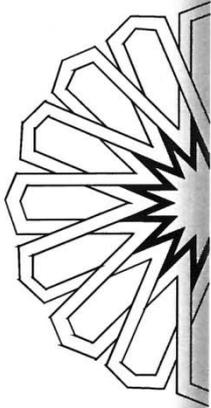


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AA	: Auto-anticorps.
AAM	: Anticorps associés aux myosites.
AAN	: Anticoprs antinucléaires.
Ac	: Anticorps.
ANCA	: Anticorps anticytoplasme des neutrophiles.
APS	: Antipaludéens de synthèse.
ASM	: Anticorps spécifiques de myosites.
AZA	: Azatioprine.
BM	: Biopsie musculaire.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
CicloA	: Ciclosporine A.
CM	: Connectivite mixte.
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité.
CPK	: Créatine phosphokinase.
CTC	: Corticothérapie.
DM	: Dermatomyosite.
ECG	: Electrocardiogramme.
EFR	: Epreuves fonctionnelles respiratoires.
ENMC	: European Neuromuscular Centre.
EMG	: Electromyogramme.
FR	: Facteur rhumatoïde.
GCC	: Glucocorticoïdes.
HLA	: Human leukocyte antigen.
HTLV-1	: Human T cell leukemia virus 1.
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1.
IFI	: Immunofluorescence indirecte.
IgG	: Immunoglobuline G.

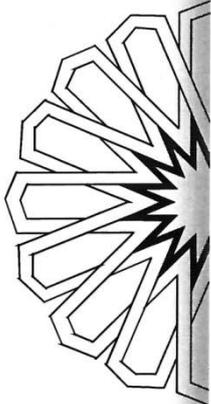
IgIV	: Immunoglobulines intraveineuses.
INF-α	: Interféron- α .
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
IS	: Immunosuppresseurs.
LB	: Lymphocytes B.
LES	: Lupus érythémateux systémique.
LT	: Lymphocytes T.
MAC	: Complexe d'attaque membranaire.
MAI	: Maladie auto-immune.
MI	: Myosite à inclusions.
MII	: Myopathies inflammatoires idiopathiques.
MMF	: Mycophénolate Mofétil.
MNAI	: Myopathie nécrosante auto-immune.
MTx	: Méthotrexate.
OM	: Overlap myositis.
PID	: Pneumopathie interstitielle diffuse.
PM	: Polymyosite.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
RNP	: Ribonucléoprotéine.
SAS	: Syndrome des anti-synthétases.
SGJ	: Syndrome de Gougerot-Sjögren.
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise.
SR	: Syndrome de Raynaud.
SRP	: Signal recognition particle.
SS	: Sclérodermie systémique.
TDM	: Tomodensitométrie.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
UV	: Ultraviolet.
VCAM-1	: Vascular cell adhesion protein 1.



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. PATIENTS	5
II. METHODES	5
RESULTATS	8
I. Epidémiologie	9
1. Répartition en fonction du type de myosite	9
2. Age	9
3. Sexe	9
4. Antécédents pathologiques	10
5. Circonstances de découverte	10
II. Données de l'examen clinique	11
1. Examen neurologique	11
2. Examen ostéo-articulaire	12
3. Examen dermatologique	12
4. Examen cardio-vasculaire	14
5. Examen pleuro-pulmonaire	14
6. Le reste de l'examen clinique	14
III. Données des examens para-cliniques	14
1. Bilan de l'atteinte musculaire	14
2. Bilan d'extension	19
IV. Associations pathologiques	20
V. Traitement	22
1. Corticothérapie	22
2. Les immunosuppresseurs	22
3. Autres	23
VI. Evolution	23
1. Réponse au traitement initial	23
2. Le suivi	24
3. Les complications liées au traitement	24
DISCUSSION	25
I. Classification des myopathies inflammatoires	26
II. Physiopathologie	27
1. Rappel anatomique de la fibre musculaire striée	27
2. Etiopathogénie	29
3. Physiopathologie et spécificités histologiques	31
III. Données épidémiologiques	36
1. Age	36
2. Sexe	37
3. Antécédents pathologiques	37
IV. Diagnostic positif	37

1. Les caractéristiques cliniques	38
2. Les caractéristiques para-cliniques	44
V. Extension systémique	60
1. Atteinte pulmonaire	61
2. Atteinte oeso-gastrique	62
VI. Associations pathologiques	63
1. Association aux cancers	63
2. Association aux connectivites ou syndrome de chevauchement	64
3. Association aux infections	67
VII. Traitement	68
1. Les objectifs	68
2. Moyens thérapeutiques	68
3. Les indications thérapeutiques	75
VIII. Evolution	81
1. La réponse aux moyens thérapeutiques	81
2. Pronostic	85
CONCLUSION	87
ANNEXES	89
RESUMES	101
BIBLIOGRAPHIE	105



INTRODUCTION

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) ou myosites auto-immunes sont des maladies inflammatoires chroniques de cause indéterminée, caractérisées par une inflammation des muscles striés résultant d'une activation anormale et/ou excessive du système immunitaire, ce qui les différencie des dystrophies musculaires progressives, congénitales ou myotoniques, des myopathies métaboliques (myopathies mitochondriales, glycoses, lipidoses,...), et de la myasthénie [1].

Ce sont des pathologies rares (orphelines) dont l'incidence annuelle est de 5 à 10 cas par million d'habitants. La prévalence est de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes. La femme est plus touchée avec un sexe ratio de 2/1. La répartition selon l'âge décrit 2 discrets pics de fréquence : enfant entre 5 et 14 ans pour les dermatomyosites et adulte dans la 4ème et 5ème décennie [2].

Cinq entités principales sont définies [3-6]:

- La dermatomyosite;
- La polymyosite;
- La myopathie nécrosante auto-immune;
- La myosite à inclusions;
- Les syndromes de chevauchement (overlap myositis) ou myosites de connectivites.

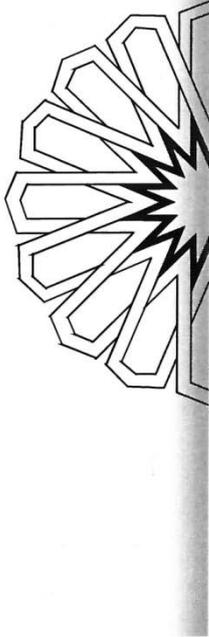
La démarche diagnostique des MII nécessite des critères cliniques et para-cliniques fiables sur les plans de la sensibilité et de la spécificité afin de permettre un diagnostic de certitude précoce et une prise en charge thérapeutique appropriée chez ces patients [7].

Dans cette optique, Bohan et Peter [3] ont proposé, en 1975, les critères diagnostiques des MII, plus précisément, les DM et les PM. Ces critères se sont devancés, depuis 2004, par la nouvelle classification de l'European Neuromuscular Centre (ENMC) incluant la MNAI et les OM [5].

La détection d'autoanticorps est maintenant devenue cruciale dans cette démarche en différenciant les anticorps spécifiques des myosites (ASM) de ceux associés aux myosites (AAM) [6].

La prescription des corticoïdes a révolutionné le pronostic de ces maladies avec un taux de mortalité qui a largement chuté en dessous des 50 % observés avant leur utilisation [8].

L'objectif de ce travail est de dégager les profils épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients admis au centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech pour diagnostic de MII. Et aussi d'élaborer une corrélation clinico-biologique et pronostique chez ces malades.



PATIENTS
&
MÉTHODES

I. PATIENTS:

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive et rétrospective, réalisée sur l'ensemble des cas de MII hospitalisés au sein des services de Médecine Interne, de Neurologie, de Rhumatologie, de Dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période d'environ douze années (depuis Janvier 2005 jusqu'en Février 2017).

Quarante huit dossiers ont été étudiés.

- Les critères d'inclusions :
 - Age supérieur à 18 ans au moment du diagnostic,
 - Patients validants les critères diagnostiques de la classification du 119^{ème} ENMC workshop de 2003 et de la nouvelle classification des myopathies inflammatoires établie par Troyanov et al en 2005.
- Les critères d'exclusion : ce sont les DM juvéniles, les myopathies mitochondriales, toxiques, métaboliques ou génétiques.

II. METHODES :

Une anamnèse détaillée avait permis de recueillir les données concernant l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux, le délai entre l'apparition des signes fonctionnels et la consultation, le mode de survenue de l'atteinte musculaire (aigu, subaigu ou progressif), la latéralité de l'atteinte, ainsi que les différents autres signes fonctionnels associés.

Tous les patients avaient bénéficié d'un examen physique complet réalisé à l'admission puis de manière régulière au cours de l'hospitalisation et des suivis en consultation.

Des examens para-cliniques ont été demandés pour orienter le diagnostic et préciser le type de MII; comprenant :

- Le dosage des enzymes musculaires : créatine phosphokinase (CPK),
- L'électromyogramme (EMG),

- La biopsie musculaire (BM),
- Un bilan immunologique :

Les techniques d'analyse immunologique :

Elles ont inclus deux étapes :

- 1- L'immunofluorescence indirecte (IFI) qui a permis le dépistage des anticorps antinucléaires (AAN), avec comme substrat utilisé : les cellules Hep-2 (human epithelial cell line type 2), sur lesquelles les Acs fixés sont ensuite révélés grâce à un conjugué anti-Immunoglobuline G (IgG) humaine couplé à un fluorochrome.
- 2- Le test EUROLINE Myosite Profil 3 a permis l'identification des AA spécifiques. Le substrat consiste en des bandelettes de membrane coatées avec les antigènes spécifiques pour chaque type d'AA : anti-Mi-2, Ku, PM-Scl-100, PM-Scl-70, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52 (Figure 1).



***Principe du test :**

Le coffret EUROLINE est un test qualitatif in vitro pour la détection des Acs humains de classe IgG dirigés contre 11 antigènes différents, cités ci-dessus, dans le sérum ou le plasma.

Le coffret contient des bandelettes tests coatées en lignes parallèles avec des antigènes hautement purifiés.

Dans la première étape de réaction, les bandelettes d'immunoblot sont incubées avec les échantillons patients dilués.

Dans le cas d'échantillons positifs, les Acs spécifiques de la classe IgG (mais aussi IgA et IgM) se fixent sur les antigènes.

Pour détecter les Acs fixés, une seconde incubation est réalisée en utilisant un Ac anti-IgG humaine couplé à une enzyme (conjugué enzymatique) catalysant une réaction colorée.

L'interprétation des résultats est basée sur l'intensité du signal, lesquels résultats peuvent être divisés en « négatifs », « douteux », et « positifs ».

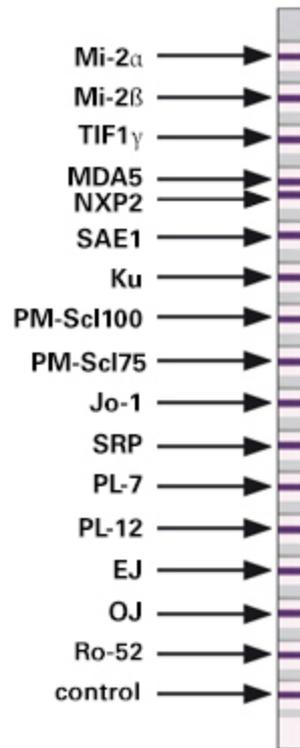


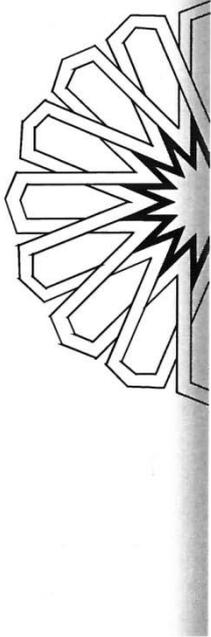
Figure 1 : Le test EUROLINE Myosite Profil 3 [9].

D'autres bilans en fonction des signes fonctionnels et physiques associés ont été réalisés : pulmonaire, digestif...

Les critères diagnostiques des classifications ont été utilisés pour retenir le diagnostic (Annexe 1 : Fiche 1 et 2)

Une fiche d'exploitation a aidé au recueil des données à partir des dossiers médicaux pour chaque patient avec une analyse des données diagnostiques, thérapeutiques et évolutives (Annexe 2).

Ensuite, les logiciels IBM SPSS statistics 20 et Excel ont été utilisés pour le codage et la saisie des données.



RESULTATS

I. Epidémiologie :

1. Répartition en fonction du type de myosite :

Nous avons rassemblé 25 cas (52,1%) de DM, 13 cas (27,1%) d'OM, 1 cas (2,1%) de syndrome des antisynthétases (SAS), et 9 cas (18,8%) de PM.

2. Age :

La moyenne d'âge de nos patients a été de 44 ans avec des extrêmes allant de 20 à 84 ans.

La MII a été prédominante entre 31 à 50 ans, qui représentaient 52%. La répartition des patients en fonction de l'âge est illustrée dans la figure 2.

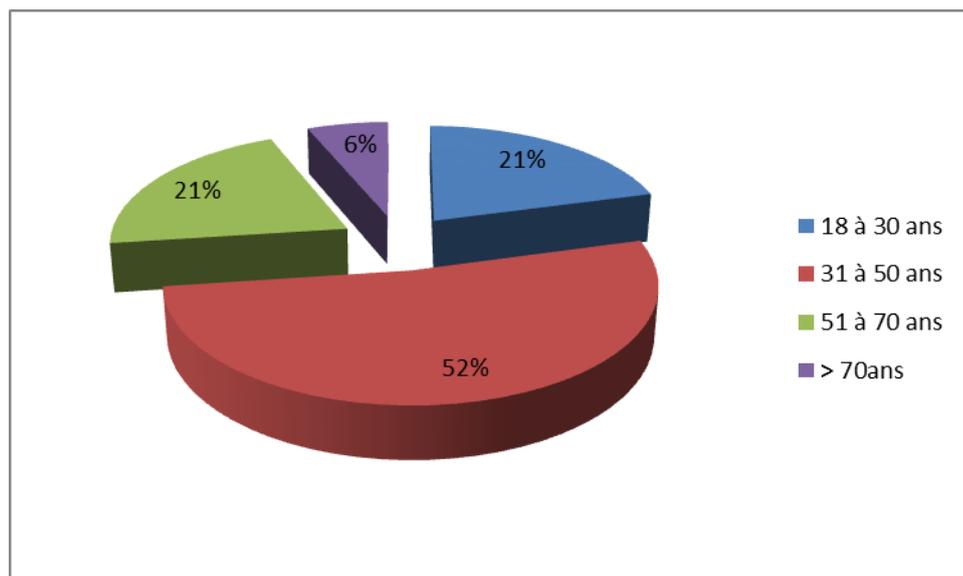


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge.

3. Sexe :

Nous avons colligé sur 48 patients, 41 femmes et 7 hommes. Ainsi, le sexe féminin a été le plus représenté dans notre série avec un sex-ratio F/H \approx 6.

4. Antécédents pathologiques:

Aucun antécédent personnel de maladie auto-immune ou familial de myopathie inflammatoire n'a été noté.

5. Circonstances de découverte :

5.1. Signes fonctionnels révélateurs :

Les signes extra-musculaires : dermatologiques ou articulaires étaient la manifestation révélatrice la plus fréquente, retrouvés chez 36 personnes (75%).

Les signes musculaires dont la faiblesse musculaire et les myalgies étaient objectivés chez 34 patients (70,8%).

Les signes de gravité : la dysphagie, la dyspnée ou les fausses routes ont été retrouvés chez 20 patients soit 41,7%.

5.2. Les délais de consultation :

Vingt-trois patients soit 48% ont consulté dans un délai de 1 à 6 ans. Les autres patients avaient consulté précocement (figure 3).

Le délai moyen de consultation était de 20 mois.

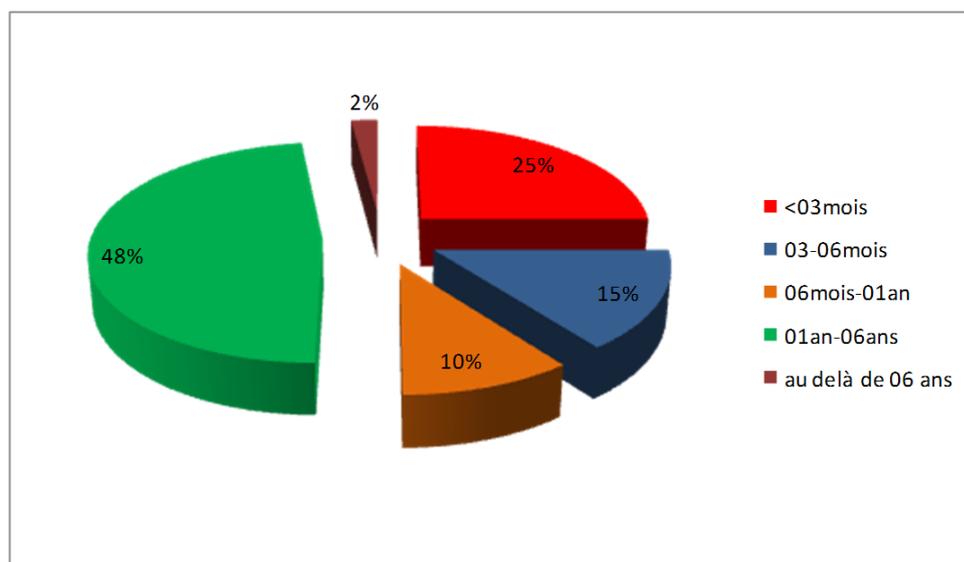


Figure 3 : Délais de consultation.

II. Données de l'examen clinique :

1. Examen neurologique :

1.1. Faiblesse musculaire :

Quarante deux cas soit 87,5% des patients avaient une faiblesse musculaire, dont le caractère chronique, bilatéral et symétrique, intéressant les deux ceintures: scapulaire et pelvienne, était le plus fréquent (tableau I).

Tableau I : Résultats de l'examen neurologique.

			Effectif	(%)
Faiblesse musculaire	Mode d'installation	Aigue	12	28,6
		Subaigue	11	26,2
		Chronique > 3 mois	19	45,2
	Niveau de la faiblesse	Proximale	37	88,1
		Distale	0	0
		Les deux	5	11,9
	Latéralité	Bilatérale	41	97,6
		Unilatérale	1	2,4
	Symétrie	Symétrique	41	97,6
		Asymétrique	1	2,4
	Localisation	Ceinture pelvienne	3	7,1
		Ceinture scapulaire	0	0
		Les deux	34	81
		Atteinte axiale seule	0	0
		Atteintes des ceintures + axiale	4	9,5
	Atteintes pelvienne + axiale	1	2,4	

1.2. Myalgies et amyotrophie :

Trente et un soit 64,6% des cas avaient des myalgies. L'amyotrophie n'était retrouvée que chez 7 patients soit 14,6%.

2. Examen ostéo-articulaire :

Il a révélé des arthralgies inflammatoires isolées chez 17 patients (35,4%), des arthralgies associées à une arthrite chez cinq patients (10,4%), et une atteinte axiale dans un cas (2,1%) de DM.

3. Examen dermatologique :

Trente deux (66,7%) patients ont eu des signes évocateurs de DM dont 27(84,4%) cas d'érythroedème périorbitaire avec lésions lilacées des paupières (tableau II).

D'autres signes dermatologiques ont été objectivés chez 24 patients (50%), à type de photosensibilité, érythème du visage sans aspect lilacé des paupières ou d'autres signes propres aux connectivites associées : érythème malaire, chute de cheveux...

Tableau II : Signes dermatologiques retrouvés.

