2.3.3.1.1. Infiltrat inflammatoire endomysial

Histologiquement, l'IBM se caractérise par la présence d'un infiltrat inflammatoire endomysial constitué de cellules mononuclées qui entourent (inflammation en « couronne ») voire infiltrent des fibres musculaires non nécrotiques (Figure 23). Lorsque les cellules inflammatoires infiltrent les cellules musculaires en leur centre, on parle de tunnelisation (Figure 24). En plus de cet infiltrat endomysial, on peut observer, associée de façon plus ou moins sévère, une atteinte périvasculaire et/ou périmysiale.

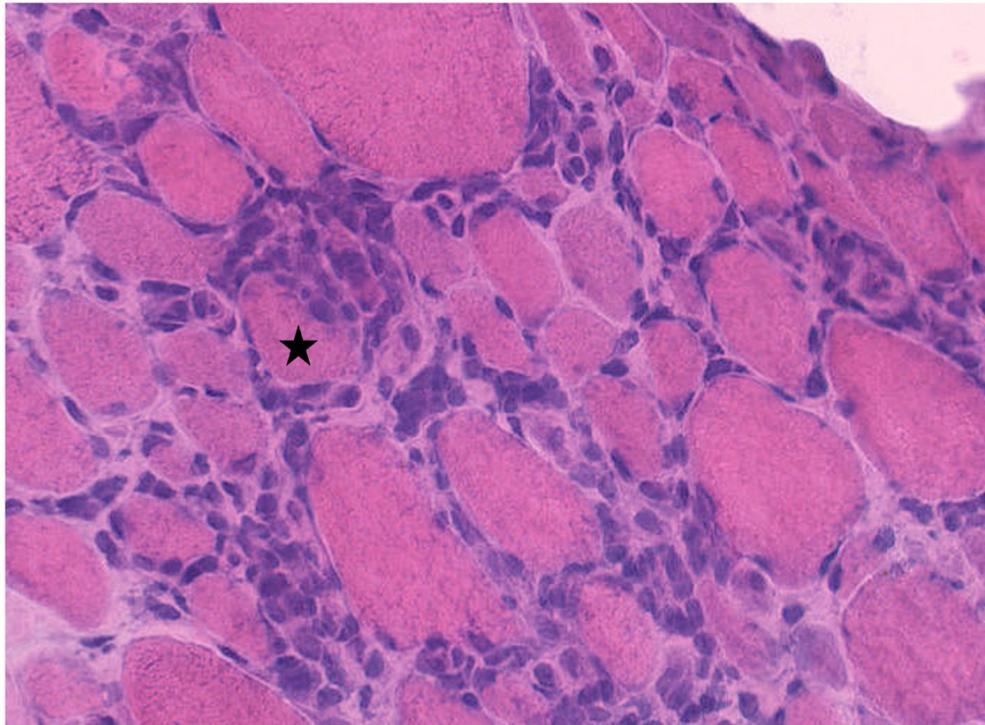


Figure 23 : Coloration HE (x200) : important infiltrat inflammatoire endomysial chez un patient atteint d'IBM

L'étoile montre une fibre musculaire entourée par une « couronne » d'éléments inflammatoires mononuclés

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

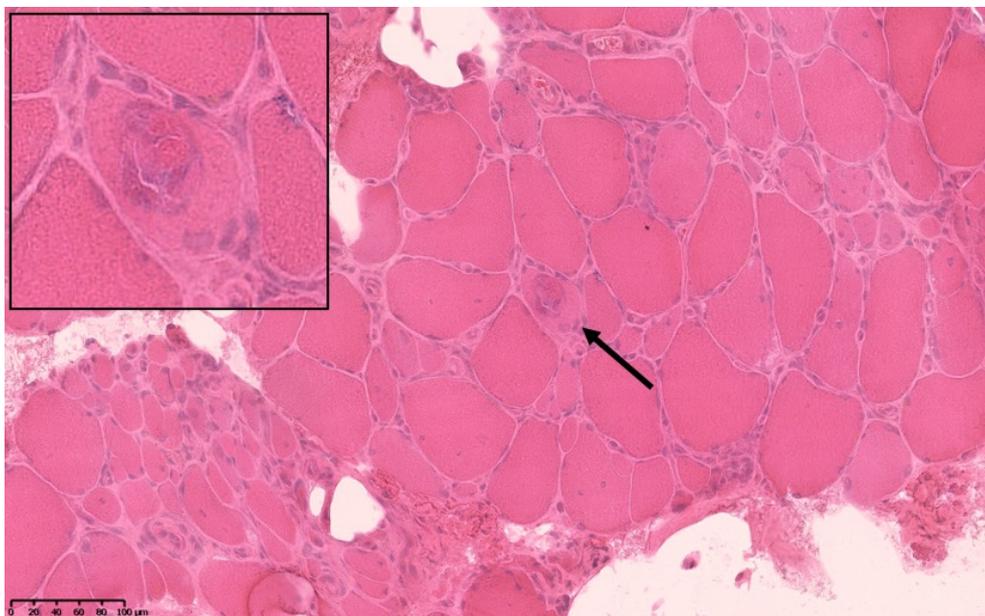


Figure 24 : Coloration HE (x200) : image de tunnelisation chez un patient atteint d'IBM

La flèche noire et l'encart montrent une infiltration de la fibre musculaire en son centre par des éléments inflammatoires mononuclés

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

La caractérisation immunohistochimique objective un infiltrat inflammatoire à prédominance en lymphocytes CD3+ avec une expression majoritaire CD8+ par rapport au CD4+. L'infiltrat inflammatoire est donc à prédominance de lymphocytes T (CD3+) cytotoxiques (CD8+). Il s'associe parfois un infiltrat interstitiel macrophagique (CD68+) en rapport avec la détersion des cellules lésées, avec plus ou moins la présence d'images de myophagocytose au sein des fibres musculaires nécrosées (Figure 25).

#### *1.2.3.3.1.2. HLA I = CMH1*

Lors de la suspicion d'une myosite, l'utilisation de la technique d'IHC à l'aide d'anticorps anti-HLA de classe I peut être utile. En effet, la plupart des myosites sont caractérisées par la présence d'un infiltrat du tissu musculaire par des cellules inflammatoires mais quelques cas échappent à cette règle (pauci inflammatoire, inflammation focale...). Et donc pour ces cas-là, une surexpression diffuse de l'HLA classe I au niveau du sarcolemme et du sarcoplasme des cellules musculaires est évocatrice d'une origine inflammatoire. Il faut savoir que dans une fibre musculaire normale il n'y a pas expression de l'HLA de classe I [59].

Dans l'IBM, on observe dans quasiment 100% des cas une expression forte et diffuse de l'HLA classe I. Ce marqueur est très sensible mais reste cependant peu spécifique car il est retrouvé dans la grande majorité des autres myosites voire même dans des pathologies musculaires non inflammatoires [60] (Figure 25).

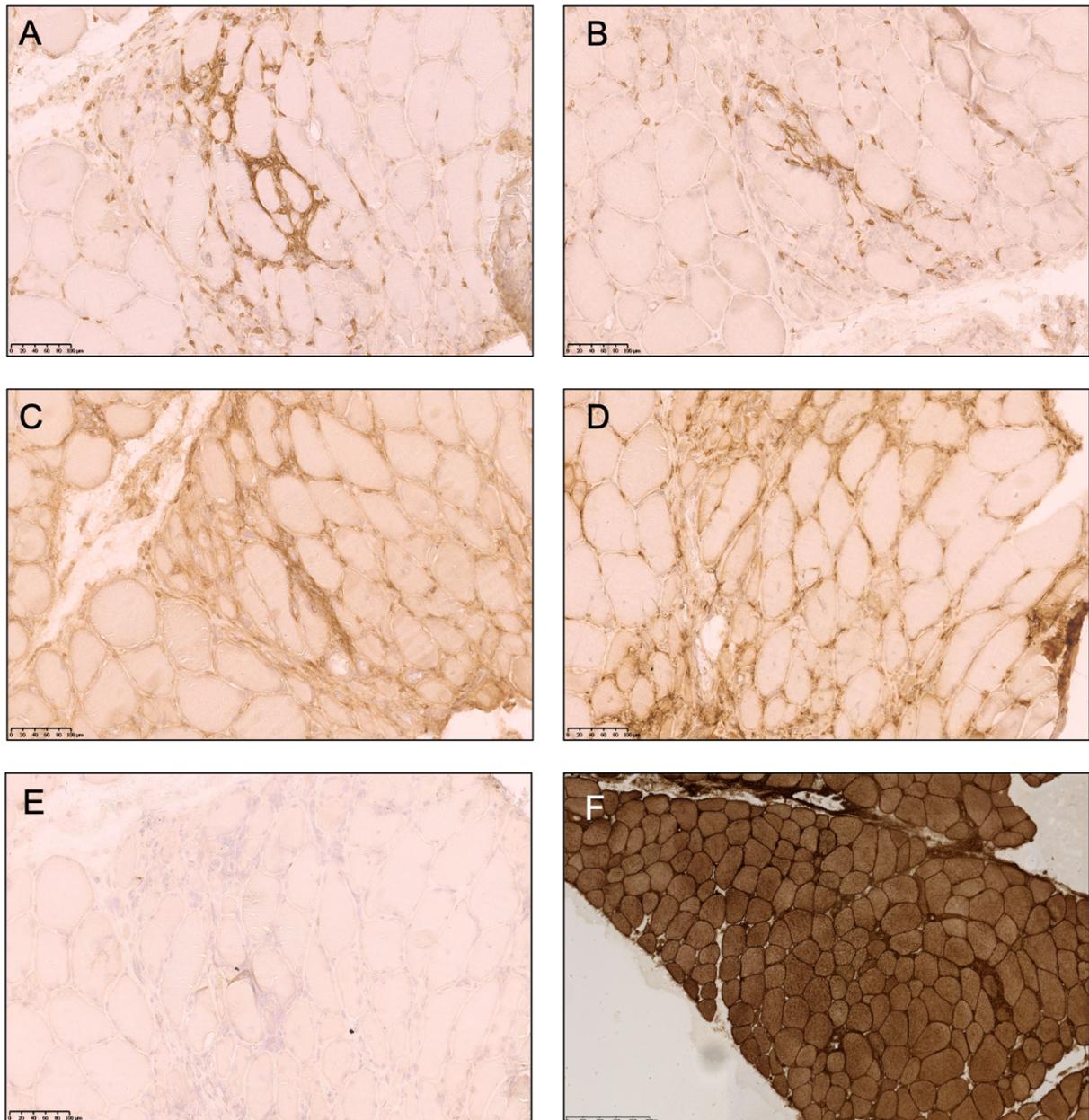


Figure 25 : Étude immunohistochimique, pattern inflammatoire typique chez un patient porteur d'une IBM

Marquages immunohistochimiques (en brun) à l'aide des anticorps suivants : A = CD3 (lymphocyte T) ; B = CD8 (lymphocyte T cytotoxique) ; C = CD4 (lymphocyte T helper) ; D = CD68 (macrophage) ; E = CD20 (lymphocyte B) ; F = HLA (marquage fort et diffus sarcolemmique et sarcoplasmique). On note un important infiltrat inflammatoire endomysial majoritairement fait de lymphocytes T CD8+ sans lymphocyte B (CD20 négatif) associé à un discret infiltrat macrophagique interstitiel

*Collection CHU Dupuytren, Limoges*

#### I.2.3.3.2. Vacuoles bordées

Les vacuoles bordées (VB) sont des structures ovalaires, rondes, optiquement vides, qui mesurent 3 à 20 µm de diamètre, et qui sont entourées d'un matériel filamenteux, granulaire, basophile en coloration standard HE. Elles sont aussi mises en évidence à l'aide du trichrome de Gomori avec un marquage en rouge du matériel autour de la vacuole (Figure 26). Elles

sont localisées à la périphérie ou au centre des fibres musculaires et le nombre de fibres contenant des VB est très variable [61].

Ces structures seraient d'apparition plutôt tardive dans l'IBM et résulteraient d'un dysfonctionnement des processus d'autophagie. Bien qu'historiquement considérées comme indispensables au diagnostic d'IBM, on sait actuellement que leur présence n'est plus obligatoire. Elles restent cependant en cas d'association à une clinique typique un très fort argument diagnostique [32,62,63].

Cependant les VB ne sont pas toujours présentes même chez des patients où le diagnostic d'IBM semble certain en raison des caractéristiques cliniques typiques [62,63]. De plus, elles ne sont pas non plus spécifiques des IBM et peuvent se rencontrer dans de nombreuses autres pathologies souvent héréditaires comme par exemple les myopathies distales, la dystrophie musculaire de Becker, les myopathies myofibrillaires... [64,65].

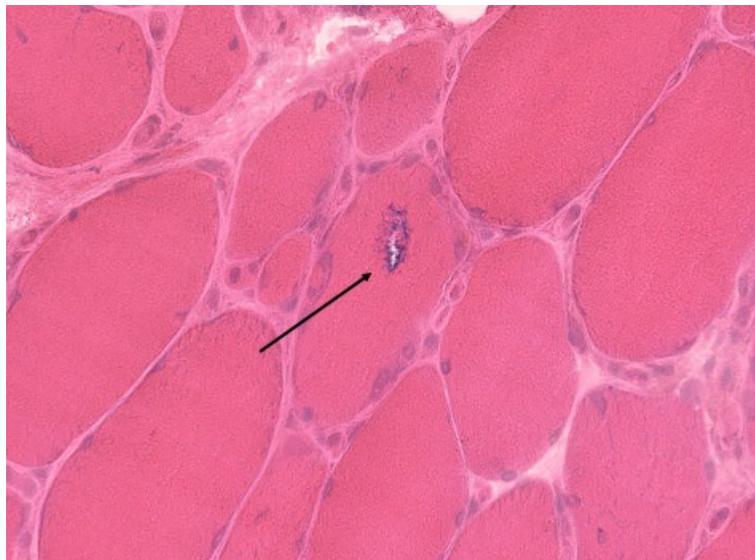


Figure 26 : Coloration HE (X200) : vacuole bordée chez un patient atteint d'une IBM

*Collection CHU Dupuytren, Limoges*

#### **I.2.3.3.3. Agrégats protéiques (inclusions)**

Il existe un grand nombre de protéines anormales différentes qui s'accumulent dans les fibres musculaires (amyloïdes, marqueurs dégénératifs) d'un patient atteint d'IBM. Ces protéines accumulées peuvent être mises en évidence par plusieurs types de techniques (coloration spéciale, microscopie électronique, immunohistochimie) et servir au diagnostic de myosite à inclusions.

Historiquement mais aussi à l'heure actuelle, en fonction des pratiques des laboratoires, on peut mettre en évidence la présence d'agrégats protéiques amyloïdes qui sont caractéristiques du diagnostic de myosite à inclusions à l'aide de la coloration spéciale par le rouge Congo. Celle-ci permet en utilisant soit une lumière polarisée soit une lumière fluorescente de mettre en évidence des petites inclusions protéiques de nature amyloïdes (biréfringentes/fluorescentes) dans le sarcoplasme des fibres musculaires [33,62,66]. En pratique de routine, la recherche d'inclusions positives au Rouge Congo s'avère souvent

infructueuse et nécessite de balayer la lame histologique à fort grossissement tout en faisant varier la visse micrométrique et le filtre polarisant, ce qui n'est pas simple.

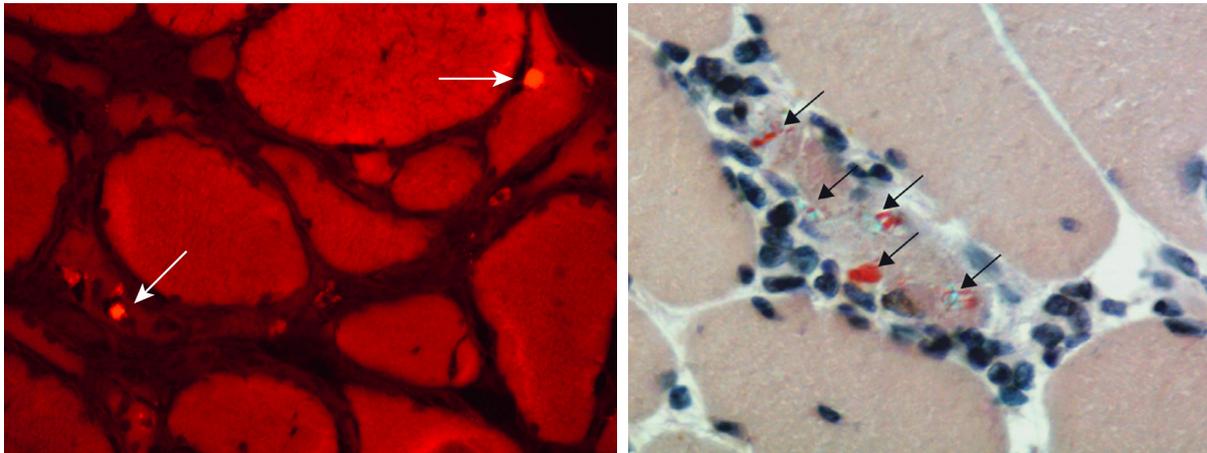


Figure 27 : Inclusions protéiques amyloïdes chez un patient atteint d'IBM [6]

A gauche, coloration spéciale par le rouge Congo et lecture en fluorescence avec un filtre Texas red de 545 à 580 nm (flèches blanches = inclusions amyloïdes). A droite, coloration spéciale par le rouge Congo et lecture en lumière polarisée (flèches noires = inclusions amyloïdes)

En routine diagnostique, de nombreux autres dépôts protéiques anormaux peuvent être mis en évidence par analyse immunohistochimique grâce à des anticorps qui sont spécifiques de ces protéines. Il a été utilisé en immunohistochimie des anticorps dirigés contre des biomarqueurs dégénératifs de première génération comme par exemple alpha synucléine, bêta amyloïde, tau, ou encore contre des nouveaux biomarqueurs dégénératifs de seconde génération, p62, LC3, TDP43 [21,62,66,67]. Ces différents biomarqueurs cités font partie de ceux utilisés dans notre étude. Leur sensibilité et leur spécificité sont variables dans la littérature internationale, nous en discuterons dans le chapitre « discussion » de notre travail.

Une autre technique qui est la microscopie électronique, beaucoup moins utilisée en routine, permet de révéler des dépôts protéiques sous la forme d'une accumulation de tubulo-filaments de 15 à 20 nm de diamètre (Figure 28). Ces filaments se disposent parallèlement ou de façon plus anarchique dans le sarcoplasme et/ou le noyau des fibres musculaires [53]. En pratique, la microscopie électronique n'est pas accessible dans tous les laboratoires, et il s'agit d'un examen très chronophage. De plus, elle ne permet que d'analyser un très petit fragment de muscle, ne permettant pas forcément d'observer les inclusions si celles-ci sont rares et éparses.

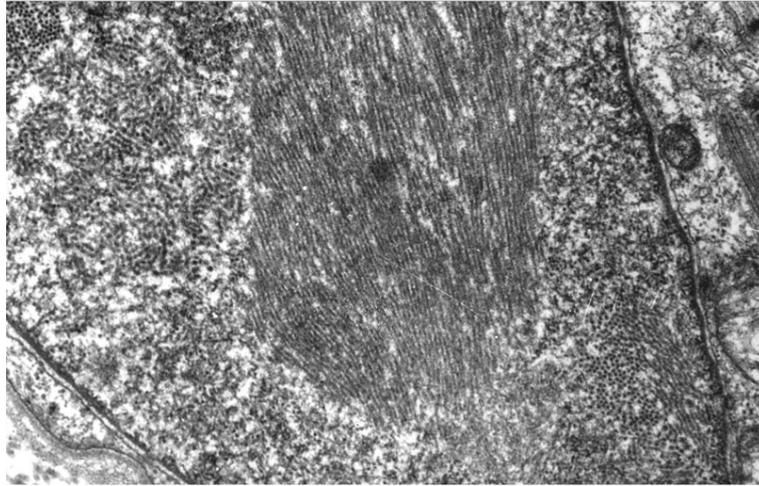


Figure 28 : Étude par microscopie électronique d'un cas d'IBM [6]

On voit sur cette image les tubulo-filaments de 15 à 20 nm  
*Collection CHU Dupuytren, Limoges*

#### I.2.3.3.4. Anomalies mitochondriales

Des altérations mitochondriales sont fréquemment rencontrées dans l'IBM.