	Erythrœdème périorbitaire (Figure 4)		Papules de Gottron (Figure 5A)		Signe du décolleté (Figure 6)		Signe de châle (Figure 7)		Signe de manucure (Figure 8)		Autres signes	
	Présent	Absent	Présent	Absent	Présent	Absent	Présent	Absent	Présent	Absent	Présents	Absents
Effectif	27	5	16	16	22	10	14	18	23	9	24	24
Pourcentage (%)	84,4	15,6	50	50	68,8	31,3	43,8	56,3	71,9	28,1	50	50



Figure 4 : Rash héliotrope des paupières.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 5A: Les papules de Gottron.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 5B : Lésions érythémateuses en regard des genoux.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 6: Erythème en V du décolleté avec des lésions poikilodermiques.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 7: Erythème du haut du dos avec aspect en châte.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 8: Érythème périunguéal et télangiectasies avec épaissement de la cuticule de l'ongle.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 9A : Papules folliculaires hyperkératosiques au cours d'une DM spinulosique.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI



Figure 9B : Papules hyperkératosiques au niveau du scalp au cours d'une DM spinulosique.

Service de Dermatologie CHU Mohamed VI

4. Examen cardio-vasculaire :

L'examen cardio-vasculaire a été normal chez 31 patients (64,6%). Onze soit 22,9% des patients avaient une dyspnée et quatre (8,3 %) avaient présenté une dyspnée associée à des palpitations.

5. Examen pleuro-pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire a été révélée par une toux sèche associée à une dyspnée chez trois patients (6,3%), un patient (2,1%) a présenté des râles crépitants et 12 patients (25%) avaient présenté une dyspnée isolée dont l'origine pulmonaire ou cardiaque n'était précisée.

6. Le reste de l'examen clinique :

Un phénomène de Raynaud a été objectivé chez trois patients (6,3%).

Une sécheresse occulo-buccale a été retrouvée dans cinq cas (10,4%).

III. Données des examens para-cliniques :

1. Bilan de l'atteinte musculaire :

1.1. Enzymes musculaires (CPK) :

Le dosage des CPK a été normal chez 14 patients (29,2%), augmenté dans les autres cas avec des taux divers arrivant jusqu'à 94 fois la normale (variant selon les laboratoires entre 38 et 170 UI/L) (Figure 10).

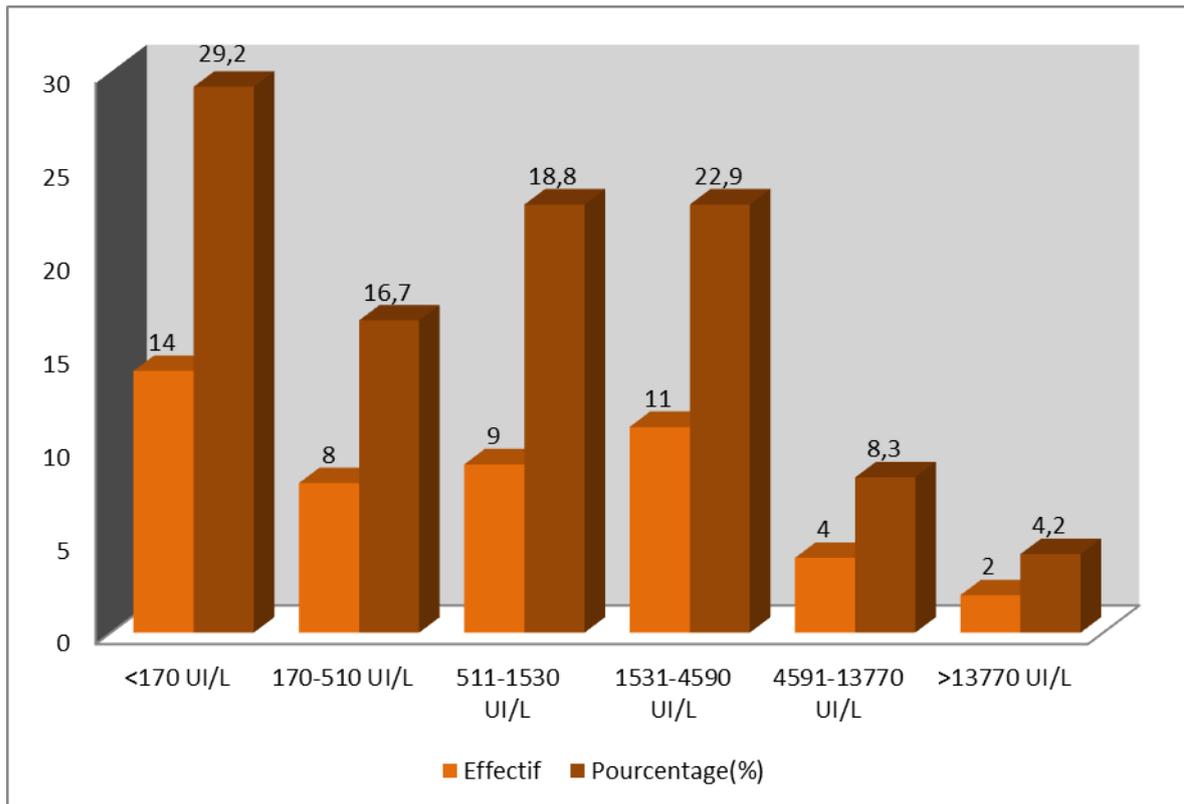


Figure 10 : Répartition des patients selon le taux de CPK.

1.2. Electromyogramme:

Un syndrome myogène a été retrouvé chez 23 patients (47,9%), et deux patients (4,2%) (avec PM/DM) avaient un syndrome myogène associé à des signes de neuropathie sensitivo-motrice.

Cinq patients (10,4%) avaient un EMG normal.

L'EMG n'a pu être réalisé chez 18 patients (37,5%).

1.3. L'imagerie par resonance magnétique (IRM) musculaire :

Aucun de nos patients n'a pu bénéficier d'une IRM musculaire à cause d'une non disponibilité à l'hôpital et le manque de moyens pour la réaliser à titre externe.

1.4. Biopsie musculaire :

La BM a été faite chez 19 patients (39,6%).

Dans 9 cas (47,4%), la BM était en faveur d'une myosite non spécifique, dans 15,8% en faveur d'une PM et dans 21,1% évoquant une DM (Figure 11).

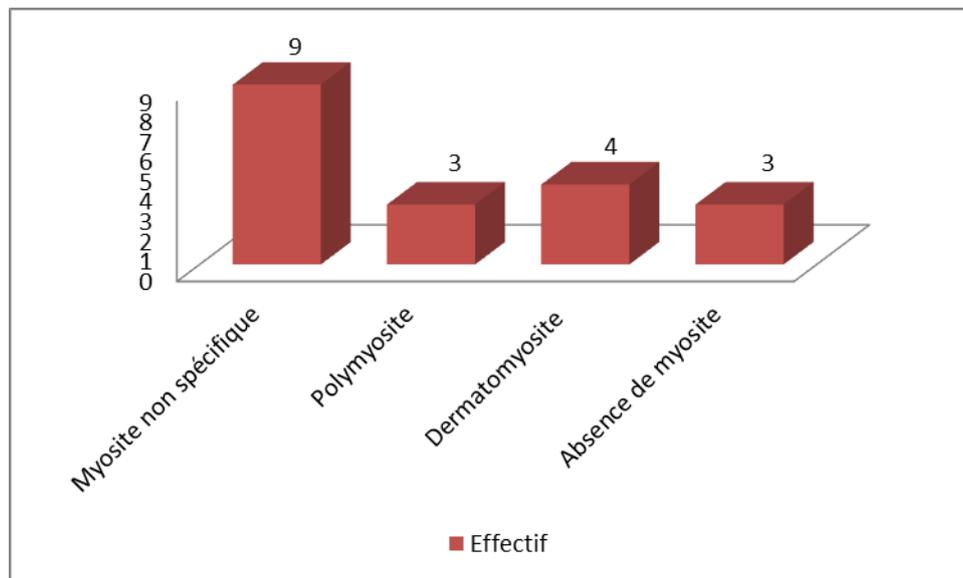


Figure 11 : Résultats de la biopsie musculaire.

Des données anatomopathologiques détaillées et le diagnostic correspondant sont résumés dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques histologiques et conclusions diagnostiques.

N° de fiche	Infiltrat inflammatoire	Nécrose	Atrophie péricirculaire	Autres	Conclusion histologique	Diagnostic définitif
9	Non	Non	Non	Hyalinisation, angulation sarcoplasmique	Aspect de dystrophie myogène	PM probable
12	Oui	Non	Non	-	Myosite	OM
13	Oui	-	-	vascularite	Myosite	OM
14	Oui	Oui	Non	-	Myosite non spécifique	SAS
15	Oui	-	-	-	Myosite	Connectivite mixte (CM)
16	Oui	-	-	-	Myosite	OM
17	Oui	-	-	-	PM	OM
18	Oui	Non	-	-	Myosite	PM définie
19	Oui	-	Oui	-	DM	OM
20	Oui	-	-	-	PM	DM probable
21	-	-	-	-	Dystrophie musculaire	PM probable
23	Oui	Oui	-	Vascularite	DM	PM définie
24	Oui	-	-	-	PM	PM définie
25	Oui	Oui	-	-	Lupus, DM	DM probable
26	-	-	-	-	Lésions dégénératives musculaires	PM probable
27	Oui	Oui	-	vascularite	Myosite	DM probable
34	Oui	Oui	-	-	Myosite	DM probable
38	Oui	-	Oui	-	DM	OM
41	Oui	-	-	-	Myosite	PM définie

1.5. Bilan immunologique :

Il a été réalisé chez 40 patients (83,3%) dont 57,5% des résultats sont revenus positifs avec des ASM et/ou des AAM : l'anticorps anti-Jo-1 est revenu douteux dans un cas de DM, positif chez 5 patients soit 12,5% (un cas d'OM, 3 cas de PM et un cas de SAS) (tableau IV).

Tableau IV : Myosites et auto-anticorps.

	DM (n=25)			OM (n=13)			PM (n=9)			SAS (n=1)		
	Positif	Négatif	Non fait	Positif	Négatif	Non fait	Positif	Négatif	Non fait	Positif	Négatif	Non fait
Jo-1	douteux	6	18	1	4	8	3	2	4	1	0	0
SRP	0	2	23	0	0	13	0	0	9	0	0	1
Mi-2	0	4	21	0	0	13	0	0	9	0	0	1
PL-7	0	2	23	0	0	13	0	0	9	0	0	1
PL-12	0	2	23	0	0	13	0	0	9	0	0	1
EI	0	1	24	0	0	13	0	0	9	0	0	1
PM-Scl	0	2	23	0	1	12	0	0	9	0	0	1
Ku	0	2	23	1	0	12	0	0	9	0	0	1
AAN	8	7	10	9	4	0	4	4	1	0	0	1
DNA	0	14	11	5	4	4	1	4	4	0	0	1
Sm	0	6	19	3	2	8	2	3	4	0	1	0
SSA	1	6	18	5	3	5	3	2	4	0	1	0
SSB	0	6	19	2	5	6	2	3	4	0	1	0
RNP	0	7	18	2	4	7	1	4	4	0	1	0
Scl-70	0	7	18	1	4	8	2	3	4	0	1	0
ANCA	1	0	24	0	0	13	0	1	8	0	0	1
FR	1	0	24	5	0	8	0	2	7	0	0	1
Muscles lisses	0	0	25	0	1	12	0	0	9	0	0	1

Ces AA étaient isolés ou associés à d'autres AA dans le cas de myosites associées aux connectivites. Le tableau V montre les différentes associations retrouvées dans notre série.

Tableau V : Auto-anticorps et associations trouvées.

Auto-anticorps	Diagnostic	Associations trouvées
SSA	OM (PM, DM)	SS, LES, SR, SGJ
SSB	OM (DM, PM)	LES, SS
Sm	OM (PM, DM)	LES, SS, SR
Scl-70	OM (PM)	SS
Ku	OM (PM)	SS, LES
U1RNP	OM (PM, DM)	SS, SR

1.6. Explorations cardiaques :

a. Electrocardiogramme (ECG) :

L'ECG est revenu anormal chez 9 patients (18,8%) avec 4 cas (8,3%) de tachycardie sinusale, 3 patients (6,3%) avec bloc de branche, un cas (2,1%) avec bloc auriculo-ventriculaire, et un patient (2,1%) avait un axe du cœur dévié à gauche en plus d'une tachycardie sinusale.

b. Echographie cardiaque :

Elle a été faite chez 40 patients (83,3%), un cas (2,5%) de cardiomyopathie dilatée a été recensé.

A noter, qu'une lame d'épanchement péricardique a été objectivée chez 5 patients (12,5%).

2. Bilan d'extension :

2.1. Atteinte pulmonaire :

a. Radiographie du thorax :

Réalisée chez tous les patients, elle a objectivée un syndrome interstitiel chez 14 (29,2%). Six cas (43%) parmi ces patients avaient des symptômes fonctionnels à type de dyspnée isolée chez 28,6%, ou associée à une toux chez 14,3%. Un patient (7,1%) présentait des râles crépitants à l'examen pulmonaire.

b. Tomodensitométrie (TDM) thoracique :

Elle avait révélé des anomalies à type de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) chez la moitié des patients soit 7 cas avec syndrome interstitiel sur la radiographie standard. Trois cas de fibrose pulmonaire ont été recensés.

c. Epreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) :

Six cas soit 42,9% des patients avec radiographie pulmonaire anormale avaient présenté un trouble ventilatoire restrictif de léger à sévère à l'EFR.

2.2. Atteinte digestive :

La dysphagie a été retrouvée chez 14 patients (29,2%) dont 10 avec DM, 2 avec PM, et 2 patients avec OM. Des fausses routes ont été signalées par 3 patients (6,3%).

L'endoscopie digestive a été faite chez 8 personnes parmi ces patients et a révélé 3 cas de gastrite, un cas de diminution du péristaltisme œsophagien, et elle est revenue sans anomalies chez 4 patients.

Un cas de gastro-duodénite interstitielle minime à l'examen histologique a été recensé.

IV. Associations pathologiques :

Notre série a été composée de 25 cas (52,1%) de DM : une définie, 15 probables, un cas de DM amyopathique, un cas de DM spinulosique.

Trois cas de DM paranéoplasique ont été déclarés avec un carcinome pulmonaire à petites cellules et deux tumeurs mammaires. Quatre cas de DM paranéoplasique probable ont été retenus devant un aspect de goitre suspect à l'échographie cervicale dans un cas, et une suspicion de tumeur ovarienne à la TDM abdomino-pelvienne, les deux autres patients sont décédés avant la fin du bilan d'exploration carcinologique. La myopathie a été révélatrice de la tumeur dans 2 cas, elle l'avait suivie dans un cas.

Treize cas d'OM ont été trouvés avec deux cas de CM ou syndrome de Sharp. Différentes connectivites associées ont été trouvées : 7 LES, 1 PR, 5 SS, 2 SGJ (tableau VI).

Un cas de SAS a été recensé.

Le reste de la cohorte était des cas de PM avec 4 cas de PM définie, 5 cas de PM probable.

Tableau VI : Résultats diagnostiques et d'associations pathologiques.

	Effectif	Pourcentage (%)
DM définie	1	2,1
DM probable	15	31,3
DM amyopathique	1	2,1
DM paranéoplasique	3	6,3
DM paranéoplasique probable	4	8,3
DM spinulosique	1	2,1
CM (DM+SS+LES)	1	2,1
CM (PM+SS+LES)	1	2,1
OM (DM+LES)	3	6,3
OM (DM+PR)	1	2,1
OM (DM+SS)	1	2,1
OM (DM+SGJ)	1	2,1
OM (PM+SGJ)	1	2,1
OM (PM+LES)	2	4,2
OM (PM+SS)	2	4,2
PM définie	4	8,3
PM probable	5	10,4
SAS (PM)	1	2,1
Total	48	100

V. Traitement :

1. Corticothérapie :

La CTC seule a été administrée dans un premier temps chez 32 patients (66,7%) sous forme de :

- CTC générale, à la dose de :
 - 1g/j pendant 3 jours de bolus intraveineux de méthylprednisolone puis relais par voie orale à pleine dose dans 10 cas (20,8%) admis avec des signes de gravité.
 - 2mg/kg/j dans un cas (2,1%).
 - 1,5mg/kg/j dans un cas (2,1%).
 - 1mg/kg/j chez 13 patients (27,1%).
 - 0,5 mg/kg/j chez 4 patients (8,3%).

- CTC locale dans 3 cas (6,3%) : un cas de DM amyopathique, un cas de DM spinulosique et un cas de DM paranéoplasique probable.

En association avec les antipaludéens de synthèse chez 11 patients (22,9%) présentant une atteinte cutanée.

2. Les immunosuppresseurs:

Ils ont été démarrés d'emblée en association avec la CTC dans deux cas (4,2%) : OM (DM+LES), SAS. Les IS administrés ont été, respectivement, les Cyclophosphamides et le Méthotrexate.

Un traitement IS a été additionné dans les cas de rechute (11 cas) ou de résistance (10 cas). Le MTx était le plus prescrit (59%) avec des doses variables.

3. Autres :

Dans deux cas de rechutes, les immunoglobulines intraveineuses ou le Rituximab ont été administrés en deuxième intention.

La rééducation a été indiquée dans trois cas.

Le traitement adjuvant à la CTC a été prescrit chez tous les patients et les biphosphonates étaient indiquées dans cinq cas.

VI. Evolution :

1. Réponse au traitement initial :

Trente-cinq cas soit 73% ont eu une rémission partielle après instauration du traitement durant leur hospitalisation et 4 patients (8,3%) ont eu une rémission complète (Figure 12).

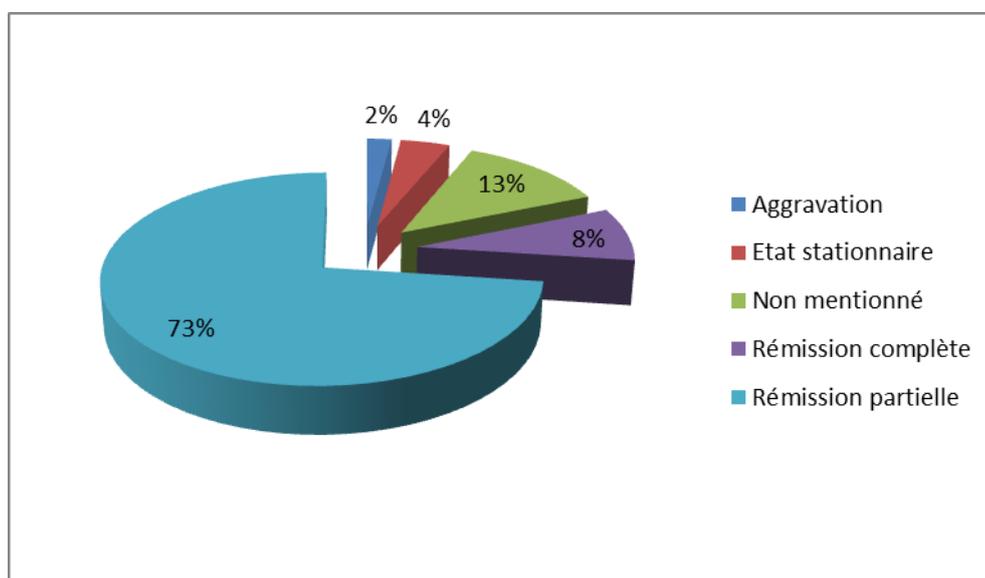


Figure 12 : Réponse initiale au traitement au cours de l'hospitalisation.

2. Le suivi :

Dans quatre cas la maladie a été contrôlée, et 11 patients ont eu une ou plusieurs rechutes. Douze cas de résistances ont été recensés : 10 cas sous CTC seule, et 2 cas sous association CTC-IS.

Douze patients étaient perdus de vue.

Sept patients ont été référés: 3 cas étaient référés à d'autres services pour complément d'exploration carcinologique, les autres au médecin spécialiste à proximité.

Deux patients sont décédés au cours de leur hospitalisation suite à un arrêt cardio-respiratoire (Figure 13).

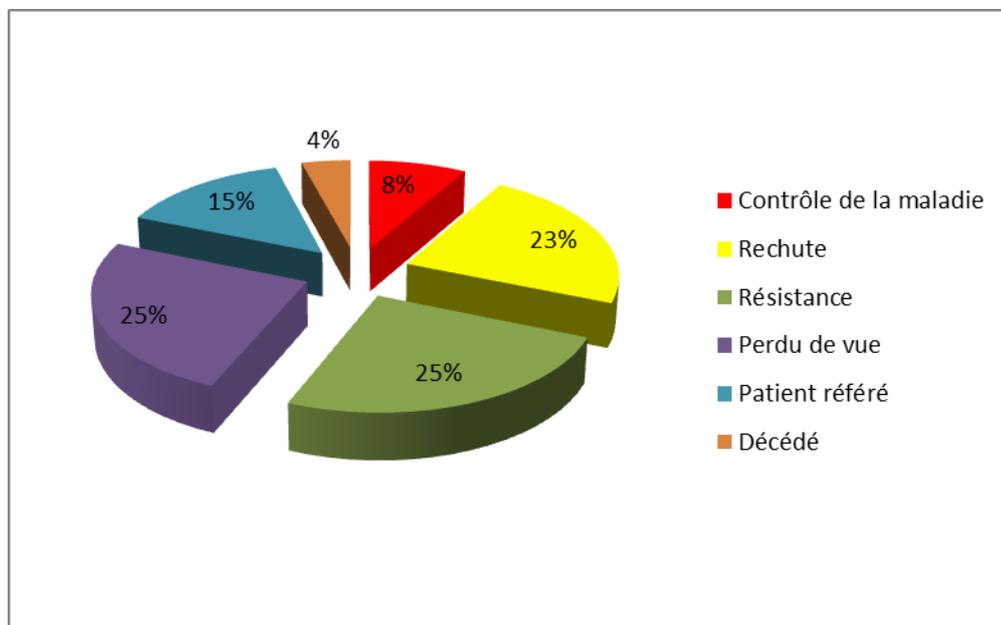


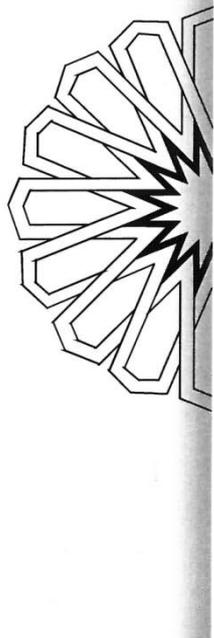
Figure 13 : Le suivi des patients.

3. Les complications liées au traitement :

L'ostéoporose cortisonique a été découverte chez 3 patients (6,3%), l'ostéopénie dans deux cas (4,2%), et une infection urinaire dans deux cas.

Une cystite hémorragique suite aux Cyclophosphamides a été notifiée chez un patient.

Une altération du champ visuel suite à la prise des APS a été déclarée dans un cas.



DISCUSSION

I. Classification des myopathies inflammatoires :

De nombreux facteurs cliniques, biologiques et para-cliniques ont été corrélés au pronostic péjoratif des myosites, et tout particulièrement le retard au diagnostic [7]. Ces données soulignent que l'identification de critères diagnostiques des MII, fiables sur les plans de la sensibilité et de la spécificité, est essentielle, afin de permettre un diagnostic de certitude précoce et une prise en charge thérapeutique adéquate chez ces patients.

Dans cette optique, Peter et Bohan en 1975 [3], furent les pionniers de la classification des myopathies inflammatoires, en proposant des critères diagnostiques regroupant une combinaison spécifique de symptômes, de critères paracliniques : biologiques et histologiques (Annexe 3).

Malgré ce socle commun, il existe une hétérogénéité importante tant sur le plan clinique, qu'anatomopathologique. En effet, ces critères ne permettent pas, en règle générale, de différencier de nombreuses autres affections musculaires, très proches des MII, telles que : les dystrophinopathies ou dystrophies musculaires des ceintures par déficit protéique, dont elles peuvent tout à fait mimer les caractéristiques, cliniques et/ou histologiques définies par Bohan et Peter, et dont la prise en charge thérapeutique est pourtant radicalement différente.

Cette classification mère, est, donc, désormais remise en cause [10].

La nomenclature a évolué au fil des années grâce aux progrès immunopathogéniques, donnant naissance à l'ENMC.

Le premier objectif de ce groupe international a été l'élaboration de nouveaux critères diagnostiques des PM et DM intégrant l'ensemble des nouvelles connaissances [5]. De fait, dans un premier temps, une meilleure définition des manifestations cliniques et électriques des myosites a été réalisée, et, dans un second temps la détermination de critères d'exclusion cliniques (déficit moteur asymétrique et sélectif aux quatre membres, déficit des muscles oculomoteurs, dysarthrie) ainsi qu'électromyographiques (existence de salves myotoniques, réduction du recrutement des potentiels d'unités motrices) a été effectuée [5]. De surcroît, les

autres critères diagnostiques retenus ont été des paramètres radiologiques (IRM musculaire), auto-immuns (ASM), ainsi qu'immunohistologiques (Annexe 1 : Fiche 1).

Par ailleurs, ces critères diagnostiques ont permis la rédaction d'une nouvelle classification en fonction du nombre et du type d'items diagnostiques présents. Les PM ont été différenciées en PM certaine et probable; les DM ont été séparées en DM certaine et probable, en individualisant également deux nouvelles entités : les DM amyopathiques et les DM sine dermatitis [5].

Encore plus récemment une équipe canadienne a proposée une nouvelle classification des myosites, à l'exclusion des myosites à inclusions (Annexe 4). Son premier intérêt est de tenir compte à la fois des critères classiques définissant les DM et les PM, et de la présence de signes cliniques extra-musculaires et/ou de la présence d'AA. Les deux étant fortement corrélés. C'est ainsi qu'a émergé le concept de myosite de chevauchement (Annexe 1: fiche 2) [6].

Nous nous sommes donc référés à ces dernières classifications pour sélectionner notre cohorte : la classification du 119^{ème} ENMC workshop de 2003 et la nouvelle classification des MII établie par Troyanov et al en 2005.

II. Physiopathologie :

1. Rappel anatomique de la fibre musculaire striée [11] :

Les muscles striés squelettiques (Figure 14) sont constitués de cellules allongées : les fibres musculaires.

Associées en faisceaux, ces fibres sont rendues solidaires par des enveloppes élastiques composées de tissu conjonctif :

- L'endomysium qui entoure chaque fibre musculaire.
- Le périmysium qui assemble les différentes fibres musculaires en faisceaux de fibres musculaires.
- L'épimysium qui recouvre l'ensemble du muscle.

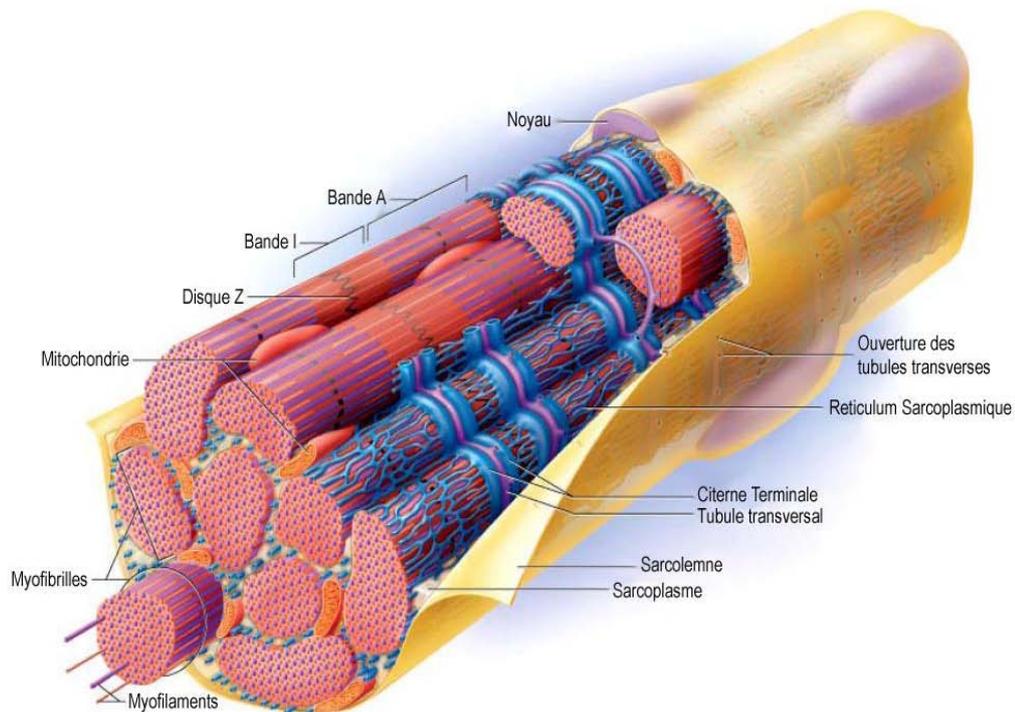


Figure 14 : De la fibre musculaire au myofilament.

Chaque fibre musculaire (Figure 14) présente de nombreux noyaux répartis à la périphérie de la cellule.

Elle est délimitée par une membrane : le sarcolemme qui présente de fines invaginations tubulaires « tubules T » réparties régulièrement le long de la fibre musculaire et qui y pénètrent profondément.

Elle contient dans son cytoplasme (sarcoplasme) des myofibrilles qui constituent le support de la contraction musculaire.

Chaque myofibrille est composée d'une chaîne d'unités contractiles répétitives, les sarcomères : Sur la longueur de chaque myofibrille, il existe une alternance de bandes foncées (bandes A) et de bandes claires (bandes I). Chaque bande A est coupée en son milieu par une rayure claire (zone H). Au milieu de la bande I, se trouve une zone plus foncée (strie Z). La région d'une myofibrille située entre deux stries Z successives représente un sarcomère (Figure 15).

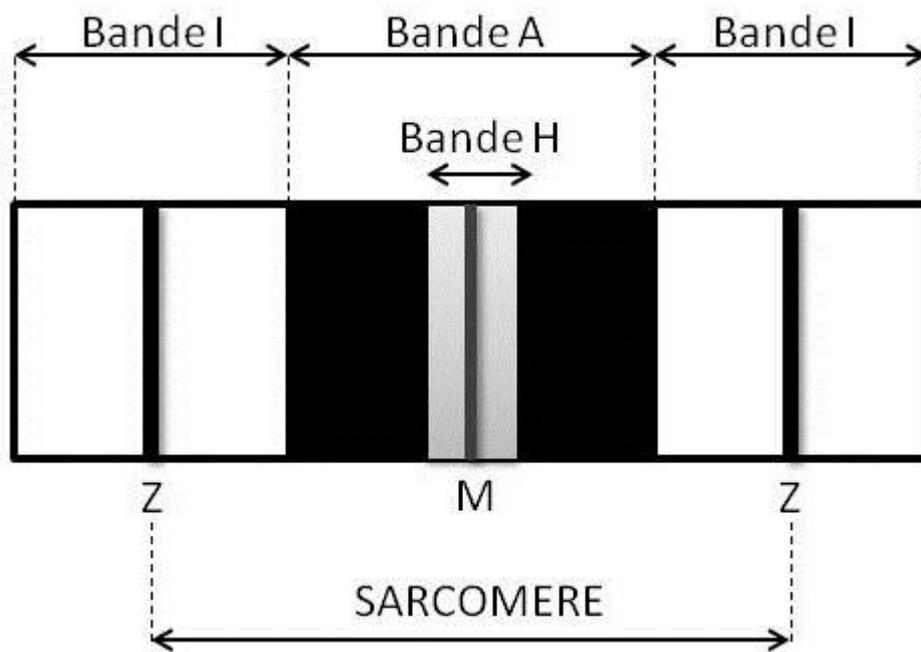


Figure 15 : Schéma d'un sarcomère

Ces myofibrilles présentent une structure filamentaire régulière (myofilaments) qui donne au muscle son aspect strié au microscope.

Enfin, la fibre musculaire résulte de la fusion de plusieurs cellules non différenciées à noyau unique appelées myoblastes.

Le myotube formé par la fusion des myoblastes est caractérisé par des noyaux en position centrale.

Puis lors de la différenciation du myotube en fibre musculaire, les noyaux vont se placer en périphérie de la cellule musculaire.

2. Étiopathogénie :

L'étiopathogénie des MII n'est pas encore bien élucidée [12].

En se basant sur des facteurs de risque physiques, chimiques ou infectieux sur un terrain génétiquement prédisposé, quelques théories ont été avancées.

Une étude multinationale englobant presque 1000 patients avec MII a démontré que vivre près de la latitude 0°, était un facteur de risque pour le développement de DM. Autrement dit, les pays les plus proches à l'équateur et donc exposés à des radiations légères, ont présenté une fréquence plus élevée de DM. En revanche, dans ceux plus loin, la PM était l'entité clinique la plus présente. Ces différences ont été attribuées à l'influx des radiations UV comme stimuli étiopathogéniques. Ces résultats ont été confirmés par d'autres études [13,14].

Une autre théorie, fait appel au phénomène de microchimérisme fœtal par lequel, des cellules immunocompétentes du fœtus restent emboîtées dans l'utérus de la mère et activent l'interligne à une réaction de greffe contre l'hôte [15,16].

Bien que des études épidémiologiques n'aient pas été capables d'attribuer de rôle étiopathogénique au gel de silicium implanté dans le développement de ces maladies, des cas de DM ont été décrits en association à l'utilisation de prothèse en silicone dans un contexte génétique favorable [17].

Plusieurs virus (Coxsackie virus, grippe, Parvovirus, Paramyxovirus, cytomégalovirus, virus d'Epstein-barr), et des bactéries (*Borrelia Burgdoferi*, Streptocoque) ont été indirectement associés aux MII [18,19].

La meilleure preuve d'une participation virale est décrite avec des rétrovirus : au moins six rétrovirus différents ont été associés à la PM. Des singes infectés par le VIH ainsi que des êtres humains infestés par le VIH et HTLV-1 [20,21] ont développé la PM comme entité clinique isolée ou simultanée avec d'autres manifestations du SIDA ou d'infection à HTLV-1 [20,22].

Une prédisposition génétique a été invoquée, et des relations étroites avec les antigènes HLA B8 sont connues [23]. Chez l'adulte, les haplotypes HLA DRB1 03, DQA1 051, DQB1 02 sont connus. Une incidence de 48 % de phénotype DR3 sur une série de 94 patients en liaison avec HLA B28 est signalée [24]. D'autres études mentionnent d'autres associations (HLA B7, B14), lectine liant les mannoses [25].

3. Physiopathologie et spécificités histologiques :

L'origine auto-immune des MII est soutenue par leur association avec d'autres troubles auto-immuns, des AA, et des gènes d'histocompatibilité [26].

Cependant, aucun antigène cible spécifique n'a été identifié et les agents amorçant l'auto-sensibilisation restent inconnus.

Selon le type de myosite, différents mécanismes immunitaires rentrent en jeu.

3.1. Dermatomyosite :

La cible primitive du processus conduisant à la DM se situe au niveau de l'endothélium vasculaire (Figure 16). La maladie se déclenche quand des anticorps putatifs dirigés contre des cellules endothéliales activent le complément C3. Ce dernier, une fois activé, mène à la formation de C3b, C3bNEO et les fragments de C4b et C5b-9 qui est le complexe d'attaque membranaire [27-29]. Le MAC, C3b et C4b sont détectés tôt dans le sérum [30] des patients et sont déposés sur les capillaires avant que l'on ne voit les changements inflammatoires ou structurels dans le muscle [27-29].

Ainsi, le dépôt du complément induit un gonflement, la vacuolisation, la nécrose capillaire, l'inflammation périvasculaire, des phénomènes ischémiques, responsables d'une atrophie péri-fasciculaire des fibres [31-34].

Finalement, il y a une réduction en nombre de capillaires par fibre musculaire avec une dilatation compensatoire de la lumière des capillaires restants [33,34]. Les cytokines et chémokines [35,36] liés au complément d'activation sont libérés, ils activent les molécules d'adhésion aux cellules vasculaires (VCAM-1) et les molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) sur les cellules endothéliales facilitant ainsi la sortie des cellules T activées dans les espaces endomysial et pérимysial (Figure 16).

La composition particulière de l'infiltrat inflammatoire est la suivante : Nette prédominance de lymphocytes B et de cellules dendritiques plasmacytoïdes CD4+/CD56+ par rapport aux lymphocytes T CD8+ ou Natural Killer (NK), tandis que les macrophages sont représentés à hauteur de 25-30% [27,37].

Une autre hypothèse est proposée à la suite d'une étude menée par l'équipe de Greenberg en 2005 : 14 patients ayant une DM ont été comparés à 20 MI, 6 PM, 17 autres myopathies et 10 sujets sains : Une activation spécifique de la DM, et de certains composants du système immunitaire inné, pourrait conduire à l'activation du complément. Cette activation découlerait d'une hyperexpression d'un panel de gènes et de protéines sous la dépendance des interférons de type I (INF-I)- α et $-\beta$, notamment de la protéine MxA qui est distribuée essentiellement dans les régions périfasciculaires des BM des patients atteints de DM [37].

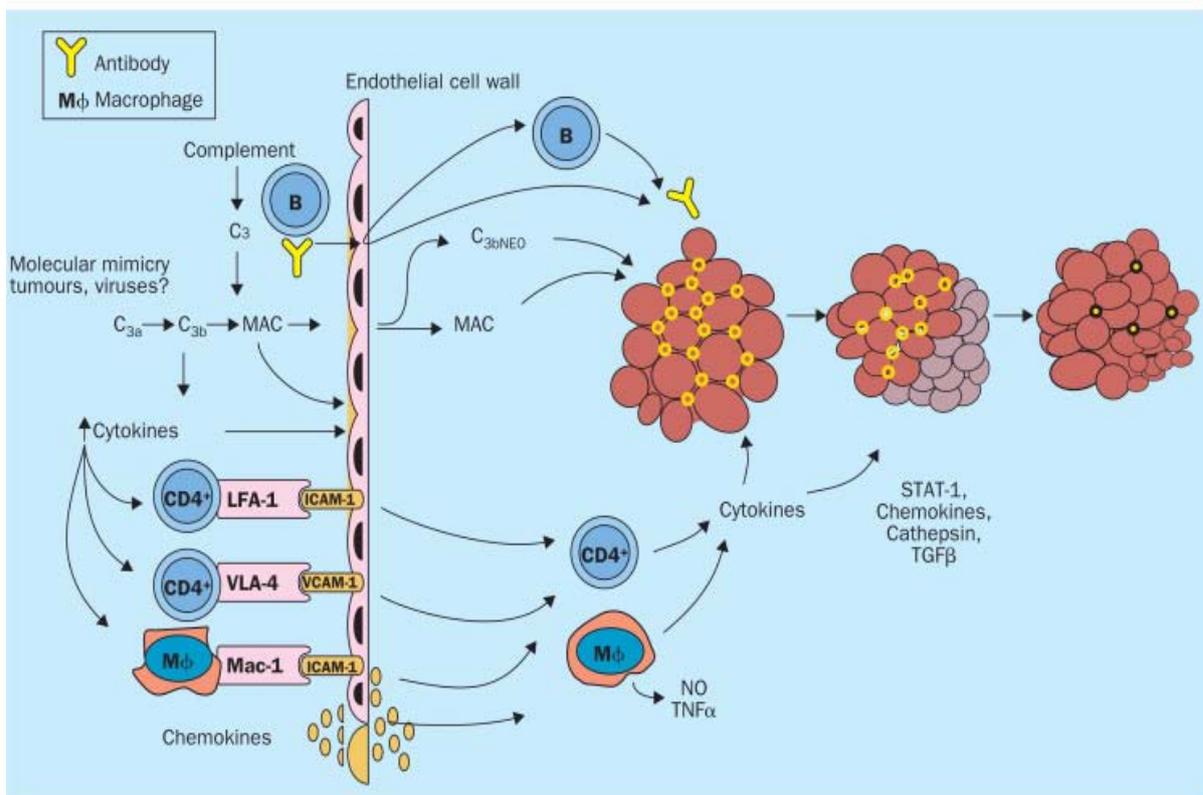


Figure 16 : Immunopathologie de la dermatomyosite [38].