Ces altérations peuvent s'observer morphologiquement sur la coloration standard (HE) ou plus facilement sur le trichrome de Gomori sous la forme de fibres rouges déchiquetées (Red ragged fibers). Comme nous l'avons vu précédemment (I.1.1.3.1.2), le trichrome de Gomori colore les mitochondries en rouge. Ainsi, dû à l'accumulation anormale de mitochondries sous le sarcolemme, on observe des fibres musculaires dont les contours sont très irréguliers, colorés en rouge donnant cet aspect de fibres rouges déchiquetées [6,68] (Figure 29).



Figure 29 : Coloration par le trichrome de Gomori (x200) : fibre rouge déchiquetée chez un patient atteint d'une IBM

Etoile = fibre rouge déchiquetée  
*Collection CHU Dupuytren, Limoges*

Les altérations mitochondriales peuvent aussi se voir grâce à la réalisation de techniques d'histo-enzymologie anti-COX/SDH mettant en évidence la présence de fibres musculaires COX négatives et SDH positives. On trouve la présence de ces fibres COX négatives dans 98% des biopsies de patients porteurs d'une IBM certaine [62,69].

Enfin, à un niveau moléculaire, il existe aussi des altérations de l'ADN mitochondrial ; notamment des phénomènes de délétions et une expansion clonale du nombre de copies de l'ADN mitochondrial [68].

Ces altérations mitochondriales dans l'IBM sont très sensibles mais peu spécifiques. La présence de fibres COX négatives ou encore de fibres rouges déchiquetées peut se voir chez un patient âgé en dehors de tout processus pathologique. Mais dans l'IBM, le nombre de fibres musculaires sièges d'altérations mitochondriales est supérieur à celui d'un patient sain du même âge (standardisation sur l'âge du malade) [70–72].

#### I.2.3.3.5. Signes histologiques divers décrits dans l'IBM

On note une inégalité du calibre des fibres musculaires entre elles, avec un mélange de fibres de tailles normales, atrophiques et hypertrophiques. Les fibres sont parfois anguleuses, elles peuvent être segmentées. Il existe des internalisations nucléaires, c'est à dire que les noyaux quittent la périphérie des cellules musculaires et se retrouvent au centre de celles-ci.

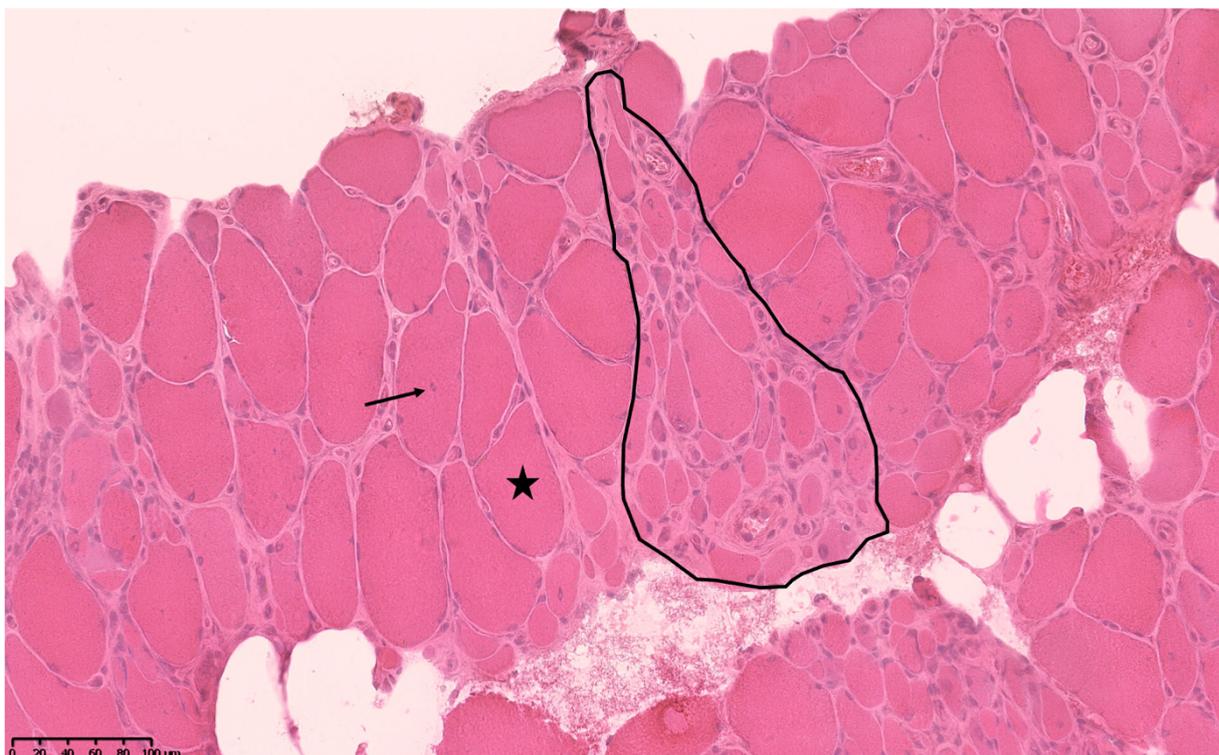


Figure 30 : Coloration HE (x100) : altérations diverses chez un patient atteint d'IBM

Zone cerclée : atrophie d'un faisceau entier de fibres musculaires d'aspect pseudo-neurogène ;  
Étoile : fibre musculaire anguleuse ; Flèche : internalisation nucléaire

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

On observe aussi des fibres musculaires en voie de nécrose et de régénération. Ces altérations restent cependant assez discrètes et ne représentent pas le pattern prédominant comme cela peut être le cas dans les IMNM (Figure 31).

On peut voir des « inclusions » éosinophiles en HE au niveau du sarcoplasme des fibres musculaires. Ces « inclusions » sont différentes des agrégats protéiques que nous avons décrits précédemment et sont moins spécifiques. Elles sont parfois décrites sous le nom de corps cytoplasmiques [6] (Figure 31).

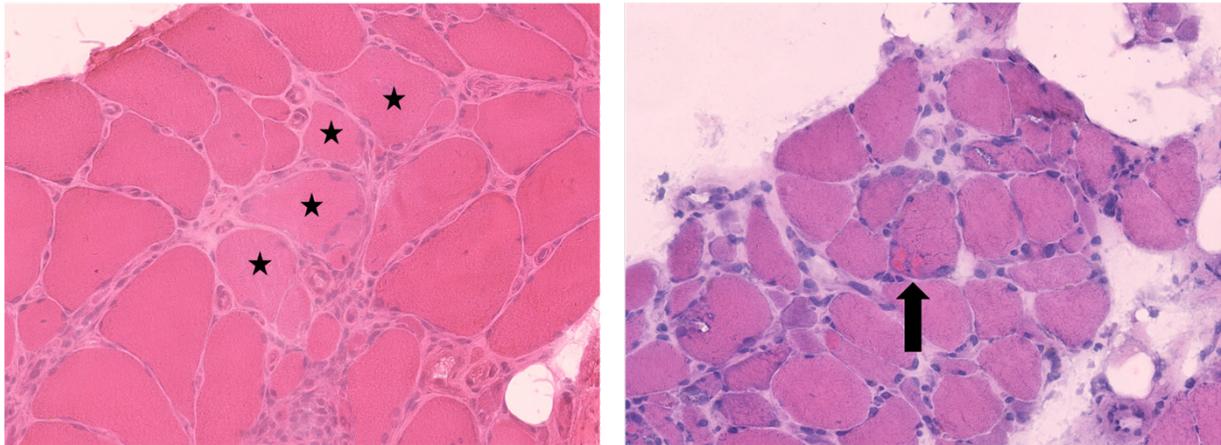


Figure 31 : Coloration HE (x10) : lésions diverses observées dans l'IBM

A gauche : les étoiles montrent des fibres musculaires en voie de nécrose (cytoplasme clarifié, noyaux volumineux). A droite : la flèche montre des inclusions cytoplasmiques éosinophiles.

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

Dans les lésions tardives, on peut observer une involution adipeuse et/ou un excès de tissu conjonctif donnant un aspect fibreux du tissu musculaire (Figure 32).

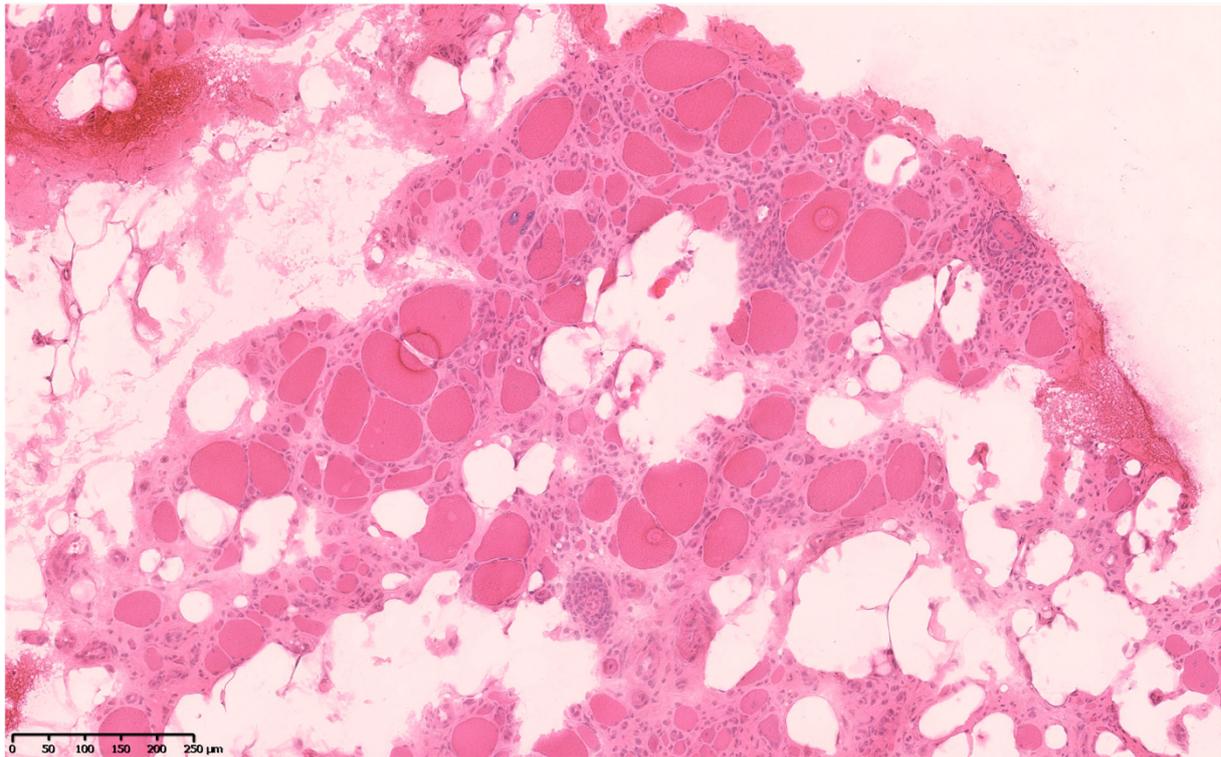


Figure 32 : Coloration HE (x100) : lésion d'involution adipeuse et de fibrose dans une IBM à un stade tardif

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

#### **I.2.3.4. Critères anatomocliniques internationaux du diagnostic de myosite à inclusions**

Les premiers critères diagnostiques largement acceptés par la communauté scientifique datent de 1995 et correspondent aux critères de Griggs. Ces critères sont basés essentiellement sur des critères anatomopathologiques [33]. Depuis cette date, les critères diagnostiques de l'IBM ont évolué vers une définition donnant plus d'importance aux données cliniques pour établir le diagnostic. La dernière conférence consensus en date, définissant les critères internationaux du diagnostic de l'IBM correspond à la conférence de l'ENMC (European Neuromuscular Center) de 2011 [66].

##### **I.2.3.4.1. Critères de Griggs de 1995 [33]**

Une conférence consensus datant de 1995 et menée par Mendell, réunissant des cliniciens et des anatomopathologistes a donc permis de proposer des critères permettant de porter le diagnostic de myosite à inclusions. Les éléments diagnostiques retenus sont décrits dans le tableau (Tableau 4) ci-dessous :

Tableau 4 : Critères de Griggs de 1995 (traduits en français) [33]

<b>I. Caractéristiques typiques - Critères d'inclusions</b>
<b>A- Caractéristiques cliniques</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Durée de la maladie &gt; à 6 mois</i></li> <li>2. <i>Âge de début des symptômes &gt; à 30 ans</i></li> <li>3. <i>Faiblesse musculaire</i> Devant affecter les muscles proximaux et distaux des bras et jambes <i>et</i> Le patient doit présenter l'une des caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Atteinte des fléchisseurs des doigts</li> <li>b. Faiblesse des fléchisseurs du poignet &gt; à la faiblesse des extenseurs du poignet</li> <li>c. Faiblesse du muscle quadriceps (= ou &lt; au grade 4 MRC)</li> </ol> </li> </ol>
<b>B-Caractéristiques paracliniques</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Taux de CK &lt; à 12 fois la normale</i></li> <li>2. <i>Biopsie musculaire</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Myopathie inflammatoire caractérisée par un infiltrat inflammatoire de fibres musculaires non nécrotiques par des cellules mononuclées</li> <li>b. Fibres musculaires vacuolisées</li> <li>c. Soit <ol style="list-style-type: none"> <li>(i) Dépôts amyloïdes intracellulaires (utilisation de la fluorescence recommandée avant d'exclure la présence de dépôts amyloïdes) <i>ou</i></li> <li>(ii) Présence de tubulo-filaments de 15 à 18 nanomètres mis en évidence par microscopie électronique</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. <i>Examen d'électromyographie</i> doit être contributif avec la présence d'arguments pour une myopathie inflammatoire (bien que la présence de potentiels de longues durées est communément observée et n'exclut pas le diagnostic de myosite à inclusions)</li> </ol>
<b>C-Histoire familiale</b>
<p>Il existe de rares cas de myosites à inclusions observés dans des familles. Cette présentation est différente de la myopathie à inclusions héréditaire sans inflammation. Le diagnostic de myosite à inclusions familiale, nécessite la présence d'un infiltrat inflammatoire visible sur des biopsies musculaires associées en plus à des fibres musculaires vacuolaires, des dépôts intracellulaires amyloïdes et des tubulo-filaments de 15 à 18 nanomètres.</p>
<b>II. Symptômes associés</b>
<p>La myosite à inclusions s'associe à une grande variété d'autres pathologies notamment auto-immunes. L'association à une autre pathologie n'exclut pas le diagnostic de myosite à inclusions en présence des critères cités ci-dessus.</p>
<b>III. Critères diagnostiques de la myosite à inclusions</b>
<b>A-Myosite à inclusions certaine</b>
<p>Les patients doivent présenter l'ensemble des critères histologiques suivant ; infiltrat inflammatoire par des cellules mononuclées de fibres musculaires non nécrotiques, présence de fibres musculaires vacuolaires et présence de dépôts amyloïdes intracellulaires ou de tubulo-filaments de 15 à 18 nanomètres.</p>
<b>B-Myosite à inclusions possible</b>
<p>En cas de biopsies musculaires montrant seulement un infiltrat inflammatoire (infiltrat inflammatoire par des éléments monocellulaires de fibres musculaires non nécrotiques) sans les autres critères anatomopathologiques de la myosite à inclusions, alors le diagnostic de myosite à inclusions possible peut être retenu si le patient présente les caractéristiques cliniques (A 1,2,3) et les caractéristiques paracliniques (B 1,3).</p>

Il est important de souligner que d'après ces critères, en l'absence d'une histoire clinique typique, on peut porter le diagnostic d'IBM certaine (« definite IBM ») sur la base seule des arguments histologiques. En effet, si une biopsie musculaire démontre les 3 critères histologiques que sont ; un infiltrat inflammatoire avec une invasion partielle des fibres musculaires, des vacuoles bordées, et la présence de dépôts amyloïdes et/ou de tubulo-filaments de 15 à 18 nm, le diagnostic d'IBM est retenu.

#### **I.2.3.4.2. Critères ENMC 2011 [66]**

Les critères ENMC 2011 rendent compte de deux grandes catégories, les « IBM certaines cliniques et histologiques » (clinico-pathologically defined IBM) et les « IBM certaines cliniques » (clinically defined IBM). Enfin, ils définissent un troisième groupe « IBM probables ». La grande différence par rapport aux critères de Griggs c'est que l'accent est mis sur les arguments cliniques plus qu'histologiques pour porter le diagnostic d'IBM.

L'ensemble des caractéristiques cliniques et histologiques requises pour figurer dans l'un de ces trois groupes est retrouvé dans le tableau (Tableau 5) ci-dessous :

Tableau 5 : Critères diagnostiques de l'IBM, ENMC 2011

Caractéristiques cliniques et biologiques	Classification	Caractéristiques histologiques
<p>Durée &gt; à 12 mois</p> <p>Âge de début des symptômes &gt; à 45 ans</p> <p>Faiblesse de l'extension du genou <math>\geq</math> à la faiblesse de la flexion de hanche</p> <p><b>Et/ou</b></p> <p>Faiblesse des fléchisseurs des doigts &gt; à la faiblesse de l'abduction de l'épaule</p> <p>Taux de CK &lt; à 15 fois la normale</p>	<b>IBM certaines cliniques et histologiques</b>	<p><b>L'ensemble</b> des caractéristiques suivantes :</p> <p>Infiltrat inflammatoire endomysial</p> <p>Vacuoles bordées</p> <p>Agrégats protéiques* ou tubulo-filaments de 15-18 nm</p>
<p>Durée &gt; à 12 mois</p> <p>Âge de début des symptômes &gt; à 45 ans</p> <p>Faiblesse de l'extension du genou <math>\geq</math> à la faiblesse de la flexion de hanche</p> <p><b>Et</b></p> <p>Faiblesse des fléchisseurs des doigts &gt; à la faiblesse de l'abduction de l'épaule</p> <p>Taux de CK &lt; à 15 fois la normale</p>	<b>IBM certaines cliniques</b>	<p><b>Un ou plus</b> des critères suivants mais pas tous :</p> <p>Infiltrat inflammatoire endomysial</p> <p>Sur-expression de l'HLA de classe I</p> <p>Vacuoles bordées</p> <p>Agrégats protéiques* ou tubulo-filaments de 15-18 nm</p>
<p>Durée &gt; à 12 mois</p> <p>Âge de début des symptômes &gt; à 45 ans</p> <p>Faiblesse de l'extension du genou <math>\geq</math> à la faiblesse de la flexion de hanche</p> <p><b>Ou</b></p> <p>Faiblesse des fléchisseurs des doigts &gt; à la faiblesse de l'abduction de l'épaule</p> <p>Taux de CK &lt; à 15 fois la normale</p>	<b>IBM probables</b>	<p><b>Un ou plus</b> des critères suivants mais pas tous :</p> <p>Infiltrat inflammatoire endomysial</p> <p>Sur-expression de l'HLA de classe I</p> <p>Vacuoles bordées</p> <p>Agrégats protéiques* ou tubulo-filaments de 15 à 18 nanomètres</p>
<p>*Mise en évidence de dépôts amyloïdes ou d'autres agrégats protéiques par un ensemble de méthodes validées (par exemple, utilisation du rouge Congo, du cristal violet, thioflavin T/S, et pour les autres protéines p62, SMI-31, TDP-43). Les études actuelles préfèrent l'utilisation de la p62 par rapport à sa sensibilité et sa spécificité mais la littérature reste limitée et nécessite des travaux ultérieurs.</p>		

## I.2.4. Physiopathologie

La physiopathologie de l'IBM est très complexe et fait encore débat aujourd'hui. Cette pathologie est à la frontière entre une pathologie dégénérative, auto-immune (inflammatoire) voire mitochondriale.