VLA-4=very late activation antigen; LFA-1=leucocyte-function-associated antigen; NO=nitric oxide; TNF α =tumour necrosis factor α ; TGF β =transforming growth factor β .

3.2. Polymyosite :

Au cours de la PM, rien ne permet de mettre en cause un phénomène de micro-angiopathie, ni d'ischémie musculaire comme au cours de la DM [34,39].

L'analyse histologique des BM est en revanche clairement en faveur de phénomènes de cytotoxicité directe des LT CD8+, auto-réactifs dirigés contre les fibres musculaires [40].

Les fibres musculaires apparaissent d'allure normale mais qui expriment de façon diffuse sur chacune d'entre elles, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité HLA de classe I, lesquelles sont normalement indétectables par les méthodes immuno-histologiques dans le muscle sain, et sont surexprimées sur toutes les fibres lésées quel qu'en soit le mécanisme. L'infiltrat inflammatoire apparaît ensuite; Il est fait de LT CD8+ et de macrophages avec une rareté des LT CD4+ et une absence de LB autour des fibres initialement non lésées [31,36].

Les LT CD8+ envahissent focalement les fibres musculaires dans les zones non nécrotiques, avec parfois un aspect de tunnellation centromyocytaire. Au cours de la progression de la maladie, les infiltrats inflammatoires prédomineront dans les régions endomysiales péri-nécrotiques, sans topographie vasculaire [36].

D'autres arguments viennent étayer l'hypothèse cytotoxique :

- Des souris transgéniques surexprimant des molécules du CMH de classe I (HLA-I) dans le muscle développent spontanément des signes cliniques et histologiques proches de ceux de la PM, en l'absence de toute immunisation provoquée [41].
- Des lignées de LT CD8+ cytotoxiques obtenues à partir de prélèvements de patients atteints de PM exercent in vitro un effet cytotoxique contre les myotubes autologues [42].

En microscopie électronique, et immunohistochimie, les LT CD8+ et les macrophages présentent des expansions cytoplasmiques dirigées vers les fibres non nécrotiques, traversant ainsi la lame basale et pouvant, par endroits, déplacer ou comprimer les fibres musculaires [43].

La destruction des fibres musculaires semble liée à un phénomène d'exocytose granulaire des LT CD8+ situés au contact des fibres musculaires qui libèrent différentes protéines lytiques (perforine, granzyme B, protéine TIA-1...) [44]. Celles-ci endommagent alors la membrane de la cellule cible et provoquent sa mort par lyse osmotique (Figure 17). Aucun phénomène

d'apoptose ne semble être mis en jeu dans l'induction de cette mort, il s'agit d'une cytotoxicité directe [45].

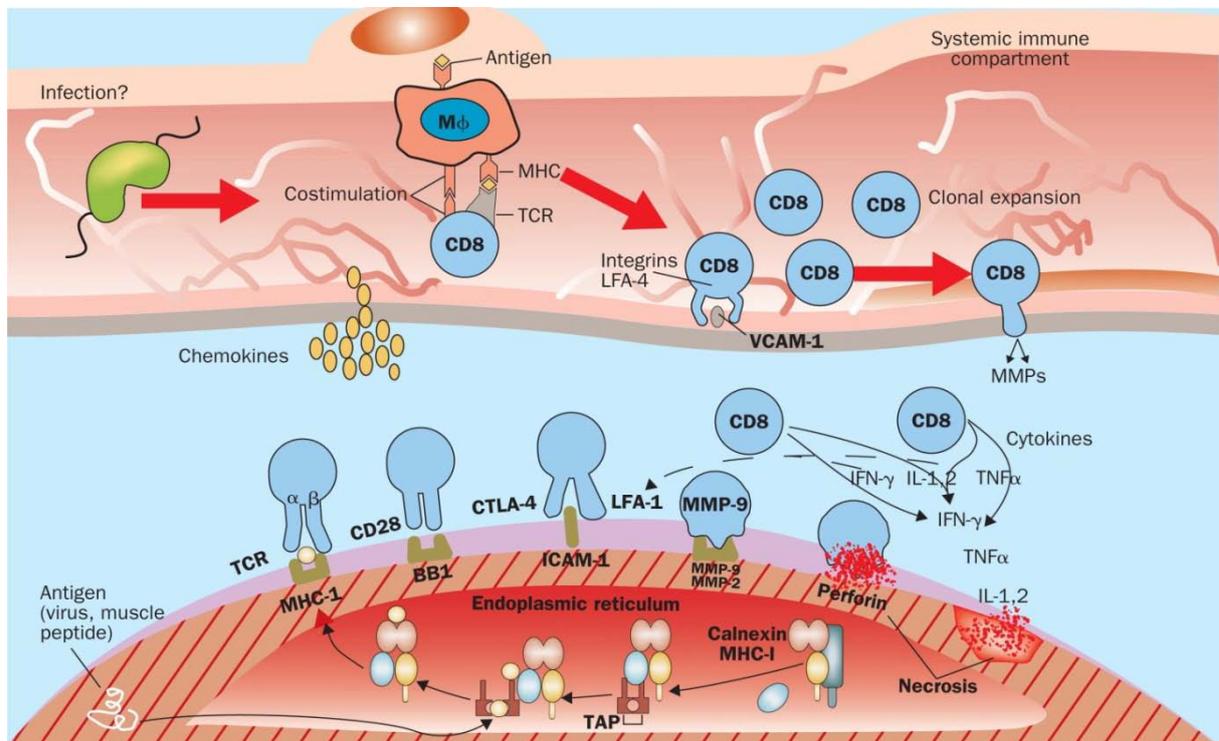


Figure 17 : Les molécules, les récepteurs et les ligands impliqués dans la transgression des cellules T à travers la paroi endothéliale et la reconnaissance des antigènes sur les fibres musculaires dans la PM [38].

3.3. La myosite à inclusion sporadique :

L'analyse de la BM met en évidence, en microscopie optique, des vacuoles bordées de 3 à 30µm de diamètre au sein du cytoplasme des fibres musculaires normales ou atrophiques. Ces vacuoles bordées contiennent des granulations éosinophiles. Leur composition est remarquablement analogue à celle des dépôts retrouvés dans le système nerveux central au cours de la maladie d'Alzheimer. Elles sont, en effet, constituées de protéines caractéristiques de cette maladie : bêta-amyloïde, précurseur bêta-amyloïde, tau phosphorylée, préséniline-1 [46]. Elles ne sont pas donc spécifiques de la MI.

On observe par ailleurs, des anomalies mitochondriales focales sous forme de fibres rouges déchiquetées « ragged red fibres » et/ou des anomalies d'absence d'activité cytochrome

oxydase « fibres COX négatives ». Il s'y associe généralement des délétions de l'ADN mitochondrial [31].

La microscopie électronique, met en évidence des structures tubulofilamenteuses, rectilignes ou curvilignes, de 15 à 18mm de diamètre à l'intérieur de ces vacuoles, qui correspondent aux granulations éosinophiles. Ces inclusions filamenteuses intracytoplasmiques et/ou intranucléaires permettent d'affirmer le diagnostic [46].

A ces lésions élémentaires s'associent des infiltrats inflammatoires qui sont principalement constitués de macrophages et de LT CD8+. Leurs caractéristiques sont en tous points comparables à ceux de la PM, témoignant également d'un mécanisme d'immunité à médiation cellulaire [46].

Les hypothèses principalement exposées pour expliquer la genèse de la MI :

* Il est possible que la MI soit une MAI primitive dont le facteur déclenchant reste inconnu et dont l'infiltrat inflammatoire entraîne l'accumulation de protéines caractéristiques de la dégénérescence par l'élévation dans le microenvironnement musculaire de cytokines pro-inflammatoires et/ou de radicaux libres, induisant des altérations mitochondriales. En faveur de cette hypothèse, on retrouve l'association des MI avec différents haplotypes HLA DRB1*0301 [47] ou HLA-B8-DR3 [48] et le fait que les MI soient associées de façon non rare à d'autres MAI [49]. Enfin, des AA (anti-cytosolic 50-nucleotidase IA) assez spécifiques des MI commencent à être également décrits chez plus d'un tiers des patients [50];

*Il est également possible que la MI soit une maladie initialement dégénérative, dont le facteur déclenchant reste inconnu, où l'accumulation des protéines de la dégénérescence induirait une réponse immunitaire cytotoxique secondaire vis-à-vis des fibres musculaires les présentant. En faveur de cette hypothèse, on retrouve la résistance des MI aux traitements IS [51].

Ces deux hypothèses physiopathologiques ne sont pas nécessairement mutuellement exclusives, car les deux phénomènes pourraient être intriqués et survenir à différents stades de la maladie. Une telle situation est connue au cours de la sclérose en plaques qui comprend des formes rémittentes et des formes progressives [51].

3.4. Les myosites associées aux cancers :

Une réponse immunitaire anti-tumorale peut être dirigée contre des néoantigènes tumoraux qui peuvent ressembler à des antigènes musculaires. Il a été démontré des similarités entre des AA de fibres musculaires en régénération et des antigènes d'adénocarcinomes. Le tissu d'adénocarcinome pulmonaire ou mammaire surexprime des auto-antigènes musculaires [52]. Chez des sujets prédisposés, cette réponse immunitaire peut donc agresser les fibres musculaires qui, lors de leur processus de régénération, vont exprimer de grande quantité d'autoantigènes musculaires co-exprimés avec des molécules HLA-I. Ce phénomène amplifie la réponse lymphocytaire cytotoxique qui aggrave la destruction musculaire. Dans ces formes de myopathies inflammatoires paranéoplasiques, la surexpression de marqueurs tumoraux (CA125, CA19-9) pourrait permettre d'identifier les formes associées à un cancer [53].

Ainsi, la recherche immunologique exige son intérêt car certains AA orientent vers un risque élevé ou moindre d'association paranéoplasique comme par exemple l'Ac anti-Mi2 qui est associé à une diminution du risque de cancer, globalement élevé au cours des DM [10].

III. Données épidémiologiques :

Nous avons réunis 25 DM, 9 PM, 1 SAS et 13 OM.

C'est le cas dans la majorité des essais cliniques, comme par exemple, Meyer et al qui ont regroupé 4 cas de PM, 20 cas de DM et 12 cas d'OM en 1987 ou encore Ghirardello et al en 2010 qui ont recensé 100 PM, 65 DM, 34 OM et 9 myosites associées au cancer [54,55].

Ce sont des maladies rares dont l'incidence annuelle est de 5 à 10 cas par million d'habitants. La prévalence est de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes [56].

1. Age :

Dans notre série, nous avons observé un âge moyen de 44 ans, ce qui est proche à celui retrouvé dans les essais cliniques, qui rapportent un âge moyen entre 45 à 50 ans [57].

2. Sexe :

Notre cohorte est composée majoritairement de femmes, avec un sexe-ratio de près de 6 (41 femmes/7 hommes). Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui note une prédominance féminine pour ces maladies [38,58,59].

3. Antécédents pathologiques:

On connaît surtout la fréquence de MAI dans les familles de myopathies inflammatoires [60] en particulier chez les femmes avec une recrudescence avec l'âge. Ces faits seraient en faveur d'une prédisposition génétique polygénique soulignée précédemment.

Chez nos patients, aucun antécédent de MAI n'est trouvé.

IV. Diagnostic positif :

Le diagnostic de myosite sera suspecté chez l'adulte, devant un déficit des racines, évolutif, sans notion familiale, avec une élévation des CPK [61].

Il repose sur l'analyse de l'atteinte musculaire (mode d'installation, topographie du déficit moteur, élévation des enzymes musculaires, tracé à l'EMG, imagerie musculaire et anomalies histologiques) et l'analyse d'une éventuelle atteinte extra-musculaire. Si l'atteinte musculaire est le mode de révélation principal, les signes extra-musculaires peuvent être au premier plan, voire inauguraux [62]. Ces données de la littérature confortent nos résultats, car les signes extra-musculaires ont été trouvés avec une fréquence plus élevée que la faiblesse musculaire. Il reste à noter, que cette dernière a probablement été prise pour une fatigue, compte tenu, du biais de subjectivité inhérent à l'examineur.

En outre, le bilan musculaire et extra-musculaire permet une évaluation de la sévérité de la maladie et de son pronostic [62].

Parfois, une néoplasie, une atteinte systémique, la présence d'AAM ou spécifiques de myosites orienteront encore plus sûrement vers l'origine acquise auto-immune et le cadre syndromique (OM, SAS) [5,6].

1. Les caractéristiques cliniques :

1.1. Examen neurologique :

a. La faiblesse musculaire :

La faiblesse se développe habituellement sur plusieurs semaines à plusieurs mois [63]. Le déficit moteur est typiquement de type myogène, touchant la musculature striée de façon bilatérale, symétrique et non sélective [63]. Il prédomine sur les muscles proximaux, notamment sur les ceintures scapulaires et surtout pelviennes et sur les muscles cervicaux. L'intensité de la faiblesse musculaire est variable d'un sujet à un autre, allant d'une simple gêne fonctionnelle à une paralysie flasque rendant le sujet grabataire [63].

Quatre vingt sept et demi pour cent de nos patients ont présenté un déficit moteur proximal symétrique, intéressant les deux ceintures scapulaire et pelvienne mais avec prédominance au niveau de cette dernière. Ces résultats rejoignent ceux des séries habituelles qui enregistrent un taux entre 87 et 90 % [64,65].

b. Les myalgies et l'amyotrophie :

Les myalgies, observées dans 25 à 70 % des myosites, sont rarement au premier plan [63]. L'amyotrophie est rare sauf dans la MI [66].

Nos résultats sont similaires à ces données de la littérature puisque 64,6% des patients ont présenté des myalgies, et 7 patients seulement avaient une amyotrophie au moment du diagnostic.

1.2. L'examen dermatologique :

La survenue de manifestations cutanées caractérise la DM [3, 31, 63].

Plusieurs aspects cliniques très caractéristiques de la maladie sont présents dans 70 % des cas, et permettent, à eux seuls, d'affirmer le diagnostic même sans atteinte musculaire [67] :

- L'érythème oedémateux avec lésions lilacées des paupières (rash héliotrope) (Figure 4) ;
- L'érythème maculeux en bande du dos des mains avec, en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes, des lésions plus papuleuses (papules de Gottron) (Figure 5A). Ces lésions peuvent survenir sur d'autres articulations (chevilles, genoux, coudes) (Figure 5B);
- L'atteinte de la sertissure de l'ongle, douloureuse (signe de la manucure), avec un épaissement de la cuticule et des mégacapillaires visibles à l'oeil nu (Figure 8) ou à l'aide du capillaroscope. Ce signe peut être observé dans le lupus cutané, mais le plus souvent de manière plus discrète que dans la DM;
- L'érythème flagellé, réalisant un aspect en bandes linéaires sur le tronc et la racine des membres, est rarement observé, mais serait également spécifique de la DM;
- Des mégacapillaires des gencives à la base des dents.

D'autres aspects moins spécifiques de la maladie sont observés [67] :

- Un érythème étendu de l'ensemble du visage, sans atteinte oedémateuse des paupières pouvant faire discuter en l'absence de myosite une dermite de contact, une photodermatose, ou encore un lupus (qui peut comporter une atteinte musculaire);
- Un érythème en forme de V du décolleté (Figure 6);
- Un érythème du haut du dos et sur les épaules réalisant un aspect en châte (Figure 7);
- Des lésions poïkilodermiques associant un érythème télangiectasique de la partie haute du tronc (Figure 6);
- Des macules hyper- et hypopigmentées, et une atrophie, en particulier sur le haut du dos, le décolleté antérieur, les avant-bras;

- Des lésions érythématosquameuses, avec des squames plus ou moins épaisses du visage, des mains (Figure 9A), ou du scalp (Figure 9B). On peut ainsi observer des aspects ressemblant à un psoriasis, une dermite séborrhéique, un pityriasis rubrapilaire;
- Un aspect de dermite irritative des mains avec une hyperkératose fissuraire des doigts, décrit dans la littérature anglosaxonne sous le terme de main de mécanicien;
- Une érythrodermie;
- Des lésions vésiculeuses, bulleuses, ulcérées ou nécrotiques, plus fréquentes quand la DM est associée à un cancer;
- Des lésions de panniculite, qui peuvent se calcifier;
- Des lésions de lipoatrophie sans lésion clinique de panniculite préalable plus fréquentes chez l'enfant;
- Des lésions infiltrées et scléreuses rapportées sous le terme de mucinose en plaques ou de scléromyxoedème.

Soixante six virgule sept pour cent de nos patients ont présenté un rash typique de DM dont 84,4% avaient un érythroedème périorbitaire avec lésions lilacées des paupières. Ces résultats sont plus élevés que ceux trouvés dans la série établie par Koh et al [64] qui rapportent une fréquence de 50,7% pour le rash.

1.3. Examen cardio-vasculaire :

La recherche d'une atteinte cardiaque au cours des myosites primitives est systématique car elle conditionne le pronostic. Il existe une discordance entre la relative rareté des manifestations cardiaques symptomatiques et la fréquence des anomalies électriques [70]. De fait, l'exploration para-clinique demeure indispensable même dans les cas asymptomatiques.

Une étude a été menée par Gupta et ses collègues [71] sur 195 patients avec MII : vingt-sept patients (13.8 %) avaient un murmure systolique, 21 ont rapporté une dyspnée (10.8 %), 15 une angine de poitrine (7.7 %), 10 avaient des palpitations et 3 avaient un oedème périphérique. Dans notre cohorte 22,9% des patients ont présenté une dyspnée et 8,3% une dyspnée associée à

des palpitations. La difficulté de préciser l'origine pulmonaire ou cardiaque peut expliquer la fréquence élevée de la dyspnée dans notre cohorte.

1.4. Examen ostéo-articulaire :

Les manifestations articulaires sont notées chez 15 à 30 % des patients atteints de myosite pure. Il s'agit essentiellement d'arthralgies inflammatoires, oligoarticulaires, intéressant principalement les poignets, genoux, épaules, les articulations interphalangiennes proximales et métacarpophalangiennes. Les arthrites sont exceptionnelles sauf dans le cadre du SAS [63].

Les arthralgies ont été retrouvées chez 35,4% de nos patients, associées à des arthrites chez 10,4%. Nos résultats, sont donc proches à ceux rapportés dans la littérature. Par exemple : dans la série de Koh et al [64], 34,7% des patients ont présenté des signes articulaires, à type d'arthralgies et/ou des arthrites.

2. Les caractéristiques para-cliniques :

2.1. Les enzymes musculaires (CPK):

La majorité de nos patients ont eu une rhabdomyolyse initiale, mais 29,2% n'en ont pas présenté. Nos résultats concordent avec les données de la littérature qui précisent qu'il existe de véritable DM sine myositis c'est-à-dire avec CPK normaux, et qu'à l'inverse ces enzymes musculaires peuvent être augmentées dans d'autres situations de myosites non inflammatoires. L'absence de rhabdomyolyse ne doit donc pas remettre en cause le diagnostic [68].

Quatre patients parmi ceux qui ont présenté un taux normal de CPK, ont fait le dosage de ces enzymes après le début du traitement, ce qui peut expliquer, probablement, ces faux négatifs.

2.2. L'électromyogramme:

Les perturbations électriques, orientant vers une PM ou DM sous-jacente, ont été recensées. Il s'agit de la mise en évidence [69]:

- Au repos d'une abondance de l'activité de fibrillation, de nombreux potentiels spontanés provenant de fibres musculaires isolées, de potentiels de fibrillation, et de potentiels lents de dénervation, salves pseudo-myotoniques;
- Lors de la contraction musculaire : la détection d'une réduction de la durée et de l'amplitude des potentiels d'unité motrice, avec présence d'indentations sur les phases montantes et descendantes des potentiels d'unité motrice.

C'est un examen de bonne sensibilité pour les MII ($\geq 85\%$), mais conserve une spécificité médiocre (33%) [68]. Dans notre étude, cet examen n'a pas été réalisé dans 10% des cas.

Il est important de préciser qu'un EMG réalisé de façon isolée et considéré comme normal, n'exclut pas la possibilité d'une atteinte musculaire. Il doit être corroboré aux autres examens et au tableau clinique.

L'EMG permet de souligner la sélectivité de l'atteinte musculaire et de préciser la topographie (proximale/distale), le caractère symétrique ou asymétrique de la pathologie musculaire. Un tracé myogène peut être faussement positif. L'interprétation de cet examen est donc un exercice difficile, où la sémiologie clinique permet de guider sa réalisation. Il reste un outil indispensable pour éliminer les diagnostics différentiels comme par exemple, l'amyotrophie spinale (d'origine neurogène), ou encore la myopathie cortico-induite.

Chez 79,4 % (58/73) des patients dans la série de Koh, l'EMG était compatible avec une myopathie inflammatoire [64]. Dans notre cohorte, 76,7% (23/30) ont eu un syndrome myogène à l'EMG, ce qui est proche des données de la littérature [64, 65, 72].

2.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) musculaire:

L'utilisation de l'IRM musculaire dans la prise en charge de patients suspects de MII est de plus en plus fréquente. Elle peut s'avérer utile dans plusieurs situations : l'aide au diagnostic, l'identification d'un site musculaire à biopsier, l'évaluation et la surveillance lésionnelle sous traitement [73].

Trois séquences plutôt ciblées sur le bassin et les membres inférieurs sont réalisées : le T1 écho de spin, le STIR (Short Time Inversion Recovery) et le T1 écho de spin avec saturation des graisses et injection de gadolinium [74,75]. Il est alors possible d'objectiver :

- Une amyotrophie en séquence T1,
- Une infiltration graisseuse marquée par des images linéaires en hyper-signal T1 au sein du muscle,
- Des lésions inflammatoires apparaissant en hyper-signal en STIR, et pouvant prendre le contraste après injection de gadolinium en séquence T1,
- Un oedème au sein et autour du muscle représenté par une zone en hyper-signal en séquence STIR (Figure 18),
- Des calcifications intramusculaires en hypo-signal sur les séquences pulsées,
- Des réticulations sous cutanées possiblement secondaires à l'oedème sous cutané ou au processus infiltratif (Figure 18).

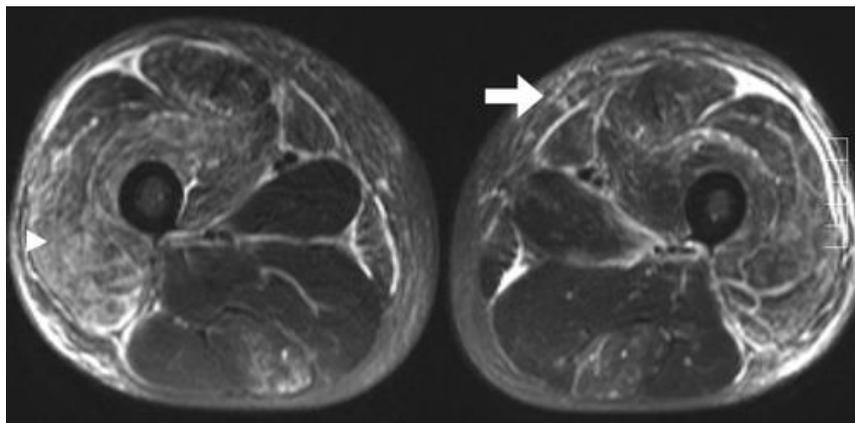


Figure 18 : Hyper-signaux diffus des muscles de la loge antérieure de la cuisse ainsi que dans le tissu sous cutané et épaissement de la peau [75].

L'IRM peut également orienter le diagnostic de MII vers l'un de ses sous-groupes. En effet, la PM montrera des lésions inflammatoires prédominantes en proximal (Figure 19), et toucheront préférentiellement le groupe musculaire postérieur alors que dans la MI, ces anomalies siègent au niveau du quadriceps. L'atrophie et l'infiltration graisseuse sont en général peu marquées au moment du diagnostic [73].

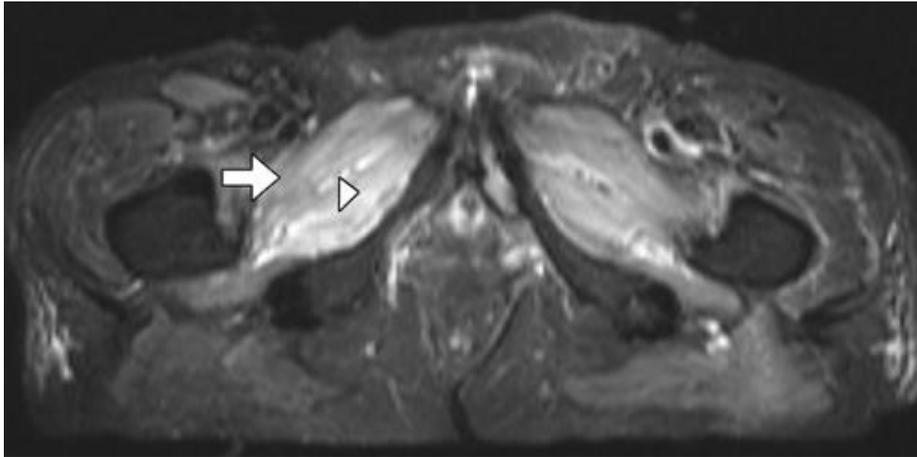


Figure 19 : Œdème diffus et inflammation des muscles obturateur externe et pectiné en séquence STIR chez un patient atteint de PM [75].

Néanmoins, l'IRM musculaire souffre d'un manque de spécificité comme outil diagnostique. Ces hyper-signaux peuvent être observés après un effort ou au cours d'autres myopathies [73].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de l'IRM musculaire.

2.4. La biopsie musculaire :

Effectuée dans un laboratoire spécialisé, permet de confirmer le diagnostic. Elle montre un processus de nécrose/régénération non spécifique, car présent dans les dystrophies et certaines myopathies toxiques. Deux éléments sont la clé du diagnostic [59,66]:

- Une inflammation dont la caractérisation est impérative pour le diagnostic : il faut distinguer une inflammation lymphocytaire et macrophagique périvasculaire (DM), ou endomysiale, envahissant des fibres non nécrotiques (PM, MI) qui a une valeur diagnostique, d'une inflammation secondaire constituée de macrophages autour des fibres musculaires en nécrose qui a un rôle de détersion de ces fibres et qui peut être présente dans certaines dystrophies ou myopathies toxiques;
- L'expression sarcolemmique du CMH de classe I, normalement absente sauf sur les fibres en régénération.

Par ailleurs, il existe des critères anatomopathologiques caractérisant chaque entité :

- ❖ pour la DM, elle est reconnue sur la BM par la présence de [67] (Figure 20):

- Infiltrat inflammatoire péri-vasculaire (LB, CD4+, CD8+ et macrophages).
- Atrophie péri-fasciculaire.
- Dépôts de la fraction terminale du complément (C5b9) dans les capillaires.

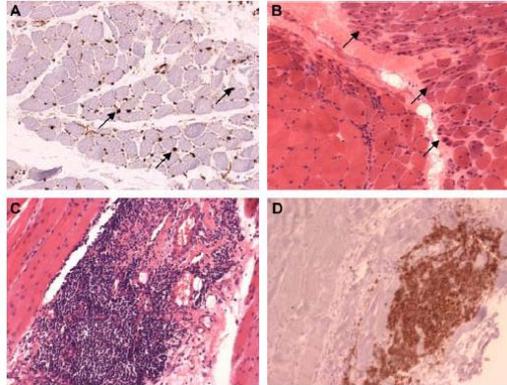


Figure 20 : Lésions histologiques de la DM [1]

- A - Dépôts de la fraction C5b-9 du complément dans les capillaires musculaires.
 - B - Atrophie péri-fasciculaire secondaire à l'ischémie.
 - C - Infiltrat inflammatoire péri-vasculaire.
 - D - Immunohistochimie d'anticorps anti-CD20 témoignant de la présence de LB.
- ❖ pour la PM [66] (Figure 21):

- Infiltrat inflammatoire endomysial.
- Infiltrat inflammatoire péri-nécrotique (LT CD8+ et macrophages).
- Fibres envahies.
- Expression diffuse de HLA classe I.

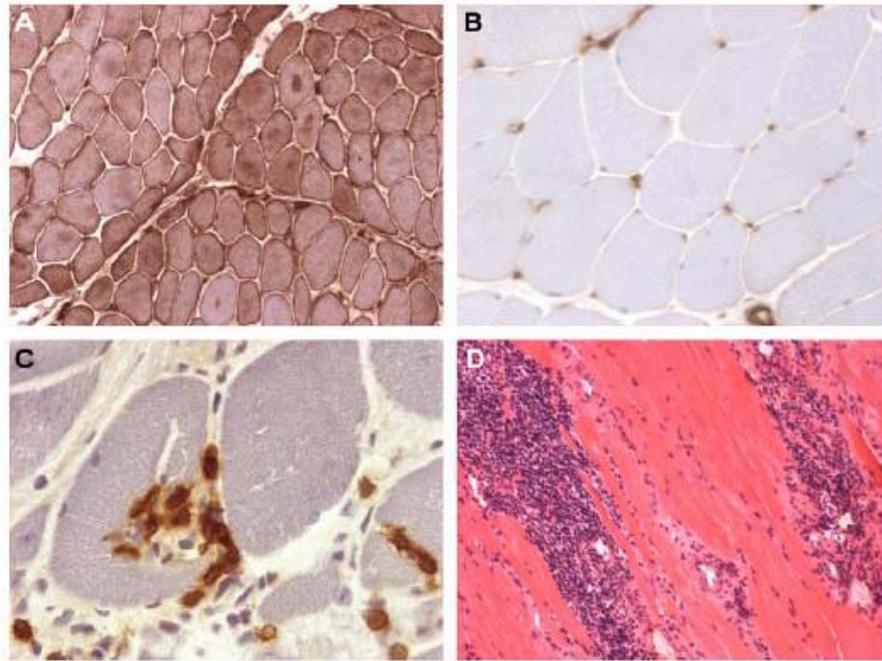


Figure 21: Lésions histologiques de la PM [1].

- A – Surexpression des molécules HLA de classe I.
- B – Absence de marquage des fibres à l'inverse des capillaires.
- C – Envahissement partiel de la fibre musculaire par des LT CD8 +.
- D – Infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées au niveau de l'endomysium.

❖ pour la MI [33] (Figure 22):

- Infiltrat inflammatoire endomysial et péri-nécrotique (LT CD8+ et macrophages).
- Fibres envahies.
- présence de vacuoles bordées contenant l'un et/ou l'autre : 1) dépôts amyloïdes ;
2) tubulofilaments de 15–18nm de diamètre en microscopie électronique.

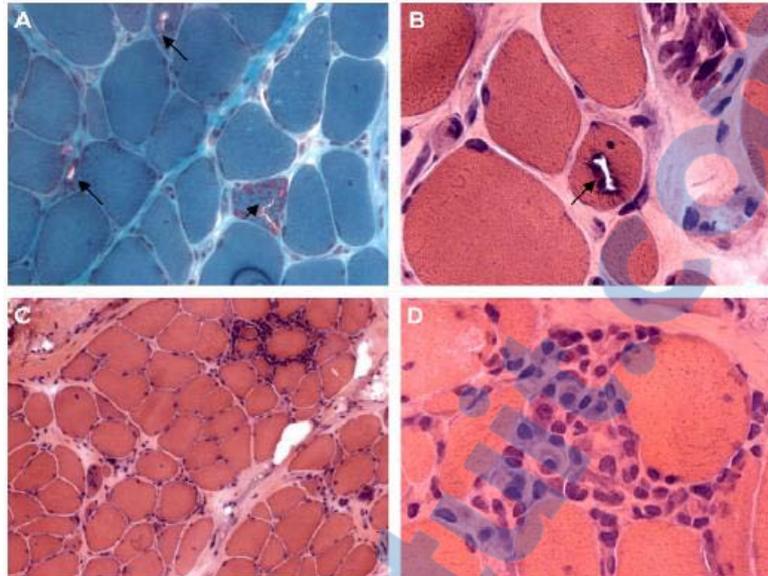


Figure 22 : Aspect histologique d'une MI [1].

A et B – Aspect typique de vacuoles bordées et de fibre rouge déchiquetée.

C – Infiltrat inflammatoire de l'endomysium.

D – Fibre partiellement envahie.

Dans notre série, la BM est revenue positive chez 84,2% (16/19). Ces résultats rejoignent ceux rapportés dans les séries [64,72,76,77] : dans la série de Koh, 76,4% (42/55) des cas avaient une BM positive [64].

En revanche, des discordances entre les résultats histologiques et les diagnostics définitifs ont été notées, cela souligne la difficulté d'analyse histologique rencontrée suite aux contraintes techniques.

2.5. L'exploration cardiaque :

L'atteinte cardiaque est probablement sous-estimée au cours des myosites primitives. Sa fréquence est diversement appréciée selon les critères retenus [31,63]. Une symptomatologie clinique cardiaque ne s'observe que dans 10 à 15% des myosites, mais peut être responsable de morts subites [71]. Elle est donc à rechercher à travers la réalisation d'un ECG, d'une échographie cardiaque et si besoin d'une IRM cardiaque.

Elle reste encore mal décrite au cours des MII mais semble prédominer au cours des PM associées aux Acs antimitochondries [78] ou des MNAI à Ac anti-SRP [66].

Les manifestations cardiaques décrites au cours des myosites sont les suivantes [71]:

- Myocardite d'origine inflammatoire symptomatique, accompagnée d'anomalies électriques : bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire, anomalies de la repolarisation ou troubles du rythme (extrasystoles supra-ventriculaires et ventriculaires, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale et/ou ventriculaire).
- Insuffisance cardiaque : c'est l'atteinte la plus fréquente.
- Myocardite inflammatoire isolée et asymptomatique.
- Épanchement péricardique.
- Anomalie valvulaire.
- Atteinte des vaisseaux coronaires.

Zhang et ses collègues [79] ont constaté que l'insuffisance cardiaque congestive était la plus rapportée (32–77 %), ils ont également déclaré que l'atteinte cardiaque pourrait survenir pendant les périodes stables ou actives de la maladie : 13 à 72 % des patients avaient des complications infracliniques dont les changements du segment ST étaient les plus fréquentes suivies de l'hypertrophie ventriculaire, la maladie valvulaire objectivée dans 7–23 %, et la péricardite dans 8–66.7%.

Dans notre travail, 12,5% des patients avaient une péricardite, ce qui rejoint les données de la littérature.

2.6. Bilan immunologique :

Lorsque le diagnostic est encore incertain, et que la BM ne permet pas de nous orienter vers une entité nosologique distincte, les outils immunologiques trouvent ici tout leur intérêt.

Les auto-antigènes cibles des myopathies inflammatoires sont un groupe de molécules intracellulaires dont l'expression n'est pas spécifiquement musculaire. Ils sont libérés lors d'une agression des fibres musculaires puis présentés au système immunitaire par des molécules HLA particulières [80–83].

Ces auto-antigènes sont aussi exprimés par d'autres tissus comme les poumons, la peau mais aussi par certaines tumeurs. Ils peuvent être « démasqués » lors d'une agression du muscle (par différents mécanismes) et/ou être « hyperexprimés » lors de la régénération par les fibres musculaires et les cellules de l'infiltrat inflammatoire, ce qui va aboutir à une réponse de l'organisme par production des AA dirigés contre ces auto-antigènes [84].

Ainsi, 60 à 80 % des MII sont associées à des AA [85], ce qui conforte nos résultats car ce bilan est revenu positif chez 57,5% des patients inclus dans notre étude. Mais il faut distinguer les ASM des AAM. Les ASM ne sont observés qu'au cours des MII et sont présents dans 30 à 58 % des cas [85], alors que les AAM sont aussi présents au cours d'autres MAI comme la sclérodermie, le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren par exemple. Chez un patient donné, il n'existe qu'un seul ASM en règle générale qui peut parfois être associé à un ou plusieurs AAM [85].

a. Auto-anticorps spécifiques de myosites :

a.1. Les anticorps antisynthétases :

Les ASM pourraient avoir un rôle pathogène direct. C'est surtout les anti-histidyl-ARNt synthétases (Jo-1) (Figure 23) qui ont été étudiées avec différents résultats particulièrement intéressants. Ces AA reconnaissent une enzyme cytoplasmique : l'histidine-ARN(acide ribonucléique)-t-synthétase impliquée dans la synthèse protéique. Un des arguments qui suggèrent le rôle pathogène des anti-Jo-1 est que le taux sérique et l'affinité peuvent fluctuer avec l'activité de la maladie, suggérant un mécanisme de maturation lié à l'exposition aux auto-antigènes, comme cela a été décrit pour plusieurs autres AA pathogènes [86-88].

Les Acs anti-Jo-1 sont décelés chez 10 à 30% des patients atteints de PM, constituant le SAS et associant : un phénomène de Raynaud (60% des cas), des manifestations articulaires (90% des cas), une hyperkératose fissurée et desquamante des mains, ainsi qu'une PID (50 à 100% des cas) [89-91].

À ce jour, sept autres Acs ayant pour cible d'autres ARN-t-synthétases ont été identifiés (Tableau VII). Néanmoins, seuls les Acs anti-Jo-1, PL-7 (anti-thréonyl-ARNt synthétase), PL-

12(anti-alanine-ARNt synthétase), EJ et OJ (anti-isoleucyl-ARNt synthétase) sont détectables en routine par les kits commerciaux [10].

Il existe au sein du SAS des différences phénotypiques. En effet, Hervier et al, ainsi que d'autres équipes, ont pu montrer que les patients ayant des Acs anti-PL-7 ou PL-12 avaient un phénotype propre avec une PID plus fréquente et une atteinte musculaire moins fréquente ou moins prononcée que les patients avec Ac anti-Jo-1. De plus, ce phénotype est associé à un pronostic plus sombre [92-94]. Cela souligne l'intérêt majeur de ces outils diagnostiques et pronostiques.

Dans notre cohorte, parmi 18 patients chez qui cet Ac a été recherché, seuls 4 cas (22,2%) avaient un Ac anti-Jo-1 positif dont un cas de SAS, et 3 cas de PM. Les autres Acs antisynthétases (PL-7, PL-12, EJ) demandés chez 4 patients sont revenus négatifs. Par conséquent, la présence d'Ac anti-Jo-1, identifié comme spécifique du SAS, chez des patients avec PM doit nous alerter sur la possibilité d'un manque de cohérence dans le dossier et la remise en question doit être facile.