### I.2.4.1. Origine dégénérative

Pour certains auteurs, d'un point de vue clinique, le côté réfractaire aux thérapies immunosuppressives, l'âge des populations cibles, la prédominance masculine, l'évolution

lente et irréversible de la maladie sont des arguments en faveur d'une origine neurodégénérative de l'IBM.

Cette hypothèse est renforcée par le fait que l'IBM partage certains aspects histologiques avec des maladies neurodégénératives. C'est le cas de la présence de dépôts amyloïdes ou de vacuoles bordées. Ou encore la mise en évidence grâce aux techniques IHC de biomarqueurs dégénératifs de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> générations. Par exemple, dans la maladie d'Alzheimer, on peut retrouver une accumulation de protéines Tau et B amyloïdes, dans la SLA de protéines p62 et TDP43 ou encore de la présence d'alpha synucléine dans la maladie de Parkinson [72–74].

Le vieillissement du malade, et donc de la « machinerie cellulaire » aurait un rôle clé dans l'apparition de ces protéines anormalement accumulées. Avec par exemple une altération du protéasome ou du système autophagosome/lysosome qui engendrerait un défaut de la dégradation protéique et par conséquent une accumulation anormale de protéines [73].

Puis, l'accumulation de protéines dans le cytoplasme des fibres musculaire serait responsable d'un effet toxique direct sur les fibres musculaires et d'une reconnaissance par le système immunitaire comme des éléments étrangers au soi. Il y aurait donc une activation de la réponse immunitaire T expliquant l'aspect inflammatoire associé, que l'on retrouve sur les biopsies [72,73].

Pour d'autres auteurs, c'est une tout autre théorie, et ce n'est pas parce qu'on voit au niveau histologique une atteinte de type dégénératif qu'elle est la cause de la maladie. Elle serait même plutôt la conséquence des processus inflammatoires connus de l'IBM. En effet, l'inflammation peut créer un stress du réticulum endoplasmique mais aussi des dysfonctionnements de l'autophagie ce qui engendre l'accumulation de protéines anormales.

Il est d'ailleurs fréquemment retrouvé dans d'autres pathologies auto-immunes que l'IBM, des protéines dites « de dégénération » accumulées dans les cellules. C'est le cas par exemple de l'accumulation de protéines p62 et LC3 dans les cholangiocytes (cellules des canaux biliaires) dans le cadre d'une cirrhose biliaire primitive [21].

#### **1.2.4.2. Origine auto-immune/inflammatoire**

Ainsi, pour certains auteurs et de façon assez classique, l'IBM est considérée comme une pathologie inflammatoire avec comme argument le plus direct l'étude histologique au microscope optique permettant de voir les lymphocytes infiltrants les cellules musculaires.

Depuis une vingtaine d'années, ces lymphocytes ont été caractérisés par l'étude immunohistochimique comme des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Plus récemment, l'évolution des techniques moléculaires (IHC, micro array, cytométrie en flux...) a permis de montrer que dans l'IBM, il existe une expansion clonale de lymphocytes T CD8+ d'un phénotype particulier correspondant à des lymphocytes T hautement différenciés exprimant le CD57, le CD244 et le KLRG1. Ces lymphocytes T CD8+ hautement différenciés expriment les molécules cytotoxiques (granzyme, perforine) et ont un rôle proche des lymphocytes Natural Killer. Il faut savoir qu'il existe aussi une population minoritaire associée de lymphocytes CD4+ hautement différenciés. Ces lymphocytes CD4+ ont une perte du CD28 et passent donc d'un phénotype helper à un phénotype de cellules tueuses cytotoxiques. L'IBM se distingue ainsi des autres myosites par cette signature génomique des lymphocytes T hautement différenciés [25,74,75].

Ce phénotype particulier expliquerait pour certains auteurs pourquoi l'IBM est réfractaire aux traitements classiques immunosuppresseurs [75]. En effet, les thérapeutiques classiques n'auraient que peu d'effet sur les lymphocytes T hautement différenciés. Cette hypothèse est notamment étayée par l'observation chez des patients traités au long cours par corticothérapie d'une diminution sanguine des lymphocytes T naïfs dans le sang avec une augmentation des lymphocytes T hautement différenciés [76].

Il existe aussi des preuves plus indirectes d'auto-immunité responsables des lésions observées dans l'IBM. C'est par exemple le cas des études génétiques qui ont montré des variants du gène HLA (HLA DRB1\*03 :01 et HLA-B\*08 :01) présent chez les patients atteints d'IBM. Ou encore l'association fréquente de l'IBM à d'autres pathologies liées au système immunitaire (ex : syndrome de Sjögren, lupus, sarcoïdose ...) [25,54].

#### **I.2.4.3. Origine mitochondriale**

Les altérations mitochondriales présentes dans l'IBM sont souvent mises au second plan devant la grande majorité des publications rattachant l'étiologie de l'IBM soit à une cause auto-immune soit dégénérative. Mais il existe tout de même une troisième hypothèse qui sous-tend qu'une partie de la physiopathologie de l'IBM s'expliquerait par des altérations mitochondriales.

Comme pour les autres étiologies, c'est d'abord l'observation histologique qui a permis de mettre en évidence la présence accrue d'altérations mitochondriales (fibres rouges déshiquetées) dans l'IBM. Ces altérations mitochondriales ont aussi été étudiées par étude immunohistochimique montrant des fibres musculaires COX-. Enfin, des altérations de l'ultrastructure mitochondriale ont même été observées grâce à la microscopie électronique [68,70].

A l'échelle moléculaire, les altérations mitochondriales se présentent par une expansion clonale de l'ADN mitochondrial et la mise en évidence de nombreuses délétions dans l'ADN mitochondrial [68,70,77].

Enfin, parmi les protéines qui s'accumulent dans l'IBM, certaines seraient le témoin de dysfonctionnement de la mitophagie. La mitophagie est un processus permettant de nettoyer la cellule des mitochondries défectueuses. Ces protéines sont par exemple la BNIP3 ou encore la LC3, toutes deux retrouvées dans l'IBM [68].

Ainsi, l'ensemble de ces observations laisse présager une participation des altérations mitochondriales dans la physiologie de myosite à inclusions sans pour autant être à elle seule la cause de la maladie.

#### **I.2.5. Pronostic**

Les études portant sur le pronostic de l'IBM sont tout de même assez rares et rapportent certes des similitudes mais aussi quelques différences notables.

Une étude menée par Cox et al datant de 2011 et ayant suivie pendant 12 ans 64 patients atteints de myosites à inclusions a permis de montrer un déclin de la force musculaire d'environ 3,5 à 5% par an. Les atteintes musculaires qui sont typiquement décrites dans la myosite à inclusions (cf. I.2.3.1) perdurent et souvent s'aggravent pendant toute l'évolution de la maladie (même après 20 ans d'évolution). Il n'y a pas eu de corrélation entre l'âge du patient au début des symptômes et la sévérité du déclin musculaire [78].

D'un point de vue du handicap, l'âge moyen pour l'utilisation d'une canne dans la vie de tous les jours est d'environ 11 ans +/- 5 ans et de 16 ans +/- 4 ans pour l'utilisation d'un fauteuil roulant. Il faut s'avoir que l'ensemble des 15 patients toujours vivants à la fin de l'étude utilisait un fauteuil roulant [78].

La durée de vie moyenne des patients atteints d'IBM est comparable à celle de la population générale (Figure 33). Les causes de décès apparaissent cependant un peu différentes avec une prédominance, chez les patients atteints d'IBM, de décès en lien avec une atteinte respiratoire (due le plus souvent à la dysphagie) [78].

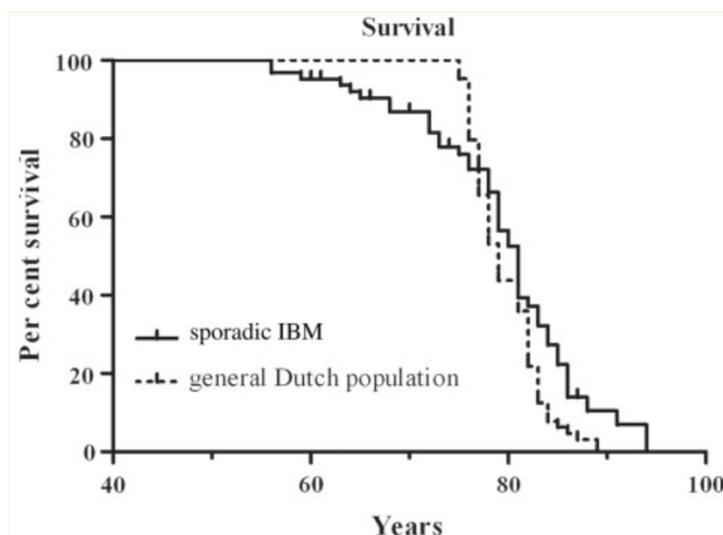


Figure 33 : Courbe de survie, Kaplan-Meier comparant des patients atteints d'IBM à la population générale néerlandaise [78]

La courbe de la population générale néerlandaise est ajustée à la durée de vie de chaque patient porteur d'IBM en fonction de l'âge et du sexe. On y visualise des courbes comparables sans différence significative.

Une étude similaire réalisée en France par Benveniste et Al, elle aussi publiée en 2011, rapporte des résultats assez comparables à l'étude précédemment décrite. Elle réaffirme que l'IBM est une pathologie grave, handicapante, qui en moyenne au bout de 14 ans d'évolution, oblige les patients à utiliser un fauteuil roulant en conséquence des lourdes atteintes musculaires. Il n'y a pas non plus dans cette étude de preuve d'une diminution de la survie chez les patients atteints d'IBM par rapport à la population générale [36].

Ils ont montré que les patients entrant dans la maladie à un âge tardif (> 60 ans) ont tendance à progresser plus rapidement vers le handicap que les patients jeunes. Une des explications proposées serait que le patient jeune aurait un « capital » de masse musculaire plus important que le sujet âgé et donc la dégradation musculaire serait moins rapide [36].

Une étude plus récente de Shelly et al publié en 2021, montrera des données tout à fait comparables mais à la différence des deux études précédentes, pour eux, les patients atteints d'IBM ont une diminution de leur espérance de vie. En effet, l'espérance de vie diminuerait significativement ( $p=0,03$ ) à 84,1 (95% CI 78-88,4) ans pour l'IBM contre 87,5 (95% CI 85,2-89) ans dans la population générale du Minnesota. L'étude montrera aussi que la dysphagie et le sexe féminin sont des facteurs indépendants du risque de décès [26]. Ces observations seront toutes confirmées par l'étude conduite par Lindgren datant de 2022 [27]. Ils prouveront

aussi que les femmes sont plus fréquemment et plus précocement atteintes de dysphagie ce qui pourrait expliquer pourquoi leur risque de décès est supérieur [27].

Enfin, certaines études auraient montré que les patients positifs pour l'anticorps anti-cN-1A auraient des atteintes plus sévères ainsi qu'une espérance de vie réduite par rapport aux autres malades. Il manque cependant à l'heure actuelle suffisamment de données pour affirmer ces résultats [27,43].

## **I.2.6. Diagnostics différentiels**

Nous avons déjà abordé, partiellement, tout au long de cette introduction la question du diagnostic différentiel se posant avec d'autres pathologies.

Le premier groupe de pathologies qui pose la question du diagnostic différentiel est celui des myosites. Et parmi celles-ci, c'est la polymyosite (PM) qui pose le plus de problèmes de diagnostics (Cf I.1.2). La PM est un diagnostic d'exclusion (que l'on porte après avoir éliminé les autres myosites) avec peu de spécificité et qui n'a pas d'auto-anticorps associé. *C'est d'ailleurs en raison de cette difficulté diagnostique que notre article s'attache à comparer l'IBM à cette pathologie.*

Pour citer quelques autres entités différentielles, on peut évoquer la SLA qui peut ressembler à une IBM à un stade débutant avec une confusion possible aussi d'un point de vue électromyographique (I.2.3.2.3). Généralement, la clinique de la SLA (fasciculations, atteinte pyramidale...) ainsi que l'analyse histologique, permettent d'écarter ce diagnostic [57].

On peut parler aussi de l'hIBM (myopathie à inclusions héréditaire) qui peut être confondante en raison tout d'abord de son nom, mais aussi d'assez nombreuses caractéristiques histologiques similaires. Mais cette pathologie est héréditaire contrairement à l'IBM, elle présente des altérations génétiques particulières du gène GNE. De plus, cliniquement elle est très différente de l'IBM ; elle est d'apparition précoce (troisième décennie) avec une atteinte distale du membre inférieur (steppage) et une atteinte majoritairement proximale épargnant le muscle quadriceps. Actuellement, afin d'éviter toute confusion avec l'IBM (sporadique), on utilise le nom de myopathie GNE (Glucosamine (UDP-N-acetyl)-2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase myopathie) [79].

Il y a d'autres pathologies héréditaires parfois confondues avec l'IBM comme les pathologies liées aux mutations du gène VCP ou encore les myopathies myofibrillaires. Mais ces pathologies sont la plupart du temps identifiées grâce à la recherche de mutations génétiques spécifiques responsables de la pathologie [80].

Enfin, l'IBM est parfois confondue avec un processus normal de vieillissement. En effet, au stade précoce de la maladie et en raison de son évolution lente et insidieuse, les premiers signes cliniques comme une diminution de la force des quadriceps peuvent se voir chez un sujet vieillissant en dehors de toute pathologie sous-jacente. Cette confusion conduit la plupart du temps à un diagnostic tardif de l'IBM lorsque l'évolution clinique devient plus typique.

Cette liste est non exhaustive et il existe de très nombreuses autres pathologies différentielles [81] (Annexe 1 et Annexe 2).

### I.2.7. Association à d'autres pathologies

Il est rapporté dans la littérature l'association de l'IBM à de nombreuses autres pathologies. Elle est le plus souvent associée aux pathologies auto-immunes, dans 13 à 24% des cas. Pour certains auteurs cela renforce l'idée que l'IBM ait une origine auto-immune [21,82].

Le tableau ci-dessous résume les pathologies fréquemment associées à l'IBM :

Tableau 6 : Résumé des pathologies fréquemment associées à l'IBM [21,39,55,82,83]

Pathologies auto-immunes :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome de Sjögren +++</li><li>• Lupus</li><li>• Sclérodemie</li><li>• Polyarthrite rhumatoïde</li><li>• Myosite granulomateuse</li></ul>
Pathologies virales :
<ul style="list-style-type: none"><li>• VIH</li><li>• HTLV-1</li><li>• VHC</li></ul>
Hémopathies :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Leucémie à grands lymphocytes granuleux T</li><li>• Purpura thrombopénique immunologique</li><li>• Gammopathie monoclonale</li></ul>
Autres :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diabète type I</li><li>• Maladie cardio-vasculaire</li></ul>

### I.2.8. Prise en charge thérapeutique

L'IBM est une maladie complexe, chronique, sans protocole de soin standardisé, dont le traitement doit faire l'objet d'une prise en charge globale pluridisciplinaire. Le diagnostic et le suivi de l'IBM sont souvent effectués par des neurologues, des médecins internistes ou des rhumatologues. De très nombreux autres professionnels de santé sont mis à contribution pour une prise en charge la plus optimale.

#### I.2.8.1. Traitements non médicamenteux

La prise en charge standard actuellement recommandée dans la myosite à inclusions repose sur les traitements non médicamenteux qui représentent un spectre très large de prise en charge du malade [21,84]. *Nous évoquerons quelques exemples d'acteurs intervenant dans la prise en charge globale de l'IBM.*

Il y a le pendant rééducatif avec la kinésithérapie qui doit être débutée le plus précocement possible et poursuivie avec des exercices à réaliser à domicile. Les effets sont variables selon les études mais il n'a jamais été prouvé d'effet néfaste et à l'inverse il a même été observé quelques effets positifs [85].

La médecine physique et réadaptatrice associée à l'ergothérapie sont aussi fondamentales afin de réduire le niveau d'handicap du malade, de coordonner et proposer de nombreuses aides matérielles ou humaines pouvant faciliter la vie quotidienne du malade (fauteuil roulant, canne, adaptation du domicile...).

Le versant psychologique/psychiatrique est aussi très important avec la preuve que l'IBM a un fort impact sur la santé mentale des malades (anxiété, dépression...) [86].

Au cas par cas, en fonction des symptômes, on peut avoir une approche plus ciblée et agir sur un ou des symptômes précis. A titre d'exemple, on peut agir sur la dysphagie en collaboration avec un ORL par des techniques de myotomie cricopharyngée ou de dilatation pharyngo-oesophagienne qui ont montré un bénéfice chez les malades atteints d'IBM etc... [87].

### I.2.8.2. Traitements médicamenteux

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de traitement médicamenteux ayant fait ses preuves dans l'IBM.

#### I.2.8.2.1. Traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs luttant contre l'inflammation

- Les **corticoïdes** sont encore largement prescrits, même en dehors de toute preuve scientifique de leur efficacité voir même de la possibilité d'un effet néfaste au long cours. Cette hypothèse a été mise en évidence par Benveniste et Al qui ont observé une progression plus rapide des symptômes chez les patients sous corticoïdes [36]. Actuellement, leur prescription doit faire l'objet d'avis d'expert. On observe parfois une réponse transitoire sous corticoïdes. Il faut garder cependant à l'esprit que les corticoïdes font baisser le taux de CK et cela ne doit pas être interprété à tort comme une régression de la maladie [21].
- A l'instar des corticoïdes, de nombreux autres traitements immunosuppresseurs sont parfois utilisés comme les **immunoglobulines polyvalentes, le méthotrexate, l'azathioprine...** Aucun d'entre eux n'a fait preuve d'un bénéfice. Leur prescription doit elle aussi faire l'objet d'une expertise [84].

#### I.2.8.2.2. Traitements ciblant les voies non inflammatoires (quelques exemples) :

- **Oxandrolone** qui est un androgène de synthèse, utilisé dans l'idée de stimuler la trophie du muscle tel un stéroïde anabolisant. Les effets restent cependant mineurs [88].
- **Follistatine** qui est un inhibiteur de la myostatine. La myostatine est un facteur de croissance appartenant à la famille du TGF bêta, inhibant la croissance du muscle. Ainsi, cette levée d'inhibition permet d'augmenter la croissance musculaire. Ce type de traitement injecté directement en intramusculaire a notamment fait ses preuves dans la dystrophie de Becker. Il montrera quelques résultats prometteurs mais il n'y a pas eu d'évaluation sur le long terme et ces résultats nécessiteraient une étude par essai randomisé [89].
- **Bimagrumab** est un anticorps humain, monoclonal qui est lui aussi un inhibiteur de la myostatine. Il fut notamment étudié dans l'étude RESILENT de phase IIB comparant ce traitement à un placebo, conduite par Hanna et Al. Cette étude ne montera

malheureusement pas d'amélioration au test de marche de 6 minutes à 16 semaines ce qui était leur objectif principal [90].

- **La rapamycine (sirolimus)** qui est à la fois un immunosuppresseur mais qui agit aussi sur l'autophagie (en l'activant). En effet, elle inhibe la mTOR (mammalian target of rapamycin) qui est elle-même inhibitrice de l'autophagie. La double inhibition conduit donc à l'activation de l'autophagie. Ce traitement est prometteur avec actuellement un essai randomisé de phase 3 en cours qui devrait se terminer en février 2024. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04789070?recrs=ab&cond=Inclusion+Body+Myositis&draw=2&rank=4>)
- **ABC008** est un anticorps anti-récepteur-KLRG1 qui permettrait de faire une déplétion sélective des lymphocytes T hautement différenciés, qui comme nous l'avons vu jouent un rôle clé dans l'IBM. Cette molécule est, elle aussi, à l'étude dans un essai de phase 1. Elle doit se terminer en mai 2024. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659031?recrs=ab&cond=Inclusion+Body+Myositis&draw=2&rank=3>)

## II. Problématique et objectifs

---

### II.1. Problématique

Dans la forme typique de l'IBM en considérant l'éventail de symptômes cliniques assez caractéristiques, l'absence de myalgie et la présentation bien différente des autres myosites, certains auteurs considèrent que sur le seul argumentaire d'une clinique typique, on peut porter le diagnostic de myosite à inclusions sans autre examen complémentaire [32,63].

En revanche, des difficultés diagnostiques se rencontrent dès lors que la présentation clinique est atypique, incomplète ou précoce. Il existe en effet des présentations cliniques inhabituelles de l'IBM qui se présentent comme une dysphagie isolée, une atteinte axiale prédominante ou encore par des atteintes musculaires isolées des membres [54,91]. De plus, l'IBM a une progression lente et au stade précoce elle est parfois confondue avec un processus physiologique de vieillissement [81]. Au total, il existe un retard d'environ 6 à 7 ans entre le début des symptômes et le diagnostic d'IBM [30,92]. Ainsi, dans toutes ces situations plus complexes, des études complémentaires paracliniques et histologiques sont nécessaires pour diagnostiquer une IBM.

Cependant, l'utilisation des données paracliniques pour le diagnostic d'IBM n'est pas aisée. D'un point de vue biologique, comme nous l'avons vu, et contrairement aux autres myosites (en dehors de la polymyosite) il n'existe pas d'anticorps spécifiques de l'IBM. Le taux de CK souvent utile au diagnostic des myosites, peut faire défaut dans l'IBM et être dans les limites de la normale, et ce d'autant plus que l'IBM est évoluée. Pour les études iconographiques, il n'y a pas à l'heure actuelle de critères standardisés relatifs à l'utilisation de l'IRM musculaire pour le diagnostic d'IBM et la lecture des images reste sujette à une subjectivité fonction de l'interprétation de chaque radiologue [49]. L'apport de l'EMG est lui aussi parfois compliqué, certains tracés particuliers orientent vers une origine nerveuse avec des confusions diagnostiques possibles comme avec la SLA [57,58]. Enfin, la physiopathologie elle-même de l'IBM n'est toujours pas élucidée et il n'existe donc pas à ce jour de gold standard pour l'établissement du diagnostic d'IBM [66].

Au vu de ces problématiques, l'histologie apparaît donc comme l'un des outils potentiellement clés pour le diagnostic de la myosite à inclusions. Les critères histologiques présentés dans la dernière conférence consensus de l'ENMC de 2011 pour l'établissement d'une IBM certaine clinique et histologique reprennent l'intégralité des critères histologiques de la classification de 1995 Griggs. Or la conférence de l'ENMC discute elle-même de l'intérêt de ces critères histologiques et c'est d'ailleurs cela qui a justifié l'addition de données cliniques pour établir le diagnostic d'IBM certaine. De plus, au fil des années, ces critères ont été questionnés et ont fait preuve parfois de leur manque de sensibilité et spécificité [62,66,93,94].

C'est pourquoi nous portons notre intérêt sur l'étude histologique de l'IBM et nous considérons qu'il est important de continuer d'essayer d'améliorer ces critères diagnostiques histologiques. Leur analyse plus précise pourrait de plus améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'IBM. Enfin, l'histologie pourrait potentiellement être utile pour essayer de prédire l'évolution de l'IBM comme l'ont déjà suggéré certains auteurs [95].

## **II.2. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence de nouveaux critères histologiques (en plus de ceux rapportés dans les classifications internationales), morphologiques, histo-enzymologiques et immunohistochimiques associés à la probabilité d'être atteint d'une IBM certaine.

L'objectif secondaire est d'étudier et de comparer 6 techniques immunohistochimiques comprenant 3 marqueurs neurodégénératifs de 1<sup>er</sup> génération (alpha synucléine, bêta amyloïde et tau) et 3 marqueurs neurodégénératifs de 2<sup>ème</sup> génération (p62, LC3 et TDP43). Le but étant d'établir lequel de ces marqueurs est le plus performant comme aide diagnostique et quel type d'expression est la plus significative.

Enfin, dans nos objectifs figurent l'idée d'étudier d'un point de vue plus global l'IBM en décrivant les signes cliniques et paracliniques fréquemment observés dans l'IBM et dans une moindre mesure étudier leurs significativités diagnostiques.

### INTRODUCTION

La myosite à inclusions (IBM) est la myopathie acquise la plus fréquente du sujet âgé de plus de 50 ans [1]. Elle fait partie du groupe des myopathies inflammatoires auto-immunes qui sont un ensemble de pathologies (acquises) qui sont caractérisées par une atteinte inflammatoire du muscle strié squelettique [2,3]. L'IBM est une pathologie grave, invalidante, lentement progressive. Elle touche majoritairement les hommes avec une prévalence de l'ordre de 50 cas pour 1 million d'habitants et une incidence de 2,5 nouveaux cas/an [4–6]. L'âge moyen au début des symptômes est de 65 ans [1,5]. Elle se caractérise cliniquement par des faiblesses et une amyotrophie musculaire asymétrique, touchant préférentiellement les muscles quadriceps et les fléchisseurs profonds des doigts tout en épargnant les ceintures scapulaires et pelviennes [7]. Au bout d'une quinzaine d'années d'évolution, la plupart des patients sont sévèrement handicapés et contraints d'utiliser un fauteuil roulant [8,9]. La physiopathologie de l'IBM est complexe, toujours mal connue, avec une origine supposée à la fois auto-immune et dégénérative [10,11].

Le diagnostic se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (taux de CPK) paracliniques (IRM, EMG) et anatomopathologiques. C'est en 1995 que les premiers critères diagnostiques de Griggs ont permis de définir les caractéristiques histologiques nécessaires au diagnostic d'IBM : infiltrat inflammatoire endomysial ; vacuoles bordées ; présence de dépôts amyloïdes ou tubulo-filaments de 15-18 nm dans le sarcoplasme des fibres musculaires [12]. Le diagnostic d'IBM peut être retenu uniquement sur la présence de l'ensemble de ces critères histologiques. La dernière conférence consensus, qui fait référence actuellement pour le diagnostic d'IBM, correspond aux critères ENMC (European Neuromuscular Center) de 2011. Cette classification donne cette fois plus de poids à la présentation clinique en définissant trois groupes d'IBM ; les IBM certaines cliniques et histologiques, les IBM certaines cliniques et les IBM probables [13]. Elle a fait preuve d'une bonne spécificité mais manque de sensibilité notamment au stade précoce de la maladie ou lors de présentations cliniques atypiques [7]. De plus, les critères histologiques de Griggs, qui sont réutilisés dans la classification de l'ENMC 2011, montrent une bonne spécificité lorsqu'ils sont tous présents mais peuvent se retrouver isolément dans d'autres pathologies musculaires [14]. Ainsi, ces critères histologiques posent des difficultés de diagnostics différentiels notamment avec les polymyosites (PM).

Ces difficultés diagnostiques engendrent en moyenne un retard de 6 ans entre le début des symptômes et le diagnostic [15]. Affiner les critères diagnostiques permettrait de raccourcir ces délais, et pourrait participer à la compréhension de la physiopathologie de l'IBM et par

voie de conséquence à améliorer la prise en charge thérapeutique. En effet, il n'y a à ce jour aucun traitement médicamenteux ayant fait ses preuves dans l'IBM.

Notre étude a pour objectif de mettre en évidence d'autres caractéristiques histologiques (morphologiques et immunohistochimiques) pouvant contribuer au diagnostic de myosite à inclusions afin d'en faciliter le diagnostic.

## MATERIEL ET METHODES

### Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, analytique, réalisée au CHU de Limoges sur 70 malades ayant bénéficiés d'une biopsie musculaire au sein du laboratoire de neurologie du Centre de Référence des Neuropathies Périphériques Rares du CHU Dupuytren de Limoges entre début 2016 et fin 2021. Ont été inclus tous les patients pour lesquels le diagnostic histologique d'IBM ou de PM (sans autre spécificité) avait été retenu. Ont été exclus les patients avec une myopathie inflammatoire auto-immune définie telle que la dermatomyosite, la myosite de chevauchement, la myopathie nécrosante auto-immune. Au total, 35 patients inclus avaient une analyse histologique compatible avec le fait d'être atteint d'une IBM, selon un faisceau d'arguments incluant notamment un ou plusieurs signes histologiques forts comme un infiltrat inflammatoire endomysial, la présence de vacuoles bordées, l'accumulation de protéines anormales décelables ou encore d'altérations mitochondriales. 35 cas ont été inclus avec pour conclusion histologique un aspect en faveur d'une polymyosite. Un patient a été exclu étant perdu de vue après sa biopsie.

A partir de ces 69 patients (34 cas potentiels d'IBM et 35 cas potentiels de PM), nous avons constitué trois groupes selon trois classifications distinctes :

- Le 1<sup>er</sup> groupe correspondait à la **classification clinique (neurologues)**. Deux neurologues ayant une expertise sur les myosites, l'un Professeur de neurologie (L.M) et l'autre chef de clinique en neurologie (S.F) ont défini 11 patients qui présentaient **une IBM certaine cliniquement** après évaluation du dossier médical du patient et/ou des éléments cliniques recueillis lors du suivi au long cours du malade. Les 56 autres malades ont alors été définis comme des cas contrôles (deux patients supplémentaires ont été exclus par manque de données).
- Le 2<sup>e</sup> groupe correspondait à la **classification histologique (Griggs)** permettant de définir des **IBM certaines histologiques** en appliquant aux 69 patients de notre étude les critères histologiques de 1995 de Griggs (cités plus haut dans l'introduction). 32 patients présentaient l'intégralité des données histologiques requises pour être classés en IBM certaines, et 37 cas sont alors considérés contrôles.

- Le 3<sup>e</sup> groupe correspondait à la **classification clinique et histologique (ENMC 2011)**. 12 patients remplissaient les critères cliniques et histologiques définis par la dernière conférence consensus de l'ENMC datant de 2011 permettant de classer ces patients en IBM certaines cliniques et histologiques. Les critères cliniques sont les suivants : durée des symptômes >12 mois ; âge de début des symptômes > 45 ans ; faiblesse de l'extension du genou  $\geq$  à la faiblesse de la flexion de hanche **et/ou** faiblesse des fléchisseurs des doigts > à la faiblesse de l'abduction de l'épaule ; taux de créatine kinase <15 fois la normale. Les critères histologiques reprennent exactement les mêmes critères que ceux de Griggs de 1995. Les 57 autres patients qui ne remplissaient pas les critères ENMC ont été considérés cas contrôles.

## **Recueil des données cliniques et biologiques**

Un consentement libre et éclairé a été obtenu pour chaque patient au moment de la biopsie.

Pour les patients suivis au CHU de Limoges, l'ensemble des données cliniques et biologiques a été recueilli de façon rétrospective à l'aide du dossier médical informatisé et/ou papier. Pour les malades suivis, après leur biopsie musculaire, dans d'autres centres, le recueil a été réalisé de la même façon. Les informations pour ces patients ont été reçues, après accord au préalable du chef de service concerné, par courriel sur messagerie électronique sécurisée.

## **Biopsies musculaires**

La biopsie musculaire a été réalisée de façon chirurgicale par un médecin expérimenté dans des conditions strictes d'asepsie et sous anesthésie locale. Le site de biopsie a été choisi en fonction des données cliniques ou iconographies, lorsqu'elles étaient disponibles, afin d'augmenter la sensibilité du geste. Une incision de 1,5 à 2,5 cm a été réalisée afin de prélever un échantillon musculaire d'environ 1 cm de longueur par 0,5 cm de diamètre. Ce prélèvement musculaire a alors été divisé en 5 à 6 fragments.

Deux fragments, l'un orienté de façon longitudinale et l'autre de façon transverse, ont été congelés dans l'isopentane refroidie à l'azote liquide à - 160°C. Les prélèvements congelés ont été utilisés pour l'analyse morphologique (coloration standard HE), histo-enzymologique et immunohistochimique.

Deux autres fragments (longitudinal et transverse) ont été fixés au formol et inclus en paraffine. Ils ont servi à l'analyse du tissu conjonctif et à la réalisation de techniques d'immunohistochimie.

Un fragment a été fixé dans le glutaraldéhyde puis inclus dans la résine d'Epon servant si besoin à l'étude en microscopie électronique. Enfin, un fragment a pu être congelé directement

dans l'azote pour des techniques complémentaires biochimiques ou génétiques. Ces deux derniers conditionnements n'ont pas été utilisés au cours de cette étude.

## **Lecture des lames en microscopie**

Pour notre étude, chaque cas de biopsie a été étudié au microscope optique par une double lecture entre un pathologiste expérimenté (M.D) en pathologie neuro-musculaire et un pathologiste junior (M.R). Chaque lecteur a effectué sa propre interprétation histologique à l'aveugle des données cliniques et paracliniques puis une comparaison des résultats des deux lecteurs a été effectuée. En cas de discordance, le cas a été rediscuté afin d'obtenir un consensus entre les deux lecteurs.

## **Analyse morphologique**

Les lames qui ont été étudiées pour l'analyse morphologique provenaient de fragments congelés et de fragments inclus en paraffine. Plusieurs niveaux de coupes ont été obtenus puis colorés par l'hématéine éosine (HE) et un niveau a été coloré par le trichrome de Gomori. De plus les techniques d'histoenzymologie suivantes ont été réalisées pour l'ensemble des cas : ATPases (pH : 9,4 ; 4,63 et 4,35) ; NADH (nicotinamide adénine dinucléotide déshydrogénase – tétrazolium réductase), COX/SHD (cytochrome-Oxydase /succinate déhydrogénase).

Les lames ont été analysées en fonction de la variabilité de la taille des fibres musculaires (FM), de la présence d'atrophie pseudo neurogène, d'une involution adipeuse ou d'un excès de tissu conjonctif du tissu musculaire et de l'évaluation du pourcentage de tissu musculaire normal résiduel. De façon plus fine, il a été étudié la présence d'altérations des fibres musculaires (anguleuses, segmentées, vacuolisées, nécrosées, régénératives), de myophagocytose, de la propension des fibres à la centralisation nucléaire et à l'atrophie extrême avec des amas nucléaires (sacs de billes). Nous avons recherché dans les fibres musculaires des inclusions cytoplasmiques (HE et trichrome de Gomori), la présence de vacuoles bordées et d'altérations mitochondriales avec les fibres rouges déchiquetées (HE et trichrome de Gomori). L'infiltrat inflammatoire a été étudié en fonction de sa disposition endomysiale, périnysiale, périvasculaire puis quantifié. Les études histo-enzymologiques ont permis d'analyser la présence d'altérations de type neurogène comme le regroupement (ATPase, NADH) et/ou d'altérations mitochondriales (réseau NADH, COX/SDH). Tous ces aspects ont été évalués de façon qualitative en présent (1) ou absent (0) ou quantitative en pourcentage et/ou en valeur absolue.

## Techniques immunohistochimiques

Des techniques d'immunohistochimie ont été utilisées sur les coupes congelées et en paraffine à l'aide des anticorps suivants : anti-CD3 (lymphocyte T), anti-CD4 (lymphocyte T helper), anti-CD8 (lymphocyte T cytotoxique), anti-CD20 (lymphocyte B), anti-CD68 (macrophage), anti-HLA (marqueur de l'inflammation) et anti-utrophine (marqueur de régénération).

Le comptage des lymphocytes T (CD3+, CD4+, CD8+), des lymphocytes B (CD20+) et des macrophages (CD68+) a été réalisé de façon semi quantitative en comptant (au X200) sur les zones les plus inflammatoires, le nombre d'éléments inflammatoires. Un score de 0 était attribué s'il y avait moins de 4 cellules isolées ou se disposant en ligne, un score de 1 s'il y avait plus de 4 cellules isolées ou se disposant en ligne, un score de 2 s'il y avait la présence de 2 à 5 clusters, et un score de 3 si on comptait 6 clusters ou plus. Un cluster était défini comme le regroupement de plus de 10 cellules. Nous avons étudié l'expression du HLA de façon qualitative (diffuse) et quantitative avec un marquage sarcolemmique ou sarcoplasmique : nul 0 (absence marquage), faible + (marquage à peine perceptible), intermédiaire ++ (marquage visible mais léger), fort +++ (marquage fortement visible). L'utrophine était analysée de façon qualitative avec la présence de fibres marquées (1) ou son absence (0).

De plus, pour notre étude, nous avons utilisé des marqueurs de dégénération de première génération : anti alpha synucléine, anti bêta amyloïde et anti Tau, ainsi que des marqueurs de dégénération de seconde génération anti P62, anti TDP43, anti TDP43 phosphorylé, anti LC3.

Pour l'ensemble de ces immunohistochimies nous avons étudié la façon dont cet anticorps se dépose sur la fibre musculaire : dans son noyau ; le long du sarcolemme ; sur les vacuoles bordées ; dans le sarcoplasme, en forme de petit point (punctiforme), en gros grain épais (granulaire), de façon diffuse peu visible (diffus faible) ou de façon diffuse bien visible (diffus fort). Tous ces types de marquage ont été évalués de façon qualitative en présent (1) ou absent (0).

Le détail des clones utilisés et leurs dilutions sont disponibles en annexe (*Tableau 1*).

## Analyse statistique

L'analyse descriptive des variables qualitatives présentait la fréquence de chaque modalité. Celle des variables quantitatives présentait l'effectif, le nombre de données manquantes, la médiane et l'intervalle inter-quartile. Les variables qualitatives ont été comparées, selon leur distribution, à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique adéquat. Pour chaque test bilatéral réalisé, une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme statistiquement significative. Des analyses selon le

type d'évaluation, classification clinique (neurologues), classification histologique (Griggs) et classification clinique et histologique (ENMC) ont été réalisées sur ce même principe.

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SAS Entreprise Guide® (SAS Institute, version 8.3, North Carolina, USA).

## RESULTATS

### Patients et classifications

**L'évaluation du statut IBM par les neurologues** a classé 11 patients en IBM certaines. Parmi ces patients, 7/11 cas (63 %) des IBM cliniques certaines étaient aussi classés en IBM certaines cliniques et histologiques (ENMC). Parmi les quatre patients classés en IBM certaines cliniques qui n'avaient pas été aussi classés en IBM certaines cliniques et histologiques : deux patients avaient des symptômes depuis moins d'un an avec une progression de la maladie modérée (de l'ordre du mois) et un patient n'avait pas d'atteinte des quadriceps ni des fléchisseurs profonds des doigts. Le dernier patient n'avait pas de vacuole bordée d'un point de vue histologique. 10/11 patients (90,9 %) avec une IBM certaine clinique répondaient aux critères pour être classés en IBM certaines histologiques (Griggs).

**La classification clinique et histologique de l'ENMC** a défini 12 cas certains atteints d'IBM. 5 patients de cette classification n'avaient pas été classés en IBM certaines cliniques (neurologues). Au sein de ces patients : un avait une atrophie scapulaire et de la dysphagie ; un avait un déficit des muscles de la face et la tête tombante ; un patient avait un début précoce de la maladie (55 ans) avec une neuropathie et un déficit des quadriceps « isolé » ; un patient avait un déficit des quadriceps « isolé », et enfin un dernier manquait de données cliniques. 100% des cas (12/12) répondaient aussi aux critères de la classification de Griggs pour être classés en IBM certaines histologiques.

**Le groupe de la classification histologique (Griggs)** avait le plus grand effectif en termes d'IBM certaines avec 32 cas.

Le tableau comparant les résultats obtenus pour les différentes classifications est disponible en annexe (*Tableau 2*).

### Résultats cliniques

Afin d'étudier les caractéristiques cliniques et la réponse aux traitements des patients atteints d'IBM, nous avons recueilli l'ensemble des données présentes dans le tableau ci-après (*Tableau 3*).

Concernant la classification histologique (Griggs), les données significatives pour les cas d'IBM certaines histologiques par rapport au groupe contrôle étaient : un âge plus tardif au début des symptômes, une progression de la maladie lente (années), la présence de symptômes de dysphagie, une atteinte asymétrique avec des déficits au niveau des quadriceps, des fléchisseurs profonds des doigts et des muscles des membres inférieurs en distalité, des difficultés à monter les escaliers ou à se relever d'une chaise (signe du tabouret). A contrario, dans le groupe contrôle, il y avait de façon significative des troubles respiratoires (dyspnée), la marche était le plus souvent préservée et les symptômes de la maladie progressaient plus rapidement que dans l'IBM, de l'ordre du mois (progression modérée).