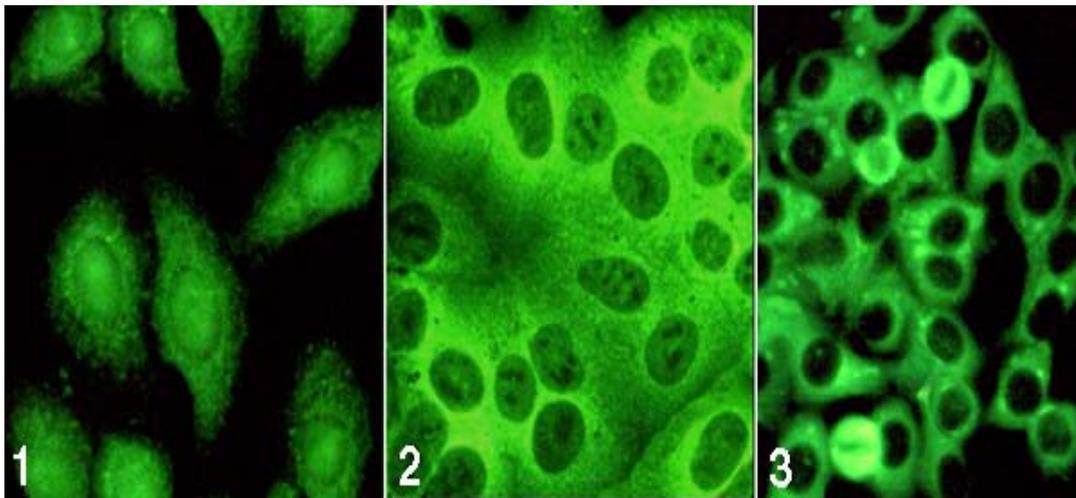


Figure 23 : Les Acs antisynthétases.

1 : Ac anti-Jo-1, 2 : Ac anti-PL-12, 3 : Ac anti-PL-7 sur cellules HEp2.
La fluorescence du cytoplasme est de type finement granuleux.
Service d'Immunologie du CHU Mohamed VI- Pr. B. ADMOU

a.2. Les anticorps spécifiques de dermatomyosite (Mi-2, TIF1- γ , MDA5, et SAE) :

En plus des anti-Mi-2, un certain nombre d'autres AA sont trouvés dans la DM, à savoir les Acs dirigés contre le facteur intermédiaire de transcription1- γ (TIF1- γ), MDA5 (Melanoma

differentiation-associated gene 5), et l'enzyme SUMO-1-ACTIVATING hétérodimaire (SAE). Ces Acs sont associés à des syndromes cliniques distincts, y compris le risque différentiel de manifestations cutanées, de PID et de malignité [95].

✚ **Les anticorps anti-Mi-2 :**

L'Ac anti-Mi-2 (Figure 24) est le premier Ac à avoir été associé spécifiquement à la DM. Il est observé chez 4 à 6 % des malades avec une MII [85] et chez environ 10 à 20 % des DM [96].

Cet Ac reconnaît le complexe protéique nucléaire NURD (nucleosome remodeling histone deacetylase) impliqué dans la transcription de l'ADN. Sa présence ne définit pas un sous-type de DM mais une forme « classique » [10]. Il est associé à un risque faible de PID et de malignité [97] et il confère généralement une réponse favorable au traitement ainsi qu'un bon pronostic [98].

L'Ac anti-Mi-2 a été réalisé chez 4 patients avec DM dans notre cohorte, et s'est révélé négatif dans tous ces cas.

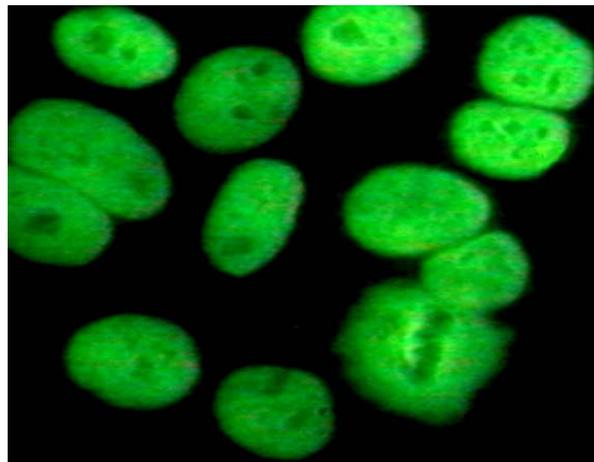


Figure 24 : Ac anti-Mi2 : Fluorescence très finement granuleuse.

Service d'Immunologie du CHU Mohamed VI- Pr. B. ADMOU

✚ **L'anticorps anti-CADM-140 (MDA5):**

MDA5 (Melanoma Differentiation-Associated protein 5) fait partie des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires spécifiques de pathogènes intracellulaires. Il est donc impliqué dans l'immunité innée via son rôle de capteur de la réplication virale par la liaison de

l'ARN viral double brin à son domaine hélicase. Il induit alors la production d'interféron de type 1 impliqué dans la clairance virale [99].

Les DM présentant cette spécificité ont la particularité d'être fréquemment amyopathiques ce qui a donné son nom à cet Ac (Clinically Amyopathic DermatoMyositis). La fréquence rapportée de cet AA est de 13 à 35 % des patients atteints de DM et de 53 à 73 % des patients présentant une DM amyopathique [100]. Ce sous-groupe a comme particularité une atteinte interstitielle marquée et rapidement évolutive expliquant le pronostic très sévère de cette sous-population. En effet, une étude asiatique a montrée que 46% des patients présentant cette spécificité décédaient d'une défaillance respiratoire dans les 6 mois suivant leur diagnostic [101]. Un seul cas d'association à une pathologie maligne a été rapporté [102].

Ces AA n'ont pas été réalisés chez nos patients.

✚ Les anticorps anti-TIF1- γ :

Récemment, la présence d'Ac anti-TIF1- γ a été spécifiquement rapportée au cours des DM, avec une fréquence de 11 % [103]. Cet Ac reconnaît le facteur de transcription nucléaire TIF1- γ (transcription intermediary factor 1 family proteins) impliqué dans la voie de signalisation du TGF- β . Sa détection est intimement liée à la présence d'un cancer avec une valeur prédictive positive de 42 % alors que sa négativité aurait une valeur prédictive négative de 97 % [57]. La présence de cet Ac serait à l'inverse associée à l'absence d'atteinte respiratoire [57].

Historiquement, cet ASM a été identifié comme reconnaissant à la fois d'un antigène de 155 kDa et de 140 kDa. Secondairement, il a été montré que l'antigène de 155 kDa correspondait à la protéine TIF1- γ alors que l'antigène correspondant à 140 kDa était le TIF1- α [103]. L'anti-TIF1- α serait lui aussi spécifique de la DM et est fréquemment associé à la présence d'Ac anti-TIF1- γ [104]; il peut être aussi associé à l'anti-Mi-2 et dans ce cas le risque de cancer serait diminué. À ce jour, seuls des kits commerciaux pour la détection de l'anti-TIF1- γ ont été développés et mis sur le marché [104].

✚ L'anticorps anti-SAE :

Cet AA est dirigé contre une enzyme activant les protéines SUMO (small ubiquitin-like modifier). Celles-ci sont impliquées dans les modifications post-traductionnelles. Ce sous-groupe a comme particularité d'avoir une atteinte musculaire sévère avec une dysphagie fréquente alors que sa présentation initiale est habituellement une DM amyopathique [105]. En revanche, l'atteinte interstitielle pulmonaire et l'association à un cancer sont rares [106].

a.3. Les anticorps spécifiques de la MNAI :

✚ Les anticorps anti-SRP :

L'Ac anti-SRP (Figure 25), décrit pour la première fois en 1986 [107], est présent chez 3 à 6 % des patients souffrant de MII [85] et 17 % des patients ayant une MNAI [108].

Typiquement, ces myopathies se distinguent des autres MII par un déficit moteur d'emblée sévère, d'installation aiguë, une dysphagie significative avec une élévation importante des enzymes musculaires et l'absence ou la rareté de manifestations extra-musculaires. Elles nécessitent des traitements prolongés en raison des rechutes fréquentes [109].

Cependant, dans certains cas, l'installation est beaucoup plus lente mimant une dystrophie musculaire, conduisant au diagnostic erroné de dystrophie musculaire « non étiquetée » à la lumière des résultats moléculaires. La découverte de la présence de l'Ac anti-SRP après parfois plusieurs années a des implications thérapeutiques majeures car elle permet de proposer des traitements efficaces, conduisant parfois à la reprise de la marche. Le titre de l'anti-SRP est corrélé à l'activité de la maladie [110].

Ces AA ont pu être faits chez deux patients de notre série avec résultats négatifs.

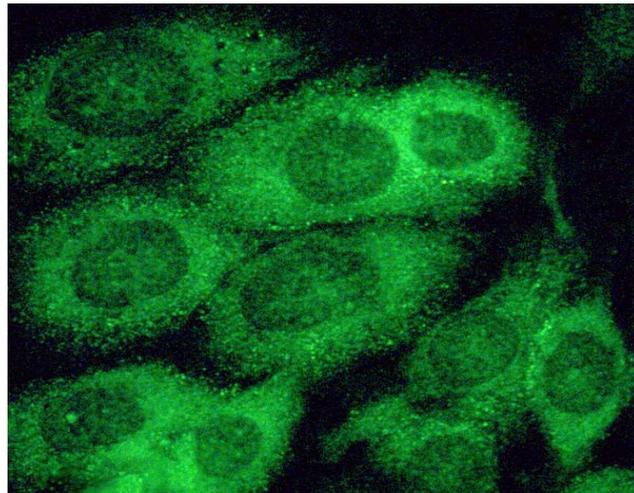


Figure 25: Ac anti-SRP.

Service d'Immunologie du CHU Mohamed VI- Pr. B. ADMOU

✚ Les anticorps anti-HMGCR :

Jusqu'en 2010, seuls 26 % des patients ayant une MNAI avaient un ASM. L'équipe de Mammen a pu identifier la présence d'un Ac anti-HMGCR chez 42 % des patients souffrant de MNAI et 6 % de patients avec MII [108]. Sa cible antigénique est la 3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzyme A réductase (anti-HMGCR) [111].

Les caractéristiques cliniques et histologiques sont proches de celles observées chez les patients avec Ac anti-SRP hormis le fait qu'on note une prise de statines dans 75 % des cas [112]. Cet Ac est spécifique des MNAI puisqu'il n'est pas observé chez les patients traités par statines y compris ceux ayant une intolérance aux statines [113]. De plus, comme l'anti-SRP, il est corrélé à l'activité de la maladie [114].

a.4. Les anticorps spécifiques de myosites à inclusions (cNIA) :

Les Acs anti-cN1A (cytoplasmic 50-nucleotidase 1A) sont récemment identifiés chez les patients avec MI. Le rôle des LB dans leur pathogénie a été évoquée [55,115,116].

Ces AA ont une grande spécificité, mais peuvent se trouver dans d'autres MAI comme par exemple le LES ou le SGJ [115-118]. Dans une cohorte australienne, parmi 69 patients atteints de MI confirmée histologiquement, 24 patients (34,8%) ont présenté des AA anti-cN1A bien qu'une sensibilité de plus de 70% ait été rapportée [115,119].

Tableau VII: Fréquence et caractéristiques des principaux ASM [85].

Nom de l'Ac	Cible antigénique	Fréquence au cours des MII (%)	Type histologique	Détection en routine	Association possible
Jo-1	Histidine-t-ARN-synthétase	15	PM/DM	Oui	Atteinte pulmonaire
PL-7	Thréonine-t-ARN-synthétase	5	PM/DM	Oui	Atteinte pulmonaire
PL-12	Alanine-t-ARN-synthétase	1	PM/DM	Oui	Atteinte pulmonaire
OJ	Isoleucine-t-ARN-synthétase	< 1	PM/DM	Oui	Atteinte pulmonaire
EJ	Glycine-t-ARN-synthétase	< 1	PM/DM	Oui	Atteinte pulmonaire
KS	Asparagine-t-ARN-synthétase	< 1	PM/DM	Non	Atteinte pulmonaire
Mi-2	Complexe nucleosome remodeling histone deacetylase	6	DM	Oui	Risque de cancer faible
TIF1-γ	Transcriptional intermediary factor 1-γ	6	DM	Oui	Risque de cancer élevé
MDA-5	Melanoma differentiation-associated gene-5	6	DM	Oui	Atteinte pulmonaire
SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme	5	DM	Non	-
SRP	Signal recognition particle	3	MNAI	Oui	Atteinte pulmonaire
HMGCoA-R	3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase	6	MNAI	Oui	-

b. Les auto-anticorps associés aux myosites :

Il existe deux situations distinctes : soit les signes musculaires sont inauguraux, soit ils surviennent chez des patients déjà suivis pour une MAI.

Dans le premier cas, la découverte d'AAM est importante car elle orientera, d'une part, vers une maladie musculaire acquise et, d'autre part, conduira le plus souvent au diagnostic de myosite de chevauchement. Même si une MAI systémique (SS ou LES par exemple) peut se révéler par une myosite [10], le plus souvent le diagnostic d'OM est porté isolément car même si des AAM sont présents il n'existe pas, en général, de critères suffisants pour retenir le diagnostic de MAI associée [10].

Tableau VIII : Fréquence des principaux AAM dans notre cohorte en comparaison avec différentes séries.

AA	France		Canada		Australie		Europe		Notre cohorte	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ro-52	30/155	19	30/100	30	35/147	23,8	106/417	25	-	-
Ro-60/SSA	-	-	11/100	11	12/147	8,2	17/417	4	9/40	22,5
La/SSB	-	-	-	14	0	0	21/417	5	4/40	10
Anti-Ku	-	-	-	23	4/147	2,7	-	-	1/40	2,5
Anti-PM-Scl	-	-	-	9	10/147	6,8	34/417	9	0	0
Anti-U1RNP	-	-	-	15	-	-	25/417	6	3/40	7,5
Anti-scl70	-	-	-	-	-	-	-	-	3/40	7,5

Les Acs anti-Ro-52 sont les AAM les plus généralement détectés [85,120] et ils ont été trouvés chez 35/147 (23.8 %) patients atteints de myosite d'une cohorte australienne [121], chez 30/155 patients (19 %) d'une Cohorte française [123], 30/100 (30 %) patients canadiens [85] et chez 106/417 (25 %) patients dans une cohorte européenne [120] (Tableau VIII). Lorsque cet AA est dosé en association avec l'anti-Ro-60 (SSA) par ELISA en utilisant une combinaison des deux antigènes, plus de 20 % d'Ac anti-Ro-52 est manquée car la réactivité à Ro-52 et Ro-60 représente deux systèmes d'Acs distincts : la détection séparée de spécificité d'Ac anti-Ro est alors exigée [122,123]. Parmi les patients avec MAI, la présence de cet AA est associée à la PID [123,124].

Ces données de la littérature peuvent nous expliquer la fréquence élevée de l'anti-Ro-60/SSA dans notre cohorte d'autant plus que l'anti-Ro-52 n'a été dosé en aucun cas.

Les Acs anti-PM-Scl (Complexe humain exosome) sont un sous-ensemble d'Acs anti-nucléolaires observés chez les patients avec PM, SS et OM (PM/SS) [125]. Deux auto-antigènes ont été identifiés, qui sont : PM-Scl-70 et le PM-Scl-100 [126].

Parmi les patients avec PM ou DM, l'Ac anti-PM-Scl est trouvé chez ceux présentant une extension systémique pulmonaire et oesophagienne et quelques manifestations du SAS [127]. En plus, Marie et al ont rapporté que ces AA peuvent coexister avec la malignité et donc constituer un marqueur pronostique sévère [127]. De ce fait, il a été recommandé que les patients avec ces Acs soient étroitement surveillés pour leurs atteintes systémiques ainsi que paranéoplasiques [128].

Cet AA a été dosé chez 3 patients dans notre série et les résultats sont revenus négatifs.

Les Acs Anti-Ku sont trouvés chez environ 1 à 20 % des malades ayant une MII [85,96] et chez plus de 55 % des patients avec OM (PM/SS ou LES) [128]. Les patients présentant ces AA ont un phénotype proche du SAS avec un risque de PID [129]. Il était trouvé positif chez un patient de notre série avec CM (PM/SS/LES).

Des Acs anti-U1RNP peuvent aussi être retrouvés au cours des MII (10 % des cas) [85,96]; ils s'intègrent dans le cadre d'une CM qui associe, dans des proportions variables, des caractéristiques cliniques de LES, de SS et une myopathie inflammatoire. Ils sont classiquement associés à une myosite de bon pronostic [130]. Leur prévalence était de 6% dans la série européenne, et de 7,5% (3/40) dans notre série. Nos résultats sont proches de ceux de la littérature.

Finalement, les contraintes financières chez nos patients constituaient un obstacle majeur pour étayer les spécificités d'Acs. Dans un nombre non négligeable de cas, on s'est contenté d'une demande limitée d'AA voire même de s'en abstenir. Ce qui peut engendrer des illusions aussi bien sur le plan diagnostique que thérapeutique et surtout pronostique.

V. Extension systémique :

Si les MII intéressent, par définition, les muscles striés et/ou la peau, elles sont également associées à différentes atteintes viscérales notamment digestives et pulmonaires [7, 89, 90].

1. Atteinte pulmonaire :

Depuis sa première description en 1956 [131], cette association a été bien établie et elle constitue un facteur majeur de morbidité.

Il a été démontré que dans le tissu pulmonaire (de sujets sains), il existe un auto-antigène Jo-1 modifié par un clivage induit par le granzyme B. Ce néoantigène est localisé dans la membrane alvéolaire, suggérant qu'en cas d'immunisation anti-Jo-1 dans une myosite, la réponse immunitaire puisse agresser le poumon [132].

Ainsi, la présence d'un Ac anti-synthétase, quels que soient les signes cliniques respiratoires, impose une évaluation pulmonaire (TDM pulmonaire, EFR, test de marche de 6 minutes) [89]. Il faut souligner que l'atteinte pulmonaire peut précéder le diagnostic de myosite. Selon les séries, 21 à 29 % des patients présentent une myosite au moment du diagnostic sérologique porté dans le cadre de l'exploration d'une pneumopathie interstitielle «idiopathique» ou de polyarthralgies [89].

La radiographie thoracique systématique recherche des complications pulmonaires infracliniques de la myosite. La découverte d'un syndrome interstitiel justifie des investigations pulmonaires. Les EFR montrent un syndrome principalement restrictif souvent précédé d'une altération de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Le lavage bronchoalvéolaire montre, dans les formes aiguës évolutives, une hypercellularité faite essentiellement de polynucléaires neutrophiles ou de lymphocytes, et alors accessibles à une thérapeutique puis à un stade tardif séquellaire, d'éosinophiles puis de macrophages. La biopsie pulmonaire peut être utile pour classer la PID. Mais c'est surtout la TDM thoracique haute résolution qui permet d'orienter le diagnostic et son sous-type, et de suivre avec les EFR, l'atteinte pulmonaire [69].

Ces anomalies sont essentiellement [133-135]:

- La pneumopathie interstitielle ;
- Les pneumonies d'inhalation, dues en partie aux troubles moteurs pharyngo-oesophagiens;

- L'hypoventilation alvéolaire secondaire à une atteinte des muscles striés respiratoires (paralysie diaphragmatique, déficit des muscles intercostaux et respiratoires accessoires).

D'autres types d'atteintes pulmonaires ont moins souvent été décrits au cours des MII; il s'agit de l'hypertension artérielle pulmonaire isolée, des pneumopathies interstitielles iatrogènes (liées principalement au MTx) et des pneumothorax et/ou pneumomédiastin spontanés [90,134 ,136,137].

Ces complications surviennent chez 5 à 65 % des patients et la plus commune d'entre elles est la PID [89,90,120,134,138–141]. Troyanov et al ont rapporté une atteinte dans 24% au moment du diagnostic, et un syndrome interstitiel au scanner chez 17% des patients [6]. Un syndrome obstructif a été décrit chez 16 à 25 % des patients [133].

La moitié de nos patients (14,6%) ayant présenté un syndrome interstitiel sur la radiographie pulmonaire avaient une PID au scanner. Parmi ces patients, deux avaient des Acs anti-Jo-1 positifs. Des troubles ventilatoires restrictifs ont été retrouvés chez 12,5% de nos patients. Nos données sont moins significatives que celles rapportées dans les séries. Ceci peut être expliqué par la non réalisation systématique de ces examens, ce qui serait responsable de patients sous diagnostiqués et non une réduction de ces atteintes dans notre série.