Concernant la classification clinique et histologique (ENMC), les résultats significatifs concernant les critères cliniques étaient similaires à ceux obtenus pour la classification histologique, avec comme donnée supplémentaire l'atrophie des muscles quadriceps et des fléchisseurs profonds des doigts présente chez les IBM certaines. D'un point de vue thérapeutique et de façon significative pour les IBM certaines cliniques et histologiques (ENMC), on observait 33,3% de réponses contre 80,4% dans le groupe contrôle et 50% d'aggravation contre 12,8% dans le groupe patients contrôles.

Les données cliniques n'ont pas été étudiées dans le groupe IBM certaines cliniques (neurologues) car elles ont été utilisées pour classer les malades.

Tableau 3 : Description et comparaison des caractéristiques cliniques selon les classifications histologiques (Griggs) et cliniques et histologiques (ENMC)

	Classification histologique <i>Griggs</i>		Classification clinique et histologique <i>ENMC</i>	
	Cas certains‡ N = 32	Contrôles N = 37	Cas certains§ N = 12	Contrôles N = 57
<b>Sexe, Femme</b>	12 (37,5)	18 (48,6)	1 (8,3)	<b>29 (50,9)</b>
<b>Âge de début des symptômes, en années, médiane [Q1 – Q3]</b>	<b>70 [60 - 74]*</b>	56 [48 - 70]	<b>70 [62 - 74]*</b>	58 [50 - 71]
<b>Progression des symptômes</b>				
Rapide, de l'ordre de la semaine	2 (6,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	4 (7,1)
Modérée, de l'ordre du mois	7 (22,6)	<b>18 (48,6)*</b>	0 (0,0)	<b>25 (44,6)*</b>
Lente, de l'ordre de l'année	<b>22 (71,0)*</b>	17 (45,9)	<b>12 (100,0)*</b>	27 (48,2)
<b>Perte de poids, Oui</b>	9 (31,0)	10 (27,0)	2 (16,7)	17 (31,5)
<b>Dysphagie, Oui</b>	<b>14 (46,7)*</b>	7 (18,9)	5 (41,7)	16 (29,1)
<b>Myalgie, Oui</b>	10 (33,3)	20 (54,1)	3 (25,0)	27 (49,1)
<b>Crampe ou fasciculation, Oui</b>	3 (10,0)	8 (22,2)	2 (16,7)	9 (16,7)
<b>Atteinte musculaire asymétrique, Oui</b>	<b>16 (51,6)*</b>	6 (16,2)	<b>7 (58,3)*</b>	15 (26,8)
<b>Atrophie musculaire, Oui</b>				
Ceinture scapulaire	3 (10,0)	8 (21,6)	2 (16,7)	9 (16,4)
Quadriceps	12 (38,7)	8 (21,6)	<b>8 (66,7)*</b>	12 (21,4)
Fléchisseurs profonds des doigts	4 (13,3)	2 (5,4)	<b>4 (33,3)*</b>	2 (3,6)
Muscles distaux des membres inférieurs	5 (16,7)	3 (8,1)	3 (25,0)	5 (9,1)
<b>Déficit moteur, Oui</b>				
Ceinture scapulaire	5 (16,7)	13 (35,1)	1 (8,3)	17 (30,9)
Quadriceps	<b>19 (63,3)*</b>	13 (35,1)	<b>12 (100,0)*</b>	20 (36,4)
Fléchisseurs profonds des doigts	<b>8 (26,7)*</b>	2 (5,4)	<b>6 (50,0)*</b>	4 (7,3)
Muscles distaux des membres inférieurs	<b>13 (43,3)*</b>	5 (13,9)	<b>7 (58,3)*</b>	11 (20,4)
Ceinture pelvienne	7 (23,3)	17 (45,9)	1 (8,3)	<b>23 (41,8)*</b>
Muscles de la face	2 (6,7)	1 (2,7)	1 (8,3)	2 (3,6)
<b>Atteinte de la musculature axiale, Oui</b>				
Tête tombante	1 (3,3)	1 (2,7)	1 (8,3)	1 (1,8)
Camptocormie	1 (3,3)	4 (10,8)	0 (0,0)	5 (9,1)
<b>Dyspnée, Oui</b>	1 (3,3)	<b>10 (27,8)*</b>	0 (0,0)	11 (20,4)
<b>Déplacement, Oui</b>				
Difficultés à se relever d'une chaise	<b>20 (66,7)*</b>	14 (37,8)	<b>11 (91,7)*</b>	23 (41,8)
Difficultés à la montée des escaliers	<b>16 (53,3)*</b>	11 (29,7)	<b>9 (75,0)*</b>	18 (32,7)
Troubles de la marche sur le plat	12 (38,7)	9 (24,3)	<b>7 (58,3)*</b>	14 (25,0)
Marche sans aide	19 (63,3)	<b>32 (86,5)*</b>	8 (66,7)	43 (78,2)
Marche avec une canne	5 (16,7)	2 (5,4)	3 (25,0)	4 (7,3)
Marche avec deux cannes ou un rollator	2 (6,7)	1 (2,7)	1 (8,3)	2 (3,6)
Utilisation d'un fauteuil roulant	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (1,8)
<b>Traitement, Oui</b>				
Immunosuppresseurs avant biopsie	4 (12,9)	7 (18,9)	1 (8,3)	10 (17,9)
Immunoglobulines polyvalentes	9 (32,1)	9 (27,3)	5 (45,5)	13 (26,0)
Corticothérapie	18 (64,3)	28 (82,4)	7 (63,6)	39 (76,5)
Immunosuppresseurs	14 (50,0)	20 (58,8)	6 (54,5)	28 (54,9)
Réponse au traitement	16 (61,5)	28 (82,4)	3 (33,3)	<b>41 (80,4)*</b>
<b>Aggravation du tableau clinique, Oui</b>	6 (24,0)	5 (15,6)	<b>5 (50,0)*</b>	6 (12,8)

\* : Seuil de significativité :  $p$ -value < 0,05

‡ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères de Griggs 1995

§ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

## Résultats paracliniques

Les résultats en rapport avec les données paracliniques (biologiques, électromyographiques, iconographiques) étudiées pour les classifications histologiques (Griggs) et cliniques et histologiques (ENMC), sont décrites dans le tableau (*Tableau 4*) ci-après.

Concernant la classification histologique (Griggs), une atteinte des quadriceps était présente sur l'IRM chez les IBM certaines par rapport au groupe contrôle. Une positivité des anticorps anti-nucléaires était significativement plus fréquente dans le groupe contrôle par rapport aux IBM certaines. Enfin, de façon non significative, le taux médian de CPK était de 536 U/l pour les IBM certaines contre 285 pour les cas contrôles et la CRP médiane était de 2 mg/L pour les IBM certaines contre 5 pour les cas contrôles.

Concernant la classification clinique et histologique (ENMC), il n'y avait pas de résultat significatif car le dosage des CPK ne peut être analysé puisqu'il est utilisé dans cette classification pour déterminer les cas d'IBM certaines. De façon non significative, l'EMG rapportait un tracé myogène dans 9/12 cas soit 81,8% des IBM certaines.

Tableau 4 : Description et comparaison des données paracliniques selon les classifications histologiques (Griggs) et cliniques et histologiques (ENMC)

	Classification histologique <i>Griggs</i>		Classification clinique et histologique <i>ENMC</i>	
	Cas certains‡ N = 32	Contrôles N = 37	Cas certains§ N = 12	Contrôles N = 57
<b>Taux de CPK, en valeur absolue, médiane [Q1 – Q3]</b>	536 [100 - 1253]	285 [109 - 910]	589 [422 - 652]	300 [100 - 1048]
<b>CPK, Oui</b>				
Normale	9 (30,0)	14 (38,9)	0 (0,0)	<b>23 (41,8)*</b>
De 2 à 5 fois la normale	14 (46,7)	13 (36,1)	<b>10 (90,9)*</b>	17 (30,9)
De 5 à 10 fois la normale	3 (10,0)	4 (11,1)	1 (9,1)	6 (10,9)
Supérieure à 10 fois la normale	4 (13,8)	5 (13,9)	0 (0,0)	9 (16,7)
<b>Présence d'anticorps, Oui</b>				
Anti-nucléaire	8 (38,1)	<b>21 (65,6)*</b>	1 (16,7)	28 (59,6)
Anti-SSA	3 (13,0)	4 (11,1)	1 (14,3)	6 (11,5)
Anti-SSB	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	2 (4,3)
Anti-FR	1 (11,1)	3 (20,0)	0 (0,0)	4 (19,0)
<b>Sérologie anti-VIH positive, Oui</b>	1 (6,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	2 (6,2)
<b>CRP, en valeur absolue, médiane [Q1 – Q3]</b>	2 [2 - 9]	5 [2 - 16]	2 [1 - 3]	4 [2 - 16]
<b>EMG, Oui</b>				
Myogène	17 (63,0)	23 (65,7)	9 (81,8)	31 (60,8)
Neurogène	5 (18,5)	5 (14,3)	2 (18,2)	8 (15,7)
Mixte	2 (7,4)	2 (5,7)	2 (18,2)	2 (3,9)
<b>Atteinte nerveuse associée sur l'ENMG, Oui</b>	8 (29,6)	6 (17,1)	2 (18,2)	12 (23,5)
<b>Atteinte IRM, Oui</b>				
Ceinture scapulaire	0 (0,0)	1 (4,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Muscles quadriceps	<b>6 (60,0)*</b>	4 (16,7)	1 (50,0)	9 (28,1)
Muscles distaux des membres inférieurs	4 (40,0)	5 (20,8)	1 (50,0)	8 (25,0)
<b>Dot myosite, Oui</b>	3 (12,5)	7 (20,6)	2 (20,0)	8 (16,7)

\* : Seuil de significativité : *p-value* < 0,05

‡ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères de Griggs 1995

§ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

CPK, créatine phosphokinase ; CRP, protéine C réactive

EMG, électromyogramme ; ENMG, électroneuromyogramme ; IRM, imagerie par résonance magnétique

## Morphologie

Ces résultats concernaient la classification clinique (neurologues) et la classification clinique et histologique (ENMC). On retrouvait pour ces deux classifications cinq variables significativement présentes dans les IBM certaines par rapport à leurs groupes contrôles respectifs: la présence d'un infiltrat inflammatoire en couronne ; une involution fibreuse du tissu musculaire ; le nombre médian plus élevé de fibres musculaires comportant des vacuoles bordées (médiane de 11/2mm<sup>2</sup> contre 1/2mm<sup>2</sup>); un pourcentage médian plus faible de tissu musculaire résiduel normal (médiane de 40% contre 70%) et le nombre médian plus élevé de « fibres bleues » sur l'histo-enzymologie COX/SDH (médiane de 7 contre 0). Les chiffres médians correspondaient à ceux retrouvés pour la classification clinique et histologique (ENMC). L'ensemble des autres résultats morphologiques en fonction des deux classifications est présenté dans les tableaux (*Tableau 5, Tableau 6*) ci-après.

Dans la classification clinique (neurologues), les cas d'IBM certaines montraient une différence significative par rapport aux cas contrôles pour : une valeur médiane de 22% d'infiltrat inflammatoire contre 5% dans le groupe contrôle ; l'involution adipeuse du tissu musculaire ; la présence d'inclusions éosinophiles (trichrome de Gomori) et la présence de vacuoles bordées.

Uniquement dans la classification clinique et histologique (ENMC), les variables significativement présentes chez les cas d'IBM certaines étaient : la présence d'inclusions éosinophiles visibles sur l'HE, la mise en évidence de fibres rouges déchiquetées (en HE ou au trichrome de Gomori) et la présence d'altérations mitochondriales décelables sur la NADH. La présence d'un infiltrat inflammatoire périnysial était significative uniquement chez les cas contrôles.

Tableau 5 : Description et comparaison des caractéristiques morphologiques selon les classifications cliniques (neurologues) et cliniques et histologiques (ENMC)

	Classification clinique		Classification clinique et histologique ENMC	
	Cas certains†	Contrôles	Cas certains§	Contrôles
	N = 11	N = 56	N = 12	N = 57
<b>Inégalité du calibre des fibres musculaires, Oui</b>	11 (100,0)	55 (98,2)	12 (100,0)	56 (98,2)
<b>Atrophie pseudo neurogène des fibres musculaires, Oui</b>	7 (70,0)	34 (60,7)	9 (81,8)	34 (59,6)
<b>Involution adipeuse du tissu musculaire, Oui</b>	<b>8 (72,7)*</b>	17 (30,4)	6 (50,0)	20 (35,1)
<b>Involution du tissu musculaire avec excès de tissu conjonctif, Oui</b>	<b>8 (72,7)*</b>	14 (25,0)	<b>8 (66,7)*</b>	16 (28,1)
<b>Pourcentage de muscle normal résiduel, %, médiane [Q1 – Q3]</b>	20 [8 - 65]	<b>70 [50 - 80]*</b>	40 [10 - 70]	<b>70 [50 - 80]*</b>
<b>Fibre musculaire, Oui</b>				
Anguleuse	6 (54,5)	39 (69,6)	9 (75,0)	38 (66,7)
Segmentée	1 (9,1)	13 (23,2)	2 (16,7)	12 (21,1)
Vacuolisée	7 (63,6)	20 (35,7)	7 (58,3)	21 (36,8)
Nécrosée	7 (63,6)	43 (76,8)	8 (66,7)	43 (75,4)
Régénérative	8 (72,7)	38 (67,9)	9 (75,0)	39 (68,4)
<b>Myophagocytose, Oui</b>	7 (63,6)	42 (75,0)	8 (66,7)	42 (73,7)
<b>Centralisation nucléaire, Oui</b>	11 (100,0)	53 (94,6)	12 (100,0)	54 (94,7)
<b>Présence de sacs nucléaires, Oui</b>	5 (45,5)	16 (28,6)	2 (16,7)	19 (33,3)
<b>Inclusion cytoplasmique (HE), Oui</b>	8 (72,7)	22 (39,3)	<b>9 (75,0)*</b>	22 (38,6)
<b>Inclusion cytoplasmique (Trichrome de Gomori), Oui</b>	<b>6 (54,5)*</b>	7 (12,7)	5 (41,7)	9 (16,1)
<b>Fibre rouge déchiquetée (HE), Oui</b>	5 (45,5)	15 (26,8)	<b>7 (58,3)*</b>	14 (24,6)
<b>Fibre rouge déchiquetée (Trichrome de Gomori), Oui</b>	5 (45,5)	11 (20,0)	<b>6 (50,0)*</b>	11 (19,6)
<b>Présence de vacuoles bordées, Oui</b>	<b>10 (90,9)*</b>	31 (55,4)	12 (100,0)	31 (54,4)
<b>Nombre de vacuoles bordées, en valeur absolue, médiane [Q1 – Q3]</b>	<b>10 [4 - 19]*</b>	1 [0 - 2]	<b>11 [7 - 18]*</b>	1 [0 - 2]
<b>Infiltrat inflammatoire avec tunnelisation, Oui</b>	7 (63,6)	21 (37,5)	8 (66,7)	21 (36,8)
<b>Infiltrat inflammatoire avec disposition en couronne, Oui</b>	<b>10 (90,9)*</b>	24 (42,9)	<b>11 (91,7)*</b>	24 (42,1)
<b>Inflammation, Oui</b>				
Périvasculaire	5 (45,5)	32 (57,1)	5 (41,7)	33 (57,9)
Endomysiale	11 (100,0)	50 (89,3)	12 (100,0)	51 (89,5)
Périmysiale	1 (9,1)	19 (33,9)	0 (0,0)	<b>20 (35,1)*</b>
<b>Pourcentage de l'inflammation, % [Q1 – Q3]</b>	<b>22 [4 - 38]*</b>	5 [1 - 19]	5 [4 - 25]	5 [2 - 20]

\* : Seuil de significativité : *p-value* < 0,05

† : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir de l'évaluation clinique du statut IBM

§ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

HE, hématoxyline éosine ; ATPase, adénosine tri-phosphatase ; NADH, nicotinamide adénine dinucléotide réduit ; COX, cytochrome C oxydase ; SDH, Succinate déshydrogénase

Tableau 6 (suite) : Description et comparaison des caractéristiques morphologiques selon les classifications cliniques (neurologues) et cliniques et histologiques (ENMC)

	Classification clinique		Classification clinique et histologique ENMC	
	Cas certains† N = 11	Contrôles N = 56	Cas certains§ N = 12	Contrôles N = 57
<b>Regroupement des fibres musculaires sur l'ATPase</b>				
Non	7 (70,0)	38 (69,1)	6 (54,5)	40 (72,7)
Oui	2 (20,0)	9 (16,4)	4 (36,4)	7 (12,7)
Tendance	1 (10,0)	8 (14,5)	1 (9,1)	8 (14,5)
<b>Regroupement des fibres musculaires sur la NADH</b>				
Non	7 (70,0)	39 (70,9)	8 (66,7)	40 (72,7)
Oui	2 (20,0)	7 (12,7)	2 (16,7)	7 (12,7)
Tendance	1 (10,0)	9 (16,4)	2 (16,7)	8 (14,5)
<b>Anomalie mitochondriale sur la NADH, Oui</b>	3 (30,0)	8 (14,3)	<b>5 (41,7)*</b>	7 (12,5)
<b>Anomalie du réseau sur la NADH, Oui</b>	2 (20,0)	19 (33,9)	4 (33,3)	19 (33,9)
<b>Nombre de fibres COX négatives sur la COX/SDH, en valeur absolue, médiane [Q1 – Q3]</b>	<b>2 [1 - 8]*</b>	0 [0 - 2]	<b>7 [2 - 12]*</b>	0 [0 - 2]

\* : Seuil de significativité : *p-value* < 0,05

† : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir de l'évaluation clinique du statut IBM

§ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

HE, hématoxyline éosine ; ATPase, adénosine tri-phosphatase ; NADH, nicotinamide adénine dinucléotide réduit ; COX, cytochrome C oxydase ; SDH, Succinate déshydrogénase.

## **Caractérisation de l'infiltrat inflammatoire en immunohistochimie**

Les tableaux qui décrivent et comparent les résultats relatifs aux données immunohistochimiques pour le typage de l'infiltrat inflammatoire sont disponibles en annexe (*Tableau 7, Tableau 8*).

Nous avons étudié ces données dans les trois classifications car elles ne concernaient aucun de leur critère pour le diagnostic d'IBM. La prédominance d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire T de type cytotoxique CD8+ était significativement observée chez les IBM certaines pour les trois classifications.

Dans les deux classifications cliniques (neurologues) et cliniques et histologiques (ENMC), la positivité de l'HLA 1 avec une intensité 3+ était significativement plus fréquente pour les cas d'IBM certaines par rapport aux groupes contrôles respectifs et concernait plus de 90% des cas dans les deux classifications. L'expression du HLA 1 avait tendance à être diffuse dans plus de 90% des cas d'IBM certaines (non significatif). Enfin, les cas contrôles avaient un infiltrat inflammatoire à prédominance macrophagique de manière significative par rapport aux IBM certaines.

## **Résultats immunohistochimiques (marqueurs dégénératifs de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> générations)**

La comparaison des différents types de marquage pour les marqueurs dégénératifs de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>e</sup> générations concernant les IBM certaines cliniques, les IBM certaines histologiques et les IBM certaines cliniques et histologiques par rapport à leurs groupes contrôles est résumée dans le tableau (*Tableau 9*) ci-après.

Concernant les trois classifications : la détection des vacuoles bordées par les anticorps anti P62, anti LC3, anti TDP43 phosphorylé et anti TDP43, était significativement plus fréquente pour les IBM certaines, par rapport à leurs contrôles. En prenant en compte les 3 classifications, la sensibilité moyenne pour la détection des vacuoles bordées était de 78,7% pour P62, 77,7% pour LC3, 62% pour TDP43 phosphorylé et 66% pour TD43. La spécificité moyenne pour la détection des vacuoles bordées était de 85,2% pour P62, 80,1% pour LC3, 88,8% pour TDP43 phosphorylé et de 84% pour TDP43.

D'autres types de marquage en dehors des vacuoles bordées ont montré une significativité dans au moins deux classifications :

- Un marquage punctiforme par la P62 avec une sensibilité moyenne de 63 % et une spécificité moyenne de 73%

- Un marquage granulaire par la P62 avec une sensibilité moyenne de 55% et une spécificité moyenne de 90%
- Un marquage granulaire par le TDP43 avec une sensibilité moyenne de 36,4 % et une spécificité moyenne de 94,1%

En dehors d'un marquage diffus fort sarcoplasmique (classification ENMC) et d'un marquage sarcolemmique (classification histologique) dans les IBM certaines par rapport aux contrôles concernant l'alpha-synucléine, il n'y avait aucun marquage significativement différent entre les IBM certaines et les contrôles avec les anticorps de première génération (alpha-synucléine, bêta-amyloïde et tau).

Tableau 9 : Description et comparaison des techniques immunohistochimiques des marqueurs neurodégénératifs de 1ère et 2e générations

Type de marquage	Classification	Anticorps utilisés						
		P62	LC3	TDP43P	TDP43	Alpha synucléine	Beta amyloïde	Tau
Vacuoles bordées	IBM C	SE : 72,7% , SP : 76,8%	SE: 72,7% , SP : 73,8 %	SE : 63,6% , SP : 83,9%	SE : 63,6%, SP : 78,6%			
	IBM H	SE : 71,9% , SP : 100%	SE : 68,8% , SP : 91,1%	SE : 56,2% , SP : 100%	SE : 59,4% , SP : 94,6%			
	IBM HC	SE : 91,7% , SP : 78,9%	SE : 91,7% , SP : 75,4%	SE : 66,7% , SP : 82,5%	SE : 75,0% , SP : 78,9%			
Nucléaire	IBM C	-	-					
	IBM H	-	-					
	IBM HC	-	-					
Punctiforme	IBM C							
	IBM H	SE : 59,4% , SP : 78,4%			SE : 12,5% , SP : 100%			
	IBM HC	SE : 66,7% , SP : 66,7%						
Granulaire	IBM C	SE : 63,6% , SP : 85,7%			SE : 36,4% , SP : 91,1%			
	IBM H	SE : 46,9% , SP : 94,4%			SE : 31,2% , SP : 100%			
	IBM HC				SE : 41,7% , SP : 91,2%			
Diffus faible	IBM C							
	IBM H							
	IBM HC							
Diffus fort	IBM C							
	IBM H							
	IBM HC					SE : 25% , SP : 96,5%		
Sarcolemmique	IBM C							
	IBM H					SE : 78,1% , SP : 54,1%		
	IBM HC							

IBM C : IBM Clinique ; IBM H : IBM histologique ; IBM HC : IBLM clinique et histologique ; SE : Sensibilité ; SP : Spécificité

## DISCUSSION

Dans notre étude, pour les mêmes 69 patients initiaux, 11 patients ont été classés en IBM certaines cliniques par deux neurologues ayant une expertise sur les myopathies, 12 ont été classés en IBM certaines cliniques et histologiques en appliquant les critères ENMC 2011 et 32 classés en IBM certaines histologiques selon les critères de Griggs de 1995.

A l'heure actuelle, la classification de l'ENMC de 2011 a fait preuve de la meilleure sensibilité et spécificité afin d'établir le diagnostic d'IBM certaine [13,16–18]. Si l'on s'intéresse aux critères histologiques utilisés dans cette classification, ils sont identiques à ceux historiquement proposés en 1995 par Griggs. Or d'assez nombreuses études ont démontré que les critères histologiques de Griggs manquent à la fois de sensibilité et de spécificité [14,16–19]. Dans notre étude nous avons mis en évidence un cas d'IBM certaine clinique qui ne présentait pas de vacuole bordée. Ce patient s'est donc retrouvé exclu des IBM certaines histologiques (griggs) et cliniques et histologiques (ENMC) ce qui suggère un manque de spécificité. De plus, le groupe de la classification histologique (Griggs) avait le plus grand effectif en termes d'IBM certaines avec 32 cas (contre 12 IBM cliniques et histologiques et 11 IBM cliniques) ce qui suggère une moins bonne spécificité.

Par ailleurs, nous avons montré que 91 % des patients classés en IBM certaines cliniques (neurologues) présentaient l'ensemble des critères histologiques de Griggs. Ce résultat suggère donc qu'en cas de clinique typique, l'étude histologique (à l'aide des critères de Griggs) n'apporte que peu voire pas d'élément diagnostique supplémentaire [7,16]. A l'inverse, seulement 7 cas sur les 12 IBM certaines cliniques et histologiques étaient aussi reconnus comme des IBM certaines cliniques. Les 5 autres patients (IBM certaines cliniques et histologiques) présentaient une clinique plus atypique ou incomplète (atrophie scapulaire, dysphagie, déficit des muscles de la face, tête tombante, déficit des quadriceps « isolé »). Pour ces patients atypiques cliniquement, c'est l'apport de l'histologie qui permet finalement de les classer en IBM certaines. De plus, au début de l'évolution de la maladie, certains malades ne présentent pas l'ensemble des critères cliniques typiques de l'IBM et pourraient présenter déjà des critères histologiques forts [16,18]. Cela renforce donc l'idée de continuer à réaliser une biopsie musculaire afin de porter le diagnostic de myosite à inclusions et d'affiner les critères histologiques actuellement utilisés.

Au total, ces observations suggèrent qu'en cas de classification uniquement clinique, la spécificité serait élevée notamment pour les formes typiques d'IBM avec une probabilité faible d'être atteint d'une autre pathologie. Cependant une telle classification manquerait un peu de sensibilité avec un risque de « manquer » des cas d'IBM lors de présentations atypiques ou incomplètes. Une classification histologique pure avec les critères actuels semble manquer à

la fois de sensibilité (cas d'IBM sans vacuole bordée) mais aussi de spécificité (dans notre étude 32 IBM certaines histologiques). Une approche combinée clinique et histologique (comme effectuée dans l'ENMC 2011) semble donc la plus intéressante en termes de sensibilité et de spécificité. Il pourrait être intéressant cependant de ne pas être trop restrictif dans l'application de ces critères et peut-être de donner un score à chacun des critères (cliniques ou histologiques) afin d'établir une probabilité d'être atteint d'une myosite à inclusions en se basant sur la somme de ces critères composites cliniques et histologiques. Ce type de classification est d'ailleurs déjà utilisé notamment pour l'étude des myopathies inflammatoires (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathy 2017) [20].

D'un point de vue clinique, nous avons montré dans notre étude que l'âge de début des symptômes était significativement plus tardif pour les IBM certaines que les cas contrôles avec un âge médian autour de 70 ans. De plus, nous avons observé qu'une progression lente, sur plusieurs années de maladie, est évocatrice d'une IBM certaine. Ces données sont comparables à celles de la littérature [1,5]. De même, on retrouvait de manière significative chez les IBM certaines, une présentation asymétrique, avec une diminution de la force musculaire au niveau des muscles quadriceps, des fléchisseurs profonds des doigts et des muscles des membres inférieurs en distalité comme décrits dans la littérature [21,22]. Ces atteintes musculaires entraînaient, à un stade plus avancé, une atrophie musculaire, comme nous l'avons montré dans notre étude (atrophie des quadriceps et des fléchisseurs profonds des doigts), portant sur les mêmes groupes musculaires que ceux initialement atteints. Cette observation a déjà été décrite et il a été observé une stabilité des atteintes musculaires typiques de l'IBM même après une longue période d'évolution [20,21]. Les patients atteints d'IBM dans notre étude présentaient de façon significative des troubles de la marche, des difficultés à monter les escaliers ou à se relever d'une chaise (signe du tabouret) qui sont des symptômes communément décrits [7,22].

Enfin, conformément à ce qui est rapporté par la communauté scientifique, on a observé dans notre analyse de façon significative dans le groupe des IBM certaines cliniques et histologiques (ENMC), une mauvaise réponse thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs (corticoïdes, méthotrexate, azathioprine...) ainsi qu'une aggravation de la symptomatologie de l'IBM dans le temps [9,23].

Concernant les résultats paracliniques, nous avons mis en évidence que l'observation par l'IRM musculaire d'une atteinte des quadriceps est en faveur d'un diagnostic d'IBM certaine. Cette prédilection d'atteinte du muscle quadriceps se superpose aux données cliniques et a

été décrite dans d'autres études iconographiques [24,25]. Cependant, ce résultat reste peu fiable en raison d'un nombre importants de données manquantes pour cette variable. L'importance du nombre de données manquantes peut s'expliquer notamment par un biais d'informations lors du recueil ou par la non-réalisation de cet examen en routine en raison de la disponibilité et de l'accessibilité.

De façon notable mais non significative dans notre étude, les patients atteints d'IBM certaines histologiques (selon Griggs) avaient un taux de CK autour de 2 à 3 fois la normale avec une médiane de 536 UI/L ce qui est concordant avec les résultats d'autres études [8,26]. Enfin, l'EMG apparaissait dans notre étude comme un bon outil de dépistage de l'IBM (sans preuve significative) avec un tracé myogène présent dans 81,8% des cas d'IBM certaines cliniques et histologiques ce qui suggère qu'en l'absence d'un tel tracé EMG le diagnostic d'IBM est alors peu probable.

Dans l'analyse anatomopathologique que nous avons menée, nous avons cherché à déterminer quelles caractéristiques histologiques supplémentaires à celles utilisées dans l'ENMC, appuient le diagnostic d'IBM certaine. Nous avons montré que l'involution fibreuse du tissu musculaire et la présence d'inflammation endomysiale en couronne sont des critères histologiques liés de façon significative à la probabilité d'avoir une IBM certaine dans les deux classifications cliniques (neurologues) et cliniques et histologiques (ENMC). Nous avons aussi mis en évidence l'importance de quantifier, sur le niveau HE le plus représentatif :

- Le nombre de fibres musculaires contenant des vacuoles bordées (médiane de  $11/2\text{mm}^2$  contre  $1/2\text{mm}^2$ )
- Le pourcentage de tissu musculaire résiduel normal (médiane de 40% contre 70%).

Enfin, nous avons montré l'intérêt de compter sur l'histo-enzymologie COX/SDH le nombre de fibres négatives ou « fibres bleues » (médiane de 7 contre 0 pour les contrôles). Les médianes présentées sont celles obtenues dans la classification clinique et histologique (ENMC).

D'autres critères histologiques sont associés dans notre étude à la probabilité d'avoir une IBM certaine avec moins de poids statistique car ils ont montré une significativité dans seulement l'un des deux groupes étudiés. Ces critères sont la présence d'inclusions éosinophiles visibles sur l'HE, l'involution adipeuse du tissu musculaire, la mise en évidence de fibres rouges déchiquetées et la présence d'altérations mitochondriales décelables sur la NADH. La présence d'un infiltrat inflammatoire de topographie pérимыsiale est quant à elle un élément en défaveur du diagnostic de myosite à inclusions certaines.

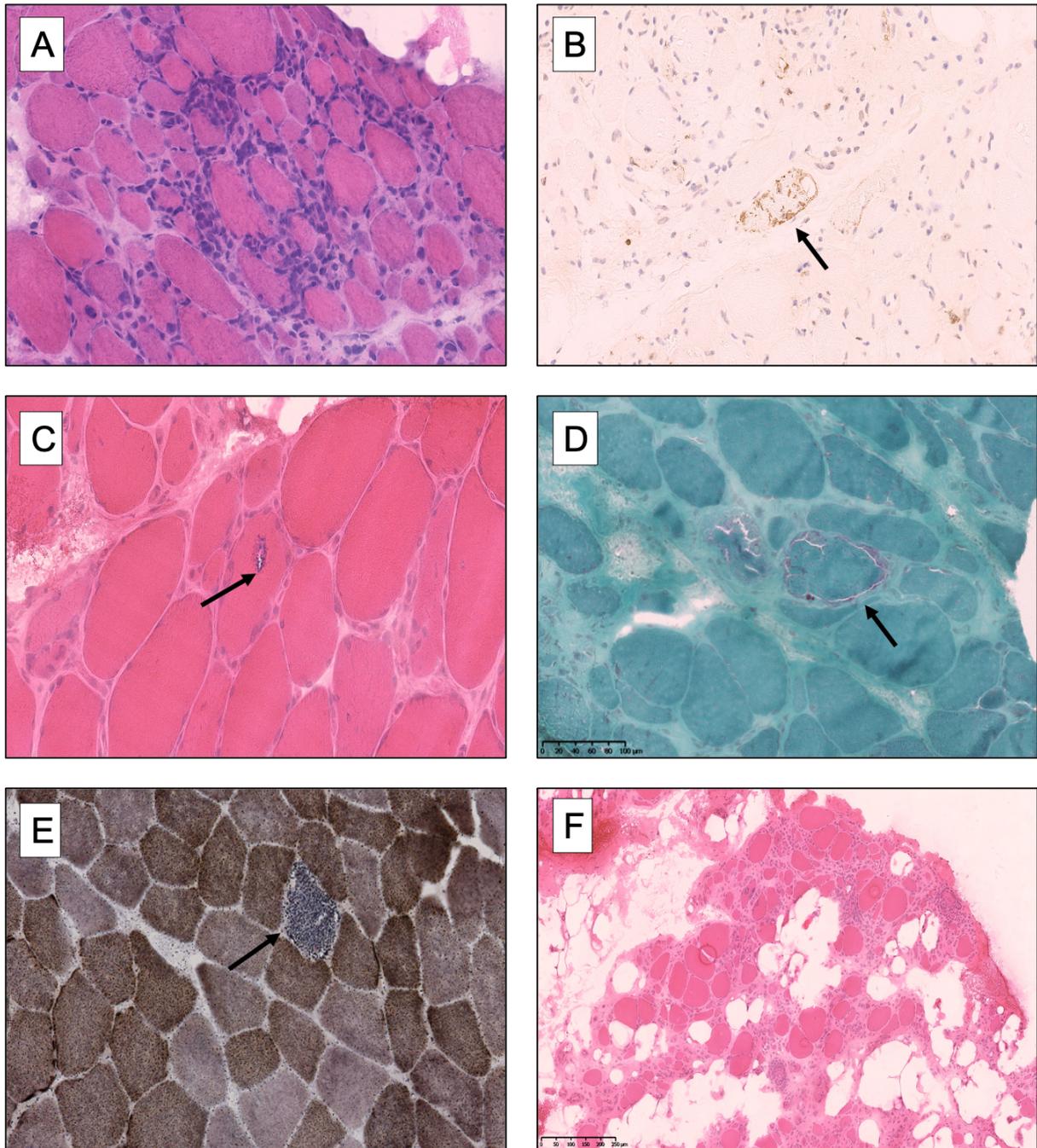


Figure 1 : Aspect anatomopathologique caractéristique de la myosite à inclusions

A : inflammation endomysiale, B : marquage d'inclusions protéiques anormales dans le sarcoplasme d'une fibre musculaire à l'aide de l'anticorps anti TDP43, C : vacuole bordée au sein d'une fibre musculaire (flèche noire), D : fibre rouge déchiquetée (flèche noire) coloration par le trichrome de Gomori, E : fibre « bleue » COX/SDH- (flèche noire), F : importante involution adipeuse et fibreuse (cas d'IBM évoluée)

De plus, au niveau de la caractérisation de l'infiltrat endomysial et de son étude à l'aide des techniques d'immunohistochimie, nous avons montré qu'il s'agissait d'un infiltrat inflammatoire majoritairement constitué de lymphocytes T cytotoxiques CD8+. La présence d'un tel pattern inflammatoire dans notre étude avait fait preuve de son intérêt afin d'identifier une IBM certaine

de façon significative. Nous avons montré à contrario que dans les groupes contrôles, l'infiltrat est majoritairement macrophagique de façon significative.

Enfin, nous avons montré que plus de 90% des cas d'IBM présentent une expression de l'anticorps anti HLA intense (3+) et diffuse avec le critère intensité 3+ qui a fait preuve de son utilité diagnostique pour le classement en IBM certaine.

Ces signes histologiques et immunohistochimiques sont classiquement décrits et rapportés dans la myosite à inclusions sans avoir pour autant toujours fait preuve de leurs intérêts pour porter le diagnostic d'IBM certaine [1,21–23,27–29].

Quelques autres études proches de celle que nous avons réalisée ont essayé de dégager des critères histologiques forts permettant de différencier l'IBM des autres myosites et ont montré des résultats en partie similaire. L'étude de Brady et al [14] avait mis en évidence l'utilité diagnostique de P62, d'une expression forte de l'HLA, de la présence de fibres bleues sur l'histo-enzymologie COX/SDH ainsi que d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire T CD8+ prédominant. L'étude menée par Chahin et Engel [30] avait quant à elle démontré comme dans notre étude, l'importance de l'histo-enzymologie COX/SDH avec une fréquence plus élevée de fibres COX négatives dans l'IBM par rapport aux polymyosites. Ou encore l'étude de Dahlbom et al [31] qui avait démontré, elle aussi, que la grande majorité des cas d'IBM ont une expression forte et diffuse de l'HLA et la présence de fibres bleues sur la COX/SDH.

Pour terminer notre étude, nous avons étudié l'intérêt de l'utilisation des marqueurs immunohistochimiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> générations et comparé ces techniques entre elles. Nous avons montré que la présence de vacuoles bordées est bien détectée et marquée de façon positive par les anticorps anti P62, LC3, TDP43 ou TDP43 phosphorylés et que c'est un argument en faveur d'un diagnostic d'IBM certaine. Parmi ces 4 anticorps pour la détection des vacuoles bordées, c'est la P62 qui montrait les meilleurs résultats si l'on considère à la fois la sensibilité (SE) et la spécificité (SP) qui sont en moyenne de 78,7% et de 85,2% respectivement.

De plus, nous avons montré qu'en dehors du marquage des VB, l'évaluation du type de marquage est importante pour l'interprétation de ces techniques d'immunohistochimie (Figure 2). En effet, seulement un marquage sarcoplasmique punctiforme ou granulaire pour les anticorps anti P62 et/ou anti TDP43 ont montré un intérêt diagnostique (dans au moins deux classifications distinctes). Pour ces deux types de marquage, là encore, la P62 montre le meilleur compromis en termes de sensibilité et spécificité conformément aux données de l'étude de Brady et al [14] et de celle de Vittonatto et al [32]. L'utilisation de la P62 montrait pour le marquage de type punctiforme une sensibilité moyenne (sur les trois classifications)

de 63% avec une spécificité moyenne de 73% et pour le marquage de type granulaire une sensibilité moyenne de 55 % avec une spécificité moyenne de 90 %.

Les marqueurs de 1<sup>ère</sup> génération n'ont montré que très peu ou pas de marquage significatif et nous semblent donc que peu contributifs pour l'identification d'une IBM certaine.

Au vu de ces résultats, nous préconisons donc d'utiliser en premier lieu l'anticorps anti P62 qui en cas de négativité remettra en question le diagnostic d'IBM et d'y associer l'anticorps anti TDP43 qui en cas de positivité (marquage granulaire) est très évocateur du diagnostic d'IBM (spécificité moyenne de 94,1%).

Quelques études ont elles aussi étudié ces marqueurs dégénératifs, notamment l'étude de Hiniker et al. qui compare l'utilisation des anticorps LC3, TDP43 et P62 pour le diagnostic différentiel entre une IBM et une PM [33]. Cette étude avait montré que la LC3 et la P62 étaient des marqueurs très proches pour leurs types de marquage (punctiforme et VB) avec un léger avantage pour le LC3 en termes de compromis pour la sensibilité et la spécificité. Nos résultats sont comparables pour ces deux anticorps sur le marquage des vacuoles bordées. En revanche, dans notre étude le LC3 n'a pas montré de significativité pour un marquage punctiforme. Cette différence pourrait s'expliquer par l'utilisation d'anticorps polyclonaux dans notre étude alors que dans la leur, ils utilisent un anticorps monoclonal ou simplement à des variations liées à l'échantillon. Conformément à nos résultats, ils ont montré l'intérêt du marquage granulaire par l'anticorps anti TDP43 et de sa forte spécificité.