2. Atteinte oeso-gastrique :

Selon la littérature, les patients atteints de myosites peuvent présenter une atteinte des muscles striés du pharynx, du larynx et de l'oesophage. Les trois phases de la déglutition peuvent être touchées avec pour principaux troubles une dysphagie aux solides et aux liquides. L'examen clinique peut trouver alors: une musculature linguale affaiblie, des plis vocaux flasques, une faiblesse des mouvements vélaires, et une diminution de l'amplitude de contraction pharyngée et de la tonicité du sphincter supérieur de l'oesophage (SSO) [142].

La dysphagie et les troubles de déglutition ont été observés dans 25 à 30% des cas selon Chérin [143], une autre étude a été menée chez 783 patients, 62 cas avaient une dysphagie dont

21% au moment du diagnostic [144]. La supériorité de cette atteinte chez nos patients peut être expliquée par le retard diagnostic.

Par conséquent, son existence devra nous amener à faire pratiquer une fibroscopie oesogastrique avant d'attribuer ce symptôme à la myosite d'autant plus qu'elle peut survenir ou réapparaître à long terme [63].

VI. Associations pathologiques :

1. Association aux cancers:

Une association fréquente est décrite. En reprenant l'étude épidémiologique de Hill et al. [145] bâtie à partir des fichiers nationaux de la Suède, du Danemark et de la Finlande et qui regroupe 1532 patients atteints de DM (618 patients) ou PM (914 patients), 32 % des DM et 15 % des PM ont développé un cancer.

Le diagnostic du cancer est concomitant de celui de la myosite dans 50 % des cas. Le cancer précède ou suit la myosite dans l'année dans 30 % des cas, et plus rarement, le décalage entre le diagnostic des deux maladies peut être plus long, jusqu'à cinq ans [145].

Les types de cancers varient selon les études. Dans la série de Hill et al. [145], les DM sont associées, par ordre décroissant de fréquence, avec des cancers des ovaires, des poumons, du pancréas, des lymphomes, de l'estomac et du côlon. Tandis que chez des patients asiatiques de Hong Kong, ce sont les carcinomes nasopharyngiens qui arrivent en tête [146,147]. Dans une autre étude, menée en Tunisie sur 40 patients avec MII [65], une néoplasie sous-jacente était observée dans 8 cas (4 néoplasies du sein et un cas chacun de cancer pulmonaire, colique, du cavum et du col utérin); la myopathie inflammatoire était révélatrice de la néoplasie dans 7 cas avec un délai moyen de 6 mois. Dans notre étude, 7 cas de DM paranéoplasique (28%) ont été recensés : 3 cas confirmés dont deux cas de tumeurs mammaires, un cas de carcinome à petites cellules, et 4 cas suspectés :

suspicion d'une tumeur ovarienne, un cas de goitre suspect et deux patients sont décédés au cours du bilan d'exploration. Nos résultats, sont donc similaires aux données de la littérature.

L'association fréquente des myosites aux cancers incite particulièrement à les rechercher, d'autant plus que l'on retrouvera des facteurs de risques associés. La question difficile est de savoir jusqu'où aller dans cette recherche.

Pour répondre à cette question, selon Amoura et al [53], le bilan minimum devant tout patient atteint de DM ou PM, doit comporter un scanner thoracique (qui se justifie de toute façon pour rechercher une atteinte pulmonaire) et abdominopelvien, une mammographie chez les femmes et un dosage des marqueurs tumoraux puisque, dans ce contexte, il est prouvé qu'ils ont une valeur prédictive positive. Ensuite, en fonction du contexte, on proposera une fibroscopie bronchique chez les patients fumeurs, une coloscopie (généralement accompagnée d'une gastroscopie) systématiquement chez les patients âgés de plus de 45 ans, rejoignant en cela les recommandations de l'Anaes pour les patients à haut risque, puisque l'association cancer colique et myosite est fréquente chez les sujets âgés [148,149]. Les autres investigations seront guidées par la clinique et les premiers examens complémentaires.

2. Association aux connectivites ou syndrome de chevauchement :

Il y a deux définitions du syndrome de chevauchement : soit tableau répondant aux critères diagnostiques d'une myopathie inflammatoire et à ceux d'une connectivite [3,5], soit tableau de myopathie inflammatoire associé à des signes systémiques [6].

Les points suivants sont communs à toutes les connectivites [58] :

- Dans les séries de myopathies inflammatoires, les 4 types (PM, DM, MI et MNAI) et la catégorie « myosite non spécifique » (qui comporte des lésions de PM et de DM) sont décrits avec toutes les connectivites [150–153]. Ces données corroborent nos résultats car différentes connectivites ont été diagnostiquées dans notre série : LES, SS, PR, GSJ.

- Dans les séries de connectivites, l'atteinte musculaire est en revanche souvent peu ou pas décrite sur le plan histologique [6] ;
- Une atteinte musculaire histologique asymptomatique est décrite notamment dans les séries autopsiques : les lésions caractéristiques de la connectivite peuvent être retrouvées dans le muscle. L'atrophie est fréquente, liée à la CTC ou à l'immobilisation (atteinte articulaire) [66];
- Les AAM sont parfois associés à certains OM avec une certaine valeur pronostique [6];
- Des myopathies d'autres origines se rencontrent dans les connectivites : myopathies cortisoniques, toxiques ou myopathies inflammatoires induites par certains médicaments [66];
- Certaines myopathies inflammatoires d'apparence isolées peuvent comporter certains signes systémiques (Raynaud, sclérodactylie, arthrite..); la présence de ces signes augmente le risque de développer une connectivite au cours de l'évolution [6,150].

2.1. Sclérodermie systémique:

La SS représente près de 40 % des OM [6,150]. Un déficit musculaire de sévérité variable est présent chez 90 % des patients, parfois associé à une cardiomyopathie. L'atteinte histologique est souvent mal définie. Schématiquement, on distingue les myopathies non inflammatoires, où le déficit serait modéré et corticorésistant, et les myopathies inflammatoires, où le déficit serait sévère et corticosensible. Les lésions histologiques typiques de SS, peuvent être asymptomatiques. Elles comportent une fibrose périmysiale, une micro-angiopathie endomysiale, une atrophie, la nécrose et l'inflammation étant absentes ou minimales. À ces anomalies peuvent se surajouter des lésions de myopathie inflammatoire caractérisée [154].

Certains Acs ont une valeur pronostique : Les anticorps anticentromères seraient associés aux myopathies non inflammatoires et « protecteurs » contre les myopathies inflammatoires. Les anticorps anti-PM-Scl sont associés à une SS limitée et à une myopathie inflammatoire. Ils sont

présents dans 10 % des SS sans myopathie inflammatoire et dans 5-8 % des myopathies inflammatoires sans SS. Ils ont également été retrouvés dans d'autres connectivites [154].

Une calcinose, des lésions cutanées proches de la DM, parfois des «mains de mécanicien» complètent le tableau. La myopathie inflammatoire est peu sévère, monophasique et répond aux faibles doses de corticoïdes [6].

2.2. Polyarthrite rhumatoïde [58] :

Les lésions extra-articulaires, parfois asymptomatiques, atteignent fréquemment le muscle, le nerf, le coeur et les tissus sous-cutanés. Elles comportent des anomalies vasculaires et une inflammation. La vascularite nodulaire riche en plasmocytes est typique. Parfois une artérite nécrosante du type de la périartérite noueuse est observée dans le muscle et le nerf. Des infarctus dans le muscle (et le nerf) sont possibles. L'inflammation est endomysiale et pérимыsiale et comporte des LT, des LB, des plasmocytes et des histiocytes. La lésion spécifique de la polyarthrite, le granulome rhumatoïde, est surtout observé dans les tissus sous-cutanés et rarement dans les autres tissus et le muscle. Les lésions dans le SGJ sont très proches de celles de la polyarthrite.

2.3. Lupus érythémateux systémique:

L'association du LES avec les MII est rare (3 %). Tous les types de MII sont possibles. L'histologie musculaire peut être identique à celle de la DM. Les lésions asymptomatiques sont plus fréquentes : dégénérescence vacuolaire des fibres, nécrose, micro-angioathie avec ou sans vascularite, dépôts immuns capillaires et sarcolemmiques [58].

Le LES était la connectivite associée la plus fréquente dans les OM retrouvés dans notre série. Cette discordance avec les données de la littérature doit nous amener à bien encourager l'apport des bilans para-cliniques, plus particulièrement la BM et le bilan immunologique dans la précision nosologique de ces entités.

3. Association aux infections:

L'association de certains entérovirus, notamment Coxsackie B ou A9, ou virus Echo avec les myosites a été évoquée, principalement chez des sujets atteints d'hypogammaglobulinémie. Cependant, la recherche par PCR (polymerase chain reaction) du génome d'entérovirus n'a jamais permis de confirmer cette hypothèse [63].

L'infection par le VIH peut induire une PM ayant les mêmes critères cliniques et histologiques que ceux de la PM idiopathique [22]. La chronologie entre l'infection et la survenue de myopathie est très variable, cette dernière pouvant se manifester tardivement, comme à l'inverse révéler l'infection. Cette PM est de mécanisme plus immunologique que directement viral car on ne décèle pas en microscopie électronique, de particules virales dans les fibres musculaires ou les cellules lymphoïdes, et seulement de manière occasionnelle des antigènes viraux, par diverses techniques d'immunohistochimie, tandis que les recherches en PCR du VIH ne s'avèrent parfois positives que dans les cellules lymphoïdes ou dans les septa endomysiaux, mais non dans le muscle [22]. L'affection répond à la CTC et aux perfusions d'immunoglobulines. La PM associée à l'infection par VIH doit être distinguée des autres atteintes musculaires du SIDA : 1) Myosites infectieuses ; 2) Myopathie mitochondriale due à l'AZA ; 3) Myopathie à bâtonnets ; 4) Cachexie du SIDA; 6) Exceptionnels lymphomes musculaires.

Le virus HTLV-1 induit aussi une PM, également médiée par les lymphocytes cytotoxiques. Elle affecte préférentiellement la population des Caraïbes où la présence du virus est endémique. L'association à une myélite est fréquente et caractéristique [69].

La toxoplasmose survient préférentiellement chez le sujet immunodéprimé et peut affecter le muscle sous forme d'une PM. La présence de kystes toxoplasmiques dans le muscle est très évocatrice mais inconstante. De rares observations de PM ont été rapportées au cours d'une maladie de Lyme, de légionelloses [63].

Une recherche sérologique VIH a été réalisée chez la totalité de nos patients. Aucun cas de myopathie associée à une infection VIH n'a été décelé.

VII. Traitement :

1. Les objectifs :

Les buts du traitement sont [38]:

- Diminuer l'inflammation;
- Moduler l'action néfaste du système immunitaire;
- Calmer les douleurs (musculaires, articulaires);
- Préserver la masse musculaire voire en recréer;
- Améliorer les manifestations extra-musculaires;
- Et par conséquent, améliorer la capacité d'effectuer les activités de la vie quotidienne.

2. Moyens thérapeutiques :

2.1. Traitement médicamenteux :

Il existe peu d'essais contrôlés. Leur réalisation est rendue difficile de par l'hétérogénéité de ces affections, leur rareté et l'absence de critères d'évaluation simples et validés [155].

De ce fait le choix des traitements s'appuie le plus souvent sur des études ouvertes, non contrôlées ou sur des séries d'observations.

Les GCC restent l'élément fondamental du traitement des myopathies inflammatoires.

Toutefois les thérapeutiques immunosuppressives tels que le MTx, l'AZA ou les IgIV sont le plus souvent associées aux GCC, soit dans les formes réfractaires, soit à visée d'épargne cortisonique.

Les biothérapies sont en cours d'évaluation.

Les APS sont utilisés dans le traitement de l'atteinte cutanée.

a. Les glucocorticoïdes :

Ce sont des hormones systémiques non sexuelles de synthèse, qui ont comme action principale un effet anti-inflammatoire, et à forte dose une action immunosuppressive.

Il n'existe aucun essai contrôlé randomisé comparant GCC versus placebo dans les MII. Néanmoins, ils restent le traitement de première intention et leur prescription a révolutionné le pronostic de ces maladies. Le taux de mortalité a largement chuté en dessous des 50% observés, avant leur utilisation. Ils ont permis d'améliorer la force musculaire et de normaliser le taux sérique des enzymes musculaires [156].

Au cours du traitement, une surveillance régulière est nécessaire pour dépister d'éventuels effets secondaires de la CTC prolongée comme la myopathie corticoinduite, difficile à différencier d'une poussée de la MII, mais où le déficit proximal est en règle modéré, épargne les fléchisseurs du cou et les CPK sont normales [157].

b. Les immunosuppresseurs conventionnels de première ligne :

Le choix des agents IS à associer en première ligne aux GCC dans la DM ou la PM, relève plus de l'expérience du clinicien plutôt que d'essais randomisés contrôlés.

b.1. Le Méthotrexate :

C'est un antimétabolite antifolique inhibant la synthèse et la réparation de l'ADN.

Bien que des patients avec présentation légère de la maladie puissent être traités par GCC en monothérapie, la majorité exigera l'addition d'un IS en raison des rechutes et des formes réfractaires ainsi que les effets secondaires de la CTC à long terme. Le traitement à associer doit être le moins endommageant pour le muscle, et le MTx est le premier recommandé [156,158].

Sa toxicité est principalement hématologique, rénale, hépatique, digestive, cutanéomuqueuse et pulmonaire, il est contre-indiqué en cas de grossesse [156].

A ce jour, il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé comparant le MTx versus GCC oraux (Prednisone®) [156].

b.2. L'Azathioprine:

Il s'agit d'une prodrogue rapidement transformée en 6-mercaptopurine qui agit sur la synthèse de l'ADN des cellules prolifératives, en particulier des leucocytes. Elle abaisse le

nombre de LT CD8+ et contribue à réduire la synthèse des Ig, la sécrétion des interleukines 2 (IL-2) et du TNF- α [156].

L'évaluation de leur toxicité nécessite la demande d'une numération formule sanguine, la fonction hépatique et la fonction rénale. Cette toxicité inclut également des réactions pseudo-grippales avec fièvre, des symptômes gastro-intestinaux et pancréatite [158].

c. Les thérapeutiques de seconde ligne :

c.1. Les immunoglobulines intraveineuses :

Ce sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines obtenues à partir d'un pool de plasmas provenant de plus de 1000 individus sains.

Dans une étude rétrospective, elles ont été comparées aux IS conventionnels. Les résultats montrent un meilleur taux de rémission à 6 mois de l'atteinte musculaire et un meilleur contrôle à long terme de l'atteinte musculaire et cutanée [158].

Leur coût cher peut influencer les décisions de leur utilisation à long terme.

c.2. La ciclosporine A (cicloA) :

Elle agit essentiellement sur les LT. Elle inhibe une protéine de régulation, la calcineurine, et bloque ainsi l'activation du gène de l'IL-2 et la transcription des ARN messagers codant pour l'IL-2 [158].

c.3. Les Cyclophosphamides :

Le cyclophosphamide est un alkylant cytotoxique pour les LT, LB et les cellules NK. Nous avons recensés quelques cases reports et une étude ouverte sur les Cyclophosphamides [159-161].

Leurs principaux effets secondaires et qui méritent une attention particulière sont représentés par la cystite hémorragique, la dysfonction gonadique, la carcinogenèse accrue notamment vésicale et enfin l'effet myélo-suppresseur qui peut se traduire par des cytopénies plus ou moins marquées [159].

c.4. Mycophénolate Mofétil :

Cette prodrogue inactive, se transforme après hydrolyse en acide mycophénolique qui inhibe la prolifération des LB et des LT en bloquant sélectivement et de manière réversible l'inosine monophosphate deshydrogénase nécessaire à la synthèse des nucléosides guanosiques [156].

L'utilisation du MMF dans des myopathies inflammatoires a été rapportée dans plusieurs petites séries de cas [162–165].

c.5. Le Tacrolimus :

C'est un inhibiteur de la calcineurine et il agit comme la cicloA sélectivement sur les LT.

Son utilisation est généralement limitée en raison des préoccupations et de son profil de toxicité [156].

d. Les thérapeutiques de troisième ligne :

d.1. Les échanges plasmatiques (Plasmaphérèse) :

La plasmaphérèse est une technique extracorporelle permettant de soustraire du sang des macromolécules pathogènes. Elle a été utilisée dans le traitement des MAI réfractaires, pour éliminer les complexes immuns et les AA circulants.

d.2. Les biothérapies :

Leur mécanisme d'action est complexe. La formation des Acs (y compris des AA) est un processus bien étudié. L'élément nouveau est représenté par les signaux d'activation qui sont responsables de la prolifération et de la survie des LB. Le mieux connu est le récepteur d'antigène, exprimé sur la surface des LB, qui est une Ig liée à un complexe transmembranaire qui transmet les signaux d'activation à l'intérieur de la cellule. Les autres voies de signalisation passent par les récepteurs CD40, BAFF-R (B cell-activating factor of the TNF family receptor), BCMA (B cell maturation antigen) et TACI (Transmembrane activator and calcium-modulator and cytophilin ligand interactor), tous les quatre se trouvent dans la famille des «récepteurs TNF» au plan structurel. Les ligands qui interagissent avec eux sont le CD40L, BAFF et APRIL (a

prolifération-inducing ligand). Les ligands BAFF et APRIL se lient à BAFF-R, BCMA et TACI avec une certaine redondance et les fonctions de chaque paire d'interactions ne sont pas totalement élucidées. La liaison de BAFF avec son récepteur BAFF-R induit une prolifération des LB et une augmentation de la production des Ig. Une surexpression de BAFF chez la souris est capable de provoquer une forme expérimentale de lupus [166]. APRIL se fixe à BCMA ou à TACI et est capable de livrer un signal aux LB pour déclencher la synthèse des Ig [167].

❖ Les antagonistes du TNF- α et de L'IL-1R- α :

Les anti-TNF- α sont des Acs monoclonaux, qui en se fixant sur la cytokine circulante, empêchent son interaction avec le récepteur.

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire majeure intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Il existe un antagoniste naturel de l'IL-1 et de l'IL-1R- α . Voici un exemple des molécules d'anti-TNF- α commercialisées et leur mécanisme d'action :

- Infliximab (Rémicade®) : anticorps monoclonal chimérique anti-TNF- α humain/souris qui se lie avec une grande affinité à la fois aux formes solubles et transmembranaires du TNF- α .
- Adalimumab (Humira®) : se lie spécifiquement au TNF dont il neutralise la fonction biologique en bloquant son interaction avec les récepteurs du TNF p55 et p75 situés à la surface cellulaire. Il module aussi les réponses biologiques induites ou régulées par le TNF, y compris les variations des taux des molécules d'adhésion responsables de la migration des leucocytes (ELAM-1, VCAM-1, et ICAM-1).
- Etanercept (Enbrel®) : Le mécanisme d'action supposé consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNF-R de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médiées par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. L'étanercept pourrait également moduler les réponses biologiques

contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple : cytokines, adhésines ou protéinases) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

– Anakinra (kineret®) : C'est un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Ce composé naturel se fixe sur le récepteur de l'IL-1 sans l'activer. IL inhibe les réponses induites par l'IL-1 in vitro, y compris la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine E2 et/ou celle de collagénase par les cellules synoviales, les fibroblastes et les chondrocytes.

De nombreuses études en immuno-histochimie ou en biologie moléculaire suggèrent un rôle des cytokines pro-inflammatoires que sont le TNF- α et l'IL1, dans la physiopathologie des MII [168].