Nous n'avons pas recherché de dépôts protéiques à l'aide de la coloration par la rouge Congo en lumière polarisée. Nous avons testé sur 5 cas d'IBM certaines indépendantes à notre étude cette pratique. Nous n'avons montré aucun résultat positif en utilisant cette technique qui est très difficile d'interprétation et chronophage (nécessité de se déplacer sur la lame tout en modifiant la visse micrométrique et en faisant varier le filtre polarisant). Ainsi, dans notre centre, cette technique a été remplacée en routine diagnostique par l'utilisation de la P62 ou de la TDP43 conformément aux données de l'ENMC 2011 et de la littérature [7,13]. Pour les besoins de notre étude, pour classer les patients dans la classification de Griggs et de l'ENMC, nous avons donc remplacé le critère histologique « présence de dépôts amyloïdes » par « un marquage positif par l'anticorps anti P62 » sans tenir compte d'un quelconque type de marquage préférentiel (en dehors du marquage diffus faible qui était exclu).

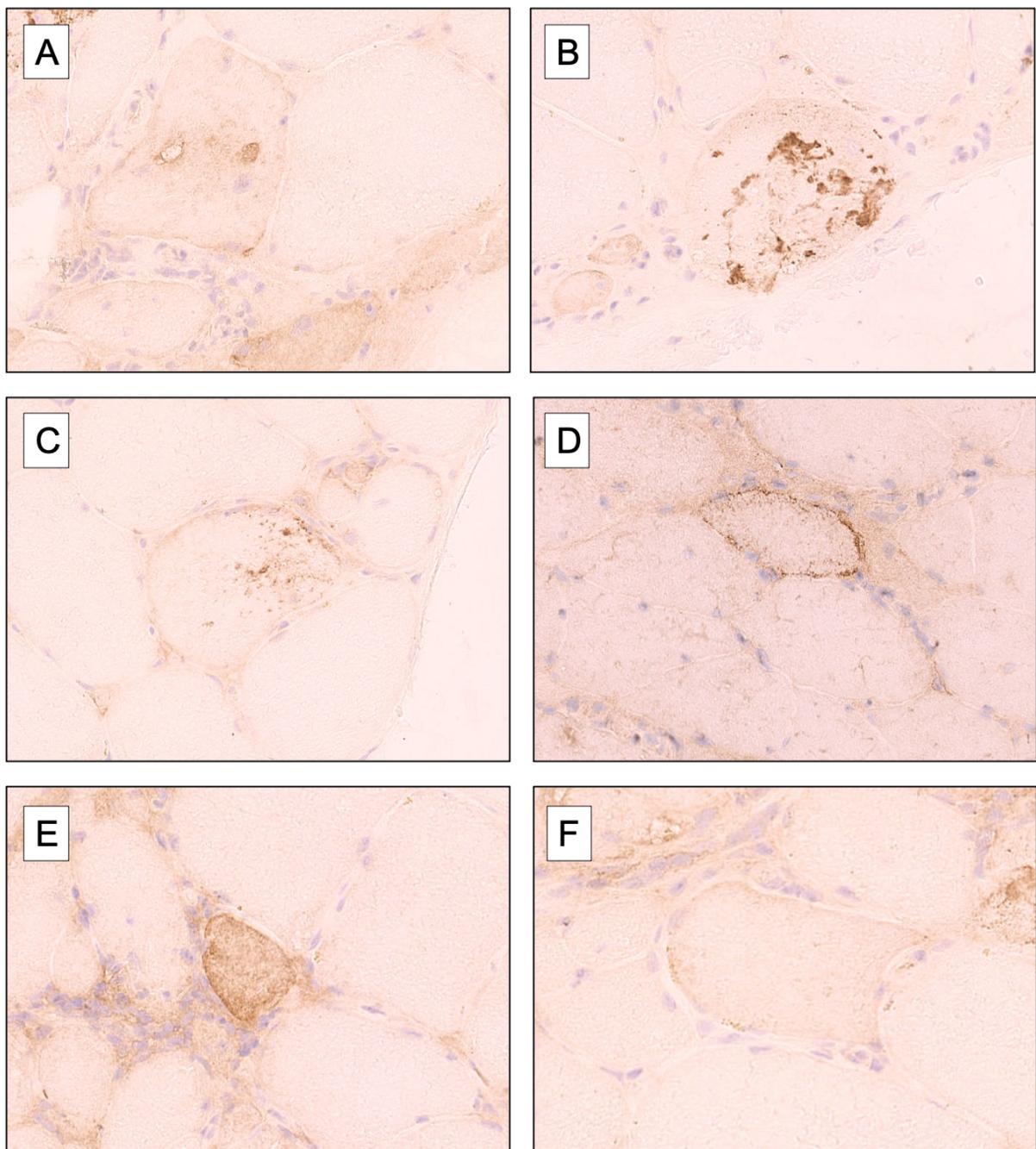


Figure 2 : Illustration des différents types de positivité de l'immunohistochimie anti P62

A : marquage d'une vacuole bordée, B : marquage granulaire, C : marquage punctiforme, D : marquage sarcolemmique, E : marquage sarcoplasmique diffus fort, F : marquage sarcoplasmique diffus faible

*Collection CHU Dupuytren Limoges*

## Forces et faiblesses

Les principales forces de notre étude sont le fait d'avoir étudié l'ensemble de nos critères (histologiques, cliniques et paracliniques) selon trois classifications différentes et en comparant au sein de ces classifications les cas d'IBM certaines à leurs groupes contrôles. Cette méthodologie est originale et à notre connaissance n'a jamais été employée dans des études antérieures. Cette approche se concentre sur les difficultés inhérentes aux diagnostics différentiels rencontrés en routine diagnostique. Cela a permis de pallier l'absence de véritable « gold standard ». Une approche quantitative et comparative nous a permis d'évaluer la significativité de nos variables par rapport à un groupe contrôle et d'étudier la sensibilité et spécificité de certaines d'entre elles. Nous avons étudié un grand nombre de données anatomopathologiques qu'elles soient morphologiques, histo-enzymologiques et immunohistochimiques afin d'étudier un spectre important de données potentiellement utiles au diagnostic d'IBM.

Les limitations les plus importantes de notre travail sont inhérentes au design même de l'étude qui est rétrospective et unicentrique ; le faible effectif de 35 cas potentiellement atteints d'IBM ; l'utilisation de la P62 lors de la construction de nos classifications histologiques (Griggs) et cliniques et histologiques (ENMC) et le nombre de données manquantes pour les données paracliniques ainsi que dans une moindre mesure pour les données cliniques.

## Conclusion

Au total, dans notre étude nous avons réussi à mettre en évidence des critères histologiques forts additionnels par rapport à ceux actuellement utilisés dans les classifications internationales. Nous avons démontré l'apport diagnostique de l'observation morphologique d'une involution fibreuse du tissu musculaire et de la présence d'un infiltrat inflammatoire en couronne. Nous avons aussi mis en évidence l'importance de quantifier le nombre de fibres musculaires contenant des vacuoles bordées, le pourcentage de tissu musculaire résiduel normal et le nombre de fibres bleues négatives sur l'histo-enzymologie COX/SDH. De plus, la présence d'un infiltrat inflammatoire majoritairement lymphocytaire T CD8+ est un argument en faveur du diagnostic d'IBM. Enfin, nous préconisons l'utilisation conjointe de la P62 qui est très sensible et de la TDP43 qui est plus spécifique. Il reste néanmoins nécessaire afin de garantir l'utilité de nos critères histologiques de les tester dans une nouvelle étude indépendante de la première et idéalement prospective. Malgré ces résultats histologiques prometteurs, il nous semble primordial de continuer à l'instar de la classification ENMC d'avoir une approche diagnostique pluridisciplinaire combinant les critères cliniques, paracliniques et histologiques. Dans les études ultérieures, il pourrait être intéressant avec le développement

grandissant de l'anatomopathologie numérique de réaliser ce type d'études à l'aide d'outils d'intelligence artificielle afin de trouver encore de nouveaux critères diagnostiques.

## REFERENCES DE L'ARTICLE

1. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2019;15(5):257-72.
2. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 1 déc 2018;75(12):1528.
3. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2018;14(5):269-78.
4. Shelly S, Mielke MM, Mandrekar J, Milone M, Ernste FC, Naddaf E, et al. Epidemiology and Natural History of Inclusion Body Myositis: A 40-Year Population-Based Study. *Neurology.* 25 mai 2021;96(21):e2653-61.
5. Lindgren U, Pullerits R, Lindberg C, Oldfors A. Epidemiology, Survival, and Clinical Characteristics of Inclusion Body Myositis. *Annals of Neurology.* août 2022;92(2):201-12.
6. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *JND.* 30 mai 2017;4(2):127-37.
7. Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med.* juill 2016;280(1):52-62.
8. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain.* 1 nov 2011;134(11):3176-84.
9. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJGM, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain.* nov 2011;134(11):3167-75.
10. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: A degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* avr 2015;1852(4):633-43.
11. Greenberg SA. Pathogenesis of inclusion body myositis. *Current Opinion in Rheumatology.* nov 2020;32(6):542-7.
12. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* nov 1995;38(5):705-13.
13. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* déc 2013;23(12):1044-55.
14. Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. *BMJ Open.* avr 2014;4(4):e004552.
15. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol.* avr 2015;22(4):672-e41.
16. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2013;84(11):1240-6.
17. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology.* 29 juill 2014;83(5):426-33.

18. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, et al. Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol.* oct 1996;40(4):581-6.
19. van der Meulen MFG, Hoogendijk JE, Jansen GH, Veldman H, Wokke JHJ. Absence of characteristic features in two patients with inclusion body myositis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 mars 1998;64(3):396-8.
20. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* déc 2017;69(12):2271-82.
21. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2017;29(6):632-8.
22. Balakrishnan A, Aggarwal R, Agarwal V, Gupta L. Inclusion body myositis in the rheumatology clinic. *Int J Rheum Dis.* août 2020;23(9):1126-35.
23. Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, Dimachkie MM. Update on Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep.* août 2018;20(8):52.
24. Day JA, Bajic N, Gentili S, Patel S, Limaye V. Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve.* nov 2019;60(5):549-57.
25. Alfano LN, (Focht) Garand KL, Malandraki GA, Salam S, Machado PM, Dimachkie MM. Measuring change in inclusion body myositis: clinical assessments versus imaging. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 25 févr 2022;40(2):404-13.
26. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion Body Myositis. *Neurologic Clinics.* août 2014;32(3):629-46.
27. De Paepe B. Sporadic Inclusion Body Myositis: An Acquired Mitochondrial Disease with Extras. *Biomolecules.* 7 janv 2019;9(1):E15.
28. Camargo LV de, Carvalho MS de, Shinjo SK, Oliveira ASB de, Zanoteli E. Clinical, Histological, and Immunohistochemical Findings in Inclusion Body Myositis. *BioMed Research International.* 2018;2018:1-15.
29. Haczkiwicz K, Sebastian A, Piotrowska A, Misterska-Skóra M, Hałoń A, Skoczyńska M, et al. Immunohistochemical and ultrastructural analysis of sporadic inclusion body myositis: a case series. *Rheumatol Int.* juill 2019;39(7):1291-301.
30. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology.* 5 févr 2008;70(6):418-24.
31. Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A. Inclusion body myositis: morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscular Disorders.* nov 2002;12(9):853-7.
32. Vittonatto E, Boschi S, Chiadò-Piat L, Ponzalino V, Bortolani S, Brusa C, et al. Differential diagnosis of vacuolar muscle biopsies: use of p62, LC3 and LAMP2 immunohistochemistry. :8.
33. Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, Margeta M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *acta neuropathol commun.* déc 2013;1(1):29.

## Annexe article :

Tableau 1 : Liste des différents anticorps utilisés dans notre étude

Nom de l'anticorps	Source	Type d'anticorps	Isotype	Clone	Dilution	Réactivité
CD3 (LT)	Roche	Monoclonal, rabique	IgG	2GV6	Pure	Congélation et paraffine
CD4 (LT helper)	Dako	Monoclonal, murin	IgG1, Kappa	4B12	1 : 800	Congélation et paraffine
CD8 (LT cytotoxique)	Dako	Monoclonal, murin	IgG1, Kappa	C8/144B	1 : 100	Congélation et paraffine
CD20 (LB)	Dako	Monoclonal, murin	IgG2a, Kappa	L26	1 : 1600	Congélation et paraffine
HLA	Dako	Monoclonal, murin	IgG2a, Kappa	W6/32	1 : 200	Congélation
Alpha synucléine	Bio SB	Monoclonal, murin	IgG2a, Kappa	BSB-114	1 : 50	Paraffine
Béta Amyloïde	Bio SB	Monoclonal, rabique	IgG	RBT-A4	1 : 200	Paraffine
Tau	Bio SB	Monoclonal, murin	IgG1, Kappa	BSB-115	1 : 250	Paraffine
P62	Santa cruz biotechnology	Monoclonal, murin	IgG1, Kappa	SQSTM1(D-3)	1 : 400	Congélation et paraffine
LC3B	Cell signaling	Polyclonal, rabique	-	Non applicable	1 : 400 1 : 500	Congélation Paraffine
TDP43	Proteintech	Polyclonal, rabique	IgG	Non applicable	1 : 8000	Congélation et paraffine
TDP43 phosphorylé	proteintech	Polyclonal, rabique	IgG	Non applicable	1 : 8000 1 : 5000	Congélation Paraffine

Tableau 2 : Comparaison des différentes classifications

	<b>Statut IBM clinique<sup>†</sup></b> N = 11	<b>Critères de Griggs<sup>‡</sup></b> N = 32	<b>Critères ENMC<sup>§</sup></b> N = 12
<b>Statut IBM clinique</b>			
Exclu	-	4 (12,9)	0 (0,0)
Possible	-	7 (22,6)	3 (25,0)
Probable	-	2 (6,5)	1 (8,3)
Certain	-	10 (32,3)	7 (58,3)
Contrôle	-	7 (22,6)	0 (0,0)
<b>Critères de Griggs</b>			
Certain	10 (90,9)	-	12 (100,0)
Probable	1 (9,1)	-	0 (0,0)
<b>Critères ENMC</b>			
Certain clinique et histologique	7 (63,6)	12 (38,7)	-
Certain clinique	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Probable	1 (9,1)	0 (0,0)	-

<sup>†</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir de l'évaluation clinique du statut IBM

<sup>‡</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères de Griggs 1995

<sup>§</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011 IBM, myosite à inclusions ; ENMC, European NeuroMuscular Center

Tableau 7 : Description et comparaison des techniques immunohistochimiques des marqueurs de l'inflammation

	Classification clinique		Classification histologique <i>Griggs</i>		Classification clinique et histologique <i>ENMC</i>	
	Cas certains <sup>†</sup> N = 11	Contrôles N = 56	Cas certains <sup>‡</sup> N = 32	Contrôles N = 37	Cas certains <sup>§</sup> N = 12	Contrôles N = 57
<b>Comptage des lymphocytes CD3+</b>						
< 4 isolés ou linéaires	0 (0,0)	7 (14,6)	0 (0,0)	<b>7 (22,6)*</b>	0 (0,0)	7 (14,0)
> 4 isolés ou linéaires	3 (27,3)	25 (52,1)	18 (60,0)	12 (38,7)	5 (45,5)	25 (50,0)
Entre 2 et 5 clusters	2 (18,2)	10 (20,8)	4 (13,3)	8 (25,8)	2 (18,2)	10 (20,0)
≥ 6 clusters	<b>6 (54,5)*</b>	6 (12,5)	8 (26,7)	4 (12,9)	4 (36,4)	8 (16,0)
<b>Comptage des lymphocytes CD20+</b>						
< 4 isolés ou linéaires	7 (70,0)	37 (71,2)	19 (65,5)	26 (74,3)	6 (60,0)	39 (72,2)
> 4 isolés ou linéaires	2 (20,0)	12 (23,1)	8 (27,6)	7 (20,0)	3 (30,0)	12 (22,2)
Entre 2 et 5 clusters	1 (10,0)	3 (5,8)	2 (6,9)	2 (5,7)	1 (10,0)	3 (5,6)
≥ 6 clusters	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Comptage des macrophages CD68+</b>						
< 4 isolés ou linéaires	0 (0,0)	7 (13,5)	0 (0,0)	<b>7 (20,0)*</b>	0 (0,0)	7 (12,7)
> 4 isolés ou linéaires	5 (45,5)	25 (48,1)	18 (60,0)	13 (37,1)	6 (60,0)	25 (45,5)
Entre 2 et 5 clusters	5 (45,5)	14 (26,9)	9 (30,0)	11 (31,4)	4 (40,0)	16 (29,1)
≥ 6 clusters	1 (9,1)	6 (11,5)	3 (10,0)	4 (11,4)	0 (0,0)	7 (12,7)
<b>Prédominance de lymphocytes T, lymphocytes B ou macrophages</b>						
Pas d'inflammation	0 (0,0)	5 (9,1)	0 (0,0)	5 (13,5)	0 (0,0)	5 (8,8)
Lymphocyte T	<b>11 (100,0)*</b>	22 (40,0)	<b>20 (64,5)*</b>	14 (37,8)	<b>11 (100,0)*</b>	23 (40,4)
Lymphocyte B	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Macrophage	0 (0,0)	<b>19 (34,5)*</b>	8 (25,8)	12 (32,4)	0 (0,0)	<b>20 (35,1)*</b>
Pas de prédominance	0 (0,0)	9 (16,4)	3 (9,7)	6 (16,2)	0 (0,0)	9 (15,8)

<sup>†</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir de l'évaluation clinique du statut IBM

<sup>‡</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères de Griggs 1995

<sup>§</sup> : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

|| : Cluster défini comme le regroupement de plus de 10 cellules

Tableau 8 : (Suite) Description et comparaison des techniques immunohistochimiques des marqueurs de l'inflammation

	Classification clinique		Classification histologique Griggs		Classification clinique et histologique ENMC	
	Cas certains† N = 11	Contrôles N = 56	Cas certains‡ N = 32	Contrôles N = 37	Cas certains§ N = 12	Contrôles N = 57
<b>Comptage des lymphocytes CD4+</b>						
< 4 isolés ou linéaires	2 (18,2)	13 (26,0)	5 (16,1)	10 (31,2)	2 (16,7)	13 (25,5)
> 4 isolés ou linéaires	2 (18,2)	24 (48,0)	16 (51,6)	12 (37,5)	5 (41,7)	23 (45,1)
Entre 2 et 5 clusters	<b>7 (63,6)*</b>	11 (22,0)	9 (29,0)	9 (28,1)	5 (41,7)	13 (25,5)
≥ 6 clusters	0 (0,0)	2 (4,0)	1 (3,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (3,9)
<b>Comptage des lymphocytes CD8+</b>						
< 4 isolés ou linéaires	0 (0,0)	10 (20,0)	1 (3,2)	<b>9 (28,1)*</b>	1 (8,3)	9 (17,6)
> 4 isolés ou linéaires	4 (36,4)	31 (62,0)	20 (64,5)	17 (53,1)	6 (50,0)	31 (60,8)
Entre 2 et 5 clusters	<b>6 (54,5)*</b>	5 (10,0)	7 (22,6)	4 (12,5)	4 (33,3)	7 (13,7)
≥ 6 clusters	1 (9,1)	4 (8,0)	3 (9,7)	2 (6,2)	1 (8,3)	4 (7,8)
<b>Prédominance de lymphocytes CD4+ ou CD8+</b>						
Pas de prédominance	4 (36,4)	30 (53,6)	12 (37,5)	22 (59,5)	4 (33,3)	30 (52,6)
CD4	0 (0,0)	12 (21,4)	2 (6,2)	<b>10 (27,0)*</b>	0 (0,0)	12 (21,1)
CD8	<b>7 (63,6)*</b>	14 (25,0)	<b>18 (56,2)*</b>	5 (13,5)	<b>8 (66,7)*</b>	15 (26,3)
<b>Intensité de l'expression de l'immunohistochimie anti-HLA</b>						
Faible (+)	0 (0,0)	10 (17,9)	4 (12,5)	7 (18,9)	1 (8,3)	10 (17,5)
Modérée (++)	1 (9,1)	15 (26,8)	5 (15,6)	11 (29,7)	0 (0,0)	16 (28,1)
Forte (+++)	<b>10 (90,9)*</b>	31 (55,4)	23 (71,9)	19 (51,4)	<b>11 (91,7)*</b>	31 (54,4)
<b>Expression diffuse du HLA, Oui</b>	11 (100,0)	51 (91,1)	30 (93,8)	33 (89,2)	11 (91,7)	52 (91,2)
<b>Fibre régénérative marquée par l'utrophine, Oui</b>	7 (70,0)	23 (67,6)	16 (69,6)	14 (60,9)	6 (60,0)	24 (66,7)

† : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir de l'évaluation clinique du statut IBM

‡ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères de Griggs 1995

§ : Sujets identifiés comme cas certains de myosites à inclusions à partir des critères ENMC 2011

|| : Cluster défini comme le regroupement de plus de 10 cellules

## Références bibliographiques (hors article)

---

1. Mills SE, éditeur. *Histology for pathologists*. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 1320 p.
2. institut de myologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/les-differents-types-de-muscles/#squelettique>
3. muscles-formes.jpg (Image JPEG, 595 × 842 pixels) [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.astrosurf.com/luxorion/Bio/muscles-formes.jpg>
4. © AFM 06/03 • Rédaction : S. Mekrami, T.N. Brignol. Le muscle squelettique. :8.
5. anatomie et cytologie pathologique cours ACP phase socle. [Internet]. Disponible sur: <https://sides.uness.fr/elearning/course/index.php?categoryid=5709>
6. Dubowitz V, Sewry CA, Oldfors A. *Muscle biopsy: a practical approach*. 4th ed. Oxford: Saunders; 2013. 572 p.
7. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue: An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology*. 1 nov 1963;13(11):919-919.
8. Meier-Ruge WA, Bruder E. Current Concepts of Enzyme Histochemistry in Modern Pathology. *Pathobiology*. 2008;75(4):233-43.
9. Frontera WR, Ochala J. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcif Tissue Int*. mars 2015;96(3):183-95.
10. Lindberg MR, Lamps LW. *Normal histology*. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 411 p. (Diagnostic Pathology).
11. Exeter D, Connell D. Skeletal Muscle: Functional Anatomy and Pathophysiology. *Semin Musculoskelet Radiol*. juin 2010;14(02):097-105.
12. Sarcomère. [Internet]. Disponible sur: [https://www.wikiwand.com/fr/Sarcomère#Media/Fichier:Sarcomere\\_FR.svg](https://www.wikiwand.com/fr/Sarcomère#Media/Fichier:Sarcomere_FR.svg)
13. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. mai 2018;14(5):269-78.
14. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. déc 2017;69(12):2271-82.
15. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 1 déc 2018;75(12):1528.
16. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *The American Journal of Medicine*. juin 1970;48(6):715-23.
17. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis: (First of Two Parts). *N Engl J Med*. 13 févr 1975;292(7):344-7.
18. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 30 avr 2015;372(18):1734-47.
19. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *The Lancet Neurology*. sept 2018;17(9):816-28.
20. Senécal J, Raynaud J, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis & Rheumatology*. mai 2017;69(5):878-84.
21. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev*

Rheumatol. mai 2019;15(5):257-72.

22. Khadilkar S, Dhamne M. What is new in idiopathic inflammatory myopathies: Mechanisms and therapies. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;0(0):0.
23. Chou S ming. Myxovirus-Like Structures in a Case of Human Chronic Polymyositis. *Science.* 15 déc 1967;158(3807):1453-5.
24. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: A distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology.* 1 janv 1978;28(1):8-8.
25. Greenberg SA. Pathogenesis of inclusion body myositis. *Current Opinion in Rheumatology.* nov 2020;32(6):542-7.
26. Shelly S, Mielke MM, Mandrekar J, Milone M, Ernste FC, Naddaf E, et al. Epidemiology and Natural History of Inclusion Body Myositis: A 40-Year Population-Based Study. *Neurology.* 25 mai 2021;96(21):e2653-61.
27. Lindgren U, Pullerits R, Lindberg C, Oldfors A. Epidemiology, Survival, and Clinical Characteristics of Inclusion Body Myositis. *Annals of Neurology.* août 2022;92(2):201-12.
28. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *JND.* 30 mai 2017;4(2):127-37.
29. Schmidt K, Schmidt J. Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment. *Curr Opin Rheumatol.* nov 2017;29(6):632-8.
30. Camargo LV de, Carvalho MS de, Shinjo SK, Oliveira ASB de, Zanoteli E. Clinical, Histological, and Immunohistochemical Findings in Inclusion Body Myositis. *BioMed Research International.* 2018;2018:1-15.
31. Ringel SP, Kenny CE, Neville HE, Giorno R, Carry MR. Spectrum of Inclusion Body Myositis. *Archives of Neurology.* 1 nov 1987;44(11):1154-7.
32. Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med.* juill 2016;280(1):52-62.
33. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* nov 1995;38(5):705-13.
34. Balakrishnan A, Aggarwal R, Agarwal V, Gupta L. Inclusion body myositis in the rheumatology clinic. *Int J Rheum Dis.* août 2020;23(9):1126-35.
35. Ko EH, Rubin AD. Dysphagia Due to Inclusion Body Myositis: Case Presentation and Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* sept 2014;123(9):605-8.
36. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain.* 1 nov 2011;134(11):3176-84.
37. Rodríguez Cruz PM, Needham M, Hollingsworth P, Mastaglia FL, Hillman DR. Sleep disordered breathing and subclinical impairment of respiratory function are common in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscular Disorders.* déc 2014;24(12):1036-41.
38. créatine-kinase et isoenzymes [Internet]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ICK.pdf>
39. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion Body Myositis. *Neurologic Clinics.* août 2014;32(3):629-46.
40. Kushlaf H. Update on the Diagnostic and Therapeutic Landscape of Sporadic Inclusion Body Myositis. *Curr Treat Options Neurol.* août 2021;23(8):27.
41. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa Muscle Protein in Inclusion Body Myositis. *Chiorini JA, éditeur. PLoS ONE.* 23 mai 2011;6(5):e20266.
42. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases: Circulating Autoantibodies Against Cytosolic 5'-NT1A. *Arthritis Care & Research.* janv

2016;68(1):66-71.

43. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis*. mai 2017;76(5):862-8.
44. Kuo GP, Carrino JA. Skeletal muscle imaging and inflammatory myopathies. *Current Opinion in Rheumatology*. nov 2007;19(6):530-5.
45. Ashton C, Paramalingam S, Stevenson B, Bruschi A, Needham M. Idiopathic inflammatory myopathies: a review. *Intern Med J*. juin 2021;51(6):845-52.
46. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy: Combining MRI and Muscle Biopsy in IIM. *Muscle Nerve*. févr 2015;51(2):253-8.
47. Day JA, Bajic N, Gentili S, Patel S, Limaye V. Radiographic patterns of muscle involvement in the idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. nov 2019;60(5):549-57.
48. Dion E, Cherin P, Payan C, Fournet JC, Papo T, Maisonobe T, et al. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Distinguishing Between Inclusion Body Myositis and Polymyositis. *The Journal of Rheumatology*.
49. Alfano LN, (Focht) Garand KL, Malandraki GA, Salam S, Machado PM, Dimachkie MM. Measuring change in inclusion body myositis: clinical assessments versus imaging. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 25 févr 2022;40(2):404-13.
50. Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CSP, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatology*. 1 juin 2011;50(6):1153-61.
51. radioanatomie de la cuisse [Internet]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch/radio-anatomie-cuisse.php>
52. Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis: Muscle MRI in IBM. *Muscle Nerve*. déc 2015;52(6):956-62.
53. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. INCLUSION BODY MYOSITIS: OBSERVATIONS IN 40 PATIENTS. *Brain*. 1989;112(3):727-47.
54. Naddaf E. Inclusion body myositis: Update on the diagnostic and therapeutic landscape. *Front Neurol*. 27 sept 2022;13:1020113.
55. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clinical Neurophysiology*. mars 2016;127(3):1764-73.
56. Noda S, Murakami A, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, et al. Clinical implication of denervation in sporadic inclusion body myositis. *Journal of the Neurological Sciences*. août 2022;439:120317.
57. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, Hays AP, Lovelace RE, Brannagan TH, et al. Inclusion Body Myositis Mimicking Motor Neuron Disease. *Arch Neurol*. 1 août 2001;58(8):1253.
58. Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stålberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. août 2012;46(2):181-6.
59. Fréret M, Drouot L, Obry A, Ahmed-Lacheheb S, Daully C, Adriouch S, et al. Overexpression of MHC Class I in Muscle of Lymphocyte-Deficient Mice Causes a Severe Myopathy with Induction of the Unfolded Protein Response. *The American Journal of Pathology*. sept 2013;183(3):893-904.
60. Rodríguez Cruz PM, Luo YB, Miller J, Junckerstorff RC, Mastaglia FL, Fabian V. An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies for the diagnosis of inflammatory myopathies. *Neuromuscular Disorders*. déc

2014;24(12):1025-35.

61. Fukuhara N, Kumamoto T, Tsubaki T. Rimmed vacuoles. *Acta Neuropathol.* 1980;51(3):229-35.
62. Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. *BMJ Open.* avr 2014;4(4):e004552.
63. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2013;84(11):1240-6.
64. Savarese M, Sarparanta J, Vihola A, Jonson PH, Johari M, Rusanen S, et al. Panorama of the distal myopathies.
65. Momma K, Noguchi S, Malicdan MCV, Hayashi YK, Minami N, Kamakura K, et al. Rimmed Vacuoles in Becker Muscular Dystrophy Have Similar Features with Inclusion Myopathies. *Ervasti JM, éditeur. PLoS ONE.* 14 déc 2012;7(12):e52002.
66. Rose MR. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* déc 2013;23(12):1044-55.
67. Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, Margeta M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *acta neuropathol commun.* déc 2013;1(1):29.
68. De Paepe B. Sporadic Inclusion Body Myositis: An Acquired Mitochondrial Disease with Extras. *Biomolecules.* 7 janv 2019;9(1):E15.
69. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology.* 5 févr 2008;70(6):418-24.
70. Oldfors A, Moslemi AR, Jonasson L, Ohlsson M, Kollberg G, Lindberg C. Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology.* 24 janv 2006;66(Issue 1, Supplement 1):S49-55.
71. Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A. Inclusion body myositis: morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscular Disorders.* nov 2002;12(9):853-7.
72. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: A degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* avr 2015;1852(4):633-43.
73. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis: Conformational multifactorial ageing-related degenerative muscle disease associated with proteasomal and lysosomal inhibition, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of amyloid- $\beta$ 42 oligomers and phosphorylated tau. *La Presse Médicale.* avr 2011;40(4):e219-35.
74. Keller CW, Schmidt J, Lünemann JD. Immune and myodegenerative pathomechanisms in inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol.* juin 2017;4(6):422-45.
75. Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW, Baecher-Allan C, Amato AA, Dorfman DM. Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *Brain.* 1 sept 2019;142(9):2590-604.
76. Olnes MJ, Kotliarov Y, Biancotto A, Cheung F, Chen J, Shi R, et al. Effects of Systemically Administered Hydrocortisone on the Human Immune. *Sci Rep.* 14 mars 2016;6(1):23002.
77. Oldfors A, Larsson NG, Lindberg C, Holme E. Mitochondrial DNA deletions in inclusion body myositis. *Brain.* 1993;116(2):325-36.
78. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJGM, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain.* nov 2011;134(11):3167-75.
79. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2015;86(4):385-92.
80. Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, Holton J, Sewry C, Hanna MG. Inclusion body myositis.

Neuromuscular Disorders. févr 2010;20(2):142-7.

81. Vivekanandam V, Bugiardini E, Merve A, Parton M, Morrow JM, Hanna MG, et al. Differential Diagnoses of Inclusion Body Myositis. *Neurologic Clinics*. août 2020;38(3):697-710.
82. Nelke C, Kleefeld F, Preusse C, Ruck T, Stenzel W. Inclusion body myositis and associated diseases: an argument for shared immune pathologies. *acta neuropathol commun*. déc 2022;10(1):84.
83. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. juill 2007;6(7):620-31.
84. Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, Dimachkie MM. Update on Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. août 2018;20(8):52.
85. Alexanderson H. Exercise in Inflammatory Myopathies, Including Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. juin 2012;14(3):244-51.
86. Senn KC, Gumbert L, Thiele S, Krause S, Walter MC, Nagels KH. The health-related quality of life, mental health and mental illnesses of patients with inclusion body myositis (IBM): results of a mixed methods systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2022;17(1):227.
87. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Kasperbauer JL, Basford JR. Dysphagia in Inclusion Body Myositis: Clinical Features, Management, and Clinical Outcome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. nov 2008;87(11):883-9.
88. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology*. 9 avr 2002;58(7):1081-7.
89. Mendell JR, Sahenk Z, Al-Zaidy S, Rodino-Klapac LR, Lowes LP, Alfano LN, et al. Follistatin Gene Therapy for Sporadic Inclusion Body Myositis Improves Functional Outcomes. *Molecular Therapy*. avr 2017;25(4):870-9.
90. Hanna MG, Badrising UA, Benveniste O, Lloyd TE, Needham M, Chinoy H, et al. Safety and efficacy of intravenous bimagrumab in inclusion body myositis (RESILIENT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet Neurology*. sept 2019;18(9):834-44.
91. Alamr M, Pinto MV, Naddaf E. Atypical presentations of inclusion body myositis: Clinical characteristics and LONG-TERM outcomes. *Muscle and Nerve*. déc 2022;66(6):686-93.
92. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol*. avr 2015;22(4):672-e41.
93. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, et al. Inclusion body myositis: Clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. oct 1996;40(4):581-6.
94. van der Meulen MFG, Hoogendijk JE, Jansen GH, Veldman H, Wokke JHJ. Absence of characteristic features in two patients with inclusion body myositis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 1998;64(3):396-8.
95. Pinto MV, Laughlin RS, Klein CJ, Mandrekar J, Naddaf E. Inclusion body myositis: correlation of clinical outcomes with histopathology, electromyography and laboratory findings. *Rheumatology*. 30 mai 2022;61(6):2504-11.

## Annexes

---

Annexe 1. Diagnostics différentiels de l'IBM .....	105
Annexe 2. Diagnostics différentiels de l'IBM (suite) .....	106

## Annexe 1. Diagnostics différentiels de l'IBM

### Diagnostics différentiels des pathologies neuromusculaires avec dysphagie :

Atteintes primitives du muscle

Myopathies inflammatoires idiopathiques :

- IBM
- Polymyosite
- Dermatomyosite
- IMNM

Dystrophies :

- Dystrophie musculaire oculopharyngée
- Dystrophie myotonique
- Dystrophie musculaire de Duchenne
- Dystrophie facio-scapulo-humérale

Atteintes de la jonction neuromusculaire

Myasthénie

Syndrome de Lambert-Eaton

Botulisme

Neuropathies

Syndrome de Guillain-Barré

Polyradiculopathie démyélinisante chronique inflammatoire

Infection (exemple : diphtérie)

Neuronopathies

Maladie de Kennedy

Maladie du motoneurone

Atrophie musculaire spinale

Tableau 7 : Diagnostics différentiels des pathologies neuromusculaires avec dysphagie  
D'après Vivekanandam et Al [81]

## Annexe 2. Diagnostics différentiels de l'IBM (suite)

Points clés des diagnostics différentiels pour les myopathies débutantes à l'âge adulte	
Myopathies	Caractéristiques
IBM	Faiblesse des fléchisseurs profonds des doigts et du quadriceps. Taux de CK modérément élevé
Dystrophie facio-scapulo-humérale	Atteinte asymétrique de la ceinture scapulaire respectant le muscle deltoïde. Décollement scapulaire. Taux de CK modérément élevé
Dystrophie musculaire de la ceinture pelvienne	Typiquement, atteinte proximale et élévation du taux de CK
Myopathie congénitale débutant tardivement	Maladie à « central core » Myopathies centronucléaires Myopathies à némaline
Myopathie myofibrillaire	Faiblesse proximale, taux de CK normal ou élevé. Atteinte cardiaque ou respiratoire.
Maladie de Pompe	Autosomique récessive Déficit en maltase acide Atteinte de la ceinture pelvienne Faiblesse du diaphragme
Dystrophie myotonique de type II	Myotonie clinique ou signes EMG
Maladie de McArdle	Autosomique récessive Ceinture scapulaire atteinte Crampe, fatigue musculaire, myoglobulinémie provoquée à l'effort Taux de CK très élevé > 1000 N
Maladie mitochondriale	Faiblesse proximale Fatigue Taux de CK normal ou moyennement augmenté Peut être accompagnée d'atteintes multisystémiques
Myopathie endocrinologique	Myopathie thyroïdienne Syndrome de Cushing Hyperparathyroïdisme

Tableau 8 : Points clés des diagnostics différentiels pour les myopathies débutantes à l'âge adulte

D'après Vivekanandam et Al[81]

## 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.

## **Myosite à inclusions : mise au point sur les critères diagnostiques clinico-pathologiques et apport de l'immunohistochimie**

---

**CONTEXTE :** L'établissement du diagnostic de myosite à inclusions certaine et sa distinction par rapport à d'autres myopathies, notamment la polymyosite, sont souvent difficiles. Les critères histologiques actuellement utilisés dans la classification internationale de l'ENMC de 2011 manquent de sensibilité et de spécificité.

**MATERIEL ET METHODES :** Il s'agit d'une étude rétrospective analytique. 35 patients potentiellement atteints de myosites à inclusions ont été comparés à 35 cas de polymyosites après avoir été classés de trois façons différentes, en appliquant des critères soit cliniques purs soit histologiques (Griggs 1995) soit combinés histologiques et cliniques (ENMC 2011).

**RESULTATS :** Les variables liées de façon significative à la probabilité d'être atteint d'une IBM certaine par rapport aux cas contrôles sont : l'involution fibreuse du tissu musculaire, un infiltrat inflammatoire majoritairement lymphocytaire T CD8+, avec disposition des lymphocytes en couronne, nombreuses fibres musculaires contenant des vacuoles bordées (11/2mm<sup>2</sup>), faible pourcentage de tissu musculaire résiduel normal (40%) et nombreuses fibres COX/SDH- (>7 fibres). L'anticorps anti P62 est un marqueur très sensible (78,7%) et l'anti corps anti TDP43 (94,1%) est plus spécifique.

**CONCLUSION :** L'intégration des données histologiques supplémentaires mises en évidence est susceptible de fournir une aide pour porter le diagnostic de myosite à inclusions certaine et de la différencier des autres myopathies.

---

Mots-clés : Myosite à inclusions, histologie, immunohistochimie

## **Inclusion body myositis : clinico-pathological features and value of immunochemistry**

---

**BACKGROUND :** Establishing diagnosis of definite inclusion body myositis and distinction from other idiopathic inflammatory myopathies, including polymyositis, is challenging. The histologic features currently used in the 2011 ENMC international classification lack a bit of sensitivity and specificity.

**MATERIAL AND METHODS :** This is a retrospective study including 35 patients with possible inclusion body myositis compared to 35 cases of polymyositis. Three different groups were established using either pure clinical features, pathological features (1995 Griggs criteria) or combined histological and clinical features (2011 ENMC criteria).

**RESULTS :** Few variables have shown significant results comparing definite IBM to control cases : loss of muscle fibers and replacement by connective tissue, a predominant T-Cell inflammatory infiltrate (CD8+), specific arrangement of T-cells surrounding myofibers, numerous muscle fibers containing rimmed vacuoles (11/2mm<sup>2</sup>), low percentage of normal residual muscle (40%), and numerous COX/SDH- fibers (>7 fibers). Value of immunochemistry with P62 showing more sensitivity (78.7%) and TDP43 more specificity (94.1%) compared to other degenerative biomarkers.

**CONCLUSION :** These additional pathological features described in our study could be helpful for establishing the diagnosis of definite inclusion body myositis and differentiate IBM from other myopathies.

---

Keywords : Inclusion body myositis, pathology, immunochemistry