Les études cliniques ouvertes ou non contrôlées, sont contradictoires pour les anti-TNF- α et ce, quelle que soit la molécule utilisée : récepteur soluble (Etanercept), ou Ac monoclonal (Infliximab) [169-172].

❖ Le Rituximab :

C'est un Ac monoclonal chimérique capable de se lier à la molécule membranaire CD-20 du LB. Cette fixation est à l'origine d'une dégradation du LB par un mécanisme complexe : Activation du signal d'apoptose, stimulation de la cytotoxicité à médiation cellulaire antigène-dépendante, et activation du complément. Il en résulte une déplétion rapide et prolongée des LB, ainsi que de leur production d'Ig [156].

La recherche d'infection par les virus d'hépatite B ou C avant de commencer le traitement par Rituximab est exigée pour éviter leur réactivation [156].

e. Les antipaludéens de synthèse :

Les antipaludéens sont des dérivés de synthèse ou d'hémisynthèse de la quinine.

Ils exercent, en dehors du paludisme, une action anti-inflammatoire, immunosuppressive, et photoprotectrice.

Les APS s'accumulent considérablement dans certains tissus : muscle, foie, cerveau, rate, surrénales, rein, hypophyse, poumon, peau et tissus mélanisés (choroïde, iris, cornée, rétine), ce qui nécessite une surveillance régulière pour dépister leurs éventuels effets secondaires.

2.2. Traitement non médicamenteux :

a. La kinésithérapie :

La kinésithérapie est un outil utile dans la mesure objective du déclin musculaire. Elle est également une pierre angulaire dans le traitement des myopathies inflammatoires et fait partie intégrante de leur prise en charge.

Pourtant, le bénéfice de l'entretien musculaire par cette technique est une donnée qui a beaucoup été controversée. La kinésithérapie a longtemps été soupçonnée de détruire les fibres musculaires malades, et d'aggraver l'évolution de la maladie. Un certain nombre de patients souffrant de myopathies se sont retrouvés confinés au lit avec interdiction de pratiquer cette technique de soins. Ceci a eu pour effet de limiter leur réadaptation et de réduire leur autonomie, altérant ainsi leur qualité de vie. Récemment, la kinésithérapie a totalement été réhabilitée et a prouvé son efficacité [173].

Les MII, sont caractérisées par une perte de masse musculaire résultant de différents mécanismes :

- Lésions musculaires par des processus auto-immuns.
- Inactivité physique qui aggrave l'amyotrophie.
- Effets secondaires de la CTC au long cours.

Le renforcement musculaire dynamique, le réentraînement à l'effort en endurance, et le développement d'activités physiques adaptées sont des outils bénéfiques dans la prise en charge au long cours d'un patient atteint de MII. Des programmes de réentraînement permettent, non seulement de limiter la perte musculaire mais aussi de lutter contre les rétractions tendineuses. Ils favorisent la synthèse des protéines musculaires et entretiennent la vascularisation des myocytes [173].

Le bénéfice de cette prise en charge est global : il agit sur la composition corporelle, sur les facteurs de risque cardiovasculaire, sur la résistance à l'insuline et le risque d'ostéoporose [174].

Seulement quelques études ont évalué l'efficacité de programmes d'exercices pour améliorer la force musculaire, l'endurance et l'aptitude cardiovasculaire chez les patients atteints de DM ou PM [175]. Leurs résultats confirment les effets bénéfiques de ces programmes de réentraînement à l'effort, sans exacerber la maladie, ni augmenter les signes inflammatoires musculaires à l'histologie [176].

Il est donc important de retenir qu'un patient atteint de myopathie inflammatoire quel que soit son type, doit suivre un programme de kinésithérapie en association avec ses traitements médicamenteux.

b. La photoprotection :

La photoprotection vestimentaire et les photoprotecteurs externes sont prescrits pour améliorer les lésions cutanées lorsqu'elles siègent dans les zones photoexposées [67].

3. Les indications thérapeutiques :

3.1. Les glucocorticoïdes (Annexe 5):

Généralement, sont initiés en utilisant la prédnisone à la dose de 1mg/kg/jour, sans dépasser 80mg/jour. Une fois la rémission clinique et la normalisation du taux sérique des CPK obtenues, généralement après 4 à 6 semaines, une diminution progressive de la CTC de 20-25% par mois est alors initiée sur une durée totale de 6 à 12 mois [156].

La forme intraveineuse est réservée aux formes sévères avec des atteintes extra-musculaires [177,178] à base de la méthylprednisolone à 1g/jour pendant 3 jours consécutifs puis relais par voie orale à forte dose. Dans ces formes, un IS devrait généralement être débuté pour épargne cortisonique.

Trente deux (66,7%) de nos patients ont reçu les GCC seuls initialement:

- Par voie orale chez 19 (39,6%) patients à 1 mg/kg/jour de prédnisone, qui était la dose la plus prescrite.
- Par voie intraveineuse chez 10 (20,8%) patients qui présentaient des signes de sévérité à type de dysphagie, fausses routes.
- Par voie locale chez 3 patients (6,3%).

3.2. Les immunosuppresseurs de première ligne :

a. Le Méthotrexate :

L'association initiale de MTx-GCC est recommandée dans la PM et DM ainsi que dans les myosites de chevauchement avec les AA anti-ARN-t-synthétases ou anti-SRP du fait de leur caractère chronique ou de leur cortico-résistance. Il n'a pas montré d'efficacité dans la MI [178].

Cette association a été d'emblée administrée, dans notre série, dans un cas de SAS.

Le MTx était l'IS prescrit en premier dans les cas réfractaires de notre cohorte.

Il peut être utilisé par voie orale (Novatrex[®], Methotrexat Bellon[®], Imeth[®]) une prise hebdomadaire ou par voie sous-cutanée (Metoject[®]) ou rarement en intramusculaire à des doses comprises entre 7.5 et 25mg/semaine [156].

Sa toxicité pulmonaire incite son utilisation prudente dans le cas de myosite compliquée de PID [179].

b. L'Azathioprine :

L'AZA est préférable chez les patients avec PID ou hépatopathie [156].

Il peut être prescrit à une dose de 1.5 mg/kg/ jour. Si la réponse est inadéquate après 2-3 mois, elle peut être augmentée jusqu'à 2 ou 2.5 mg/kg/ jour [156].

c. La combinaison AZA et MTx :

L'équipe de Villalba et al ont réalisé en 1998 un essai randomisé, en cross-over comparant l'efficacité de 25 mg de MTx per os hebdomadaire associé à de l'AZA 150mg per os quotidien versus 25mg de MTx intraveineux par semaine chez 30 patients atteints de PM et DM [180].

Après 6 mois de suivi, sur les 15 patients initialement randomisés dans le groupe MTx oral + AZA, 12 (80%) ont amélioré leur force musculaire, tandis que seulement 26.7% dans le groupe MTx IV avaient une rémission des symptômes musculaires. Ces résultats suggèrent que la combinaison de ces deux agents peut être utilisée dans les DM et PM réfractaires aux GCC associés en traitement de première ligne.

3.3. Les thérapeutiques de seconde ligne :

a. Les Immunoglobulines intraveineuses (IgIV) :

Les IgIV, sont recommandées chez les patients atteints de DM et PM réfractaires aux GCC en association avec un des agents IS de première ligne [181–183].

Une étude récente de 73 patients, dirigée par l'équipe d'Isabelle Marie, a rapportée leur efficacité et leur rapidité d'action dans les MII avec troubles de déglutition sévères et réfractaires [184], elles peuvent être également utilisées comme thérapie de sauvetage dans les myosites avec PID sévère et progressive résistantes aux thérapies IS conventionnelles [156]. Elles sont la pierre angulaire dans le traitement des MI [184].

La posologie habituelle est de 1 à 2 g/kg par voie intra-veineuse, sur 48h mensuellement. La dose ou l'intervalle peut changer en fonction de la gravité et de la réponse thérapeutique [156]. L'administration sous-cutanée semble être une alternative à l'administration classique et pourrait permettre de réduire les contraintes et les coûts liés à l'hospitalisation [185].

b. La Ciclosporine A :

Son utilisation a été rapportée dans les myopathies inflammatoires, particulièrement celles avec PID [186–190].

Une seule étude randomisée a comparée l'efficacité du MTx versus cicloA chez les patients atteints de DM ou PM réfractaires, associée à la prédnisone. Il n'y avait aucune différence significative en terme d'amélioration de la force musculaire ou de diminution du taux sérique des CPK sur les six mois de suivi, par contre, l'amélioration était plus rapide à un et trois

mois avec le MTx [191]. Nous retiendrons donc, que son utilisation doit être réservée aux PM et DM réfractaires aux GCC, aux IgIV ainsi qu'aux autres IS utilisés à des posologies adéquates.

Les doses habituelles sont de l'ordre de 3 à 5mg/kg en deux prises per os [156].

c. Les Cyclophosphamides :

Leur indication dans le traitement des PM et DM a été controversée [192,193]. Ils n'ont pas montré d'efficacité spectaculaire sur la faiblesse motrice. A ce jour, les auteurs les recommandent uniquement dans les PM et DM avec PID, en association avec la prédnisone [177,194]. Ils sont habituellement administrés à la dose de 0.5 à 1g/m² en bolus mensuel par voie intraveineuse, ou bien à la dose de 1 à 2 mg/kg/j per os [156].

d. Mycophénolate Mofétil :

Il est décrit efficace dans les PM et DM avec atteinte pulmonaire mais ces résultats sont controversés.

Des séries de cas et des études non contrôlées ont suggéré l'efficacité du MMF dans le traitement des DM cutanées réfractaires [195,196] (Annexe 5), dans une étude ouverte chez sept patients avec MII réfractaires aux GCC et/ou aux IS, l'association MMF-IgIV a abouti à la remise complète [197].

Il est administré par voie orale à la dose de 250–500 mg deux fois par jour et augmenté de 250–500 mg toutes les 1–2 semaines jusqu'à une dose cible de 1500–3000 mg/jour. Une dose plus faible est recommandée chez les patients avec insuffisance rénale [156].

e. Le Tacrolimus:

Deux essais ont montré son efficacité chez les patients atteints de MII avec PID réfractaires et sur le SAS [198,199].

Dans trois petites séries de patients avec MII-PID, l'utilisation du Tacrolimus était avantageuse chez ceux réfractaires à la CicloA [186, 200, 201].

La posologie habituelle est de 0.06 à 0.2mg/kg en deux prises per os.

3.4. Les thérapeutiques de troisième ligne :

a. Les échanges plasmatiques:

En 1992, Miller et al, n'ont pas montré l'efficacité des échanges plasmatiques dans leur essai randomisé, double aveugle, contrôlé réalisé chez 39 patients atteints de DM et PM réfractaires aux GCC [202].

En 1995, l'équipe de Chérin et al, ont montré des résultats encourageants dans leur étude ouverte étant donnée, l'absence d'efficacité réellement prouvée à ce jour, et le risque de complications sévères qu'ils peuvent entraîner, les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés pour le traitement des PM et des DM [203].

b. Les biothérapies :

Chez les patients atteints de DM et de PM qui ne répondent pas aux traitements de première, et deuxième ligne, il est crucial d'avoir un regard critique sur le diagnostic initial, sans se priver d'une relecture de lame de BM, pour exclure les autres diagnostics comme la MI, les MNAI ou encore les dystrophies musculaires inflammatoires. Si le diagnostic de DM ou PM est définitivement posé, certains agents d'immunothérapie ciblée sont alors à proposer.

b.1. Les antagonistes du TNF- α et de L'IL-1R- α :

Le bénéfice d'un traitement par anti-TNF- α dans les PM et DM semble modéré. A noter que certaines observations ont même montré une tendance à l'exacerbation de la maladie musculaire et doit donc rendre leur utilisation prudente. Une activation aberrante de la voie de l'IFN-1 impliqué dans la pathogénie des MII, pourrait intervenir dans ces mécanismes d'aggravation [204]. Retenons donc qu'à ce jour, les anti-TNF- α ne sont pas recommandés pour le traitement des DM et PM cortico-résistantes et réfractaires aux IS conventionnels.

b.2. Le Rituximab :

Son efficacité dans les MII réfractaires aux GCC et IS conventionnels a été confirmée dans un essai randomisé et contrôlé réalisé sur 200 patients (76 PM, 70 DM, et 48 DMJ) [205]. Elle a

également été rapportée pour les MNAI, avec AA anti-SRP, ou anti-HMGCR, particulièrement réfractaires aux GCC et IS conventionnels [206,207]. Il n'existe pas de consensus sur la dose à administrer : Soit 375mg/m² à J0-J7-J14-J21, soit 1g à J0 et à J14 [156].

Son efficacité dans les MII-PID est limitée aux rapports de cas et de séries de cas [208,209].

3.5. Les antipaludéens de synthèse :

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) à la dose de 200 à 400 mg/j est efficace en cas d'atteinte cutanée lorsqu'elle est employée seule ou associée aux dermocorticoïdes. La chloroquine (Nivaquine®) est moins souvent prescrite, à la dose de 100 à 250 mg/j [67].

3.6. La kinésithérapie :

Les études évaluant la rééducation dans les MII distinguent généralement 4 populations : les myosites (DM, PM, MNAI) en phase active, les myosites en phase non active, les MI et les DM juvéniles.

Les données les plus nombreuses concernent une population de DM et PM en phase non active. Les données ayant trait à la rééducation de patients en phase active de myosite sont plus restreintes [173]. Deux études ouvertes de petite taille et une étude pilote montraient une bonne tolérance d'un travail en résistance initié à la phase précoce [210,211], cependant jusqu'à récemment, aucun essai thérapeutique randomisé n'avait été réalisé dans cette population.

En 2014, une étude randomisée suédoise a montré la sécurité, sans pouvoir en montrer la supériorité, d'une rééducation précoce chez des patients atteints de DM/PM chez qui étaient évalués le taux sérique de CPK, les signes histologiques d'inflammation, la fonction musculaire, la capacité aérobie et l'état de santé global auto-évalué [212].

Un programme de rééducation est caractérisé par sa durée et sa fréquence (par exemple 3 séances par semaine pendant 12 semaines), le type de travail effectué (travail aérobie d'endurance, travail anaérobie de résistance ou travail mixte), son intensité (mesurée en pourcentage d'un nombre donné de répétitions maximales volontaires (VRM), en pourcentage de la fréquence cardiaque maximale théorique (FMT), en pourcentage de VO₂ maximale, les muscles ciblés par la rééducation, son lieu de réalisation (hôpital, cabinet de kinésithérapie, domicile) [173].

Pour les patients avec myosite en phase active ou réfractaire, le programme le plus étudié consiste en la réalisation, à domicile, à raison de 5 fois par semaine pendant 12 semaines, d'exercices mixtes aérobie à type de marche sur tapis roulant à 50-70 % de la FMT et anaérobies à type de travail en résistance iso-cinétique [173].

Si la myosite est installée et peu évolutive, la crainte moindre du caractère éventuellement délétère d'une rééducation a autorisé le recours à des programmes plus intensifs. Un exemple propose [176], après 10 minutes d'échauffement sur tapis roulant à 50 % de la FMT, 45 minutes de travail en résistance, initialement à 50 % de 10 VRM et progressivement augmentées, en 3 séries séparées de 90 secondes de repos. Ce programme doit être réalisé 3 fois par semaine pendant 7 semaines.

VIII. Evolution :

1. La réponse aux moyens thérapeutiques :

Le groupe ENMC a permis l'élaboration de critères internationaux et consensuels, permettant une évaluation pertinente et reproductible de l'évolutivité sous traitement des MII. En effet, il n'existait, jusqu'à présent, aucun consensus sur les critères cliniques, biologiques et para-cliniques, permettant d'apprécier l'efficacité d'un traitement, et d'autre part, de comparer différents essais thérapeutiques. De ce fait, les différents critères d'évaluation utilisés chez les patients étaient très hétérogènes, et surtout ils n'avaient jamais été validés [213].

Dans cette optique, le groupe a validé les propositions consensuelles qui étaient établies par le groupe IMACS (International Myositis Assessment and Clinical Studies) [214,215]. Ces critères d'évaluation sont sensibles et reproductibles, et ils regroupent six items [5]:

- 1) Activité globale de la maladie évaluée par le médecin; l'échelle fonctionnelle retenue est le HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) ou le SF-36;
- 2) Activité globale de la maladie précisée par le patient ou sa famille [216];
- 3) Testing musculaire : le testing musculaire retenu est celui de Kendall évaluant la force musculaire sur 10 points [217];

- 4) Echelle fonctionnelle physique;
- 5) Taux sériques des enzymes musculaires;
- 6) Signes d'activité extra-musculaire (atteintes: pharyngée, pulmonaire...).

A partir de ces critères évolutifs, des définitions de réponse thérapeutique, d'échec et de rechute ont été proposées [5].

1.1. Les glucocorticoïdes :

Bien que la durée totale du traitement par GCC oraux soit généralement de 9-12 mois, à peu près 50 % de patients échouent à répondre complètement aux GCC seuls [6]. Dans une étude rétrospective tenue chez 113 patients avec MII, la majorité des patients mis sous GCC en monothérapie n'ont pas eu de récupération complète de leur force musculaire ou bien une rechute a été déclarée à leur dégression [158].

Cette réponse incomplète au traitement doit nous amener également à penser à une myopathie cortisonique ou à une forme paranéoplasique non considérée. Dans ce cas, une autre BM peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic [156].

Ainsi, l'évaluation répétitive de la force musculaire et des taux d'enzymes musculaires constituent des marqueurs fiables pour le suivi de l'activité de la maladie.

Dans une étude menée en 1994 par l'équipe de Matsubara, l'efficacité des GCC administrés par voie intraveineuse était supérieure à la forme per os, particulièrement dans les atteintes sévères avec troubles de déglutition ou atteintes extra-musculaires (myocardite) [218].

1.2. Les immunosuppresseurs conventionnels de première ligne :

a. Le Méthotrexate :

La supériorité d'un traitement associant MTx et GCC par rapport aux GCC seuls dans la prise en charge initiale des DM et PM n'est pas encore démontrée [156].

Un essai contrôlé randomisé européen est en cours et a pour but de définir la stratégie thérapeutique initiale [219].

Plusieurs études rétrospectives ont suggéré l'efficacité du MTx dans les PM et DM [158,220] : dans une cohorte menée chez 55 patients avec MII réfractaire aux GCC, l'utilisation du MTx a donné une réponse partielle chez 31 patients et une réponse complète chez 9 [158].

b. L'Azathioprine :

Il existe à ce jour un seul essai, réalisé en double aveugle, prospectif et randomisé comparant AZA et GCC versus 60mg de prédnisone seul par jour chez des patients atteints de DM et de PM [221]. L'évaluation à 3 mois retrouvait une augmentation de la force musculaire dans le groupe AZA mais non significative. Après 1 et 3 ans de suivi en essai ouvert, les patients ayant reçu AZA avaient des scores fonctionnels musculaires meilleurs et une dose cumulée de prédnisone plus faible [222].

Absence d'efficacité dans la MI.

Certaines séries de cas ont suggéré l'efficacité de l'AZA dans le traitement des myosites associées à la PID [89,138] : dans une série de 70 patients, 25 ont eu une amélioration clinique [138].

c. La comparaison entre AZA et MTx :

Quelques études ont comparé l'efficacité du MTx versus celle de l'AZA, associés à la CTC classique : Leur efficacité est équivalente cependant, le MTx présente un meilleur profil de tolérance. Son utilisation est souvent préférée avant l'AZA [158,223].

Dans une étude plus récente, la survie à 10 ans était plus élevée chez les patients initialement traités par MTx en comparaison avec ceux ayant reçu l'AZA [224].

1.3. Les thérapeutiques de seconde ligne :

a. Les immunoglobulines intraveineuses:

Dans une étude menée chez 35 patients avec PM, le traitement par IgIV a permis une amélioration clinique significative chez 70 % des patients, avec efficacité stable rapportée chez la moitié des patients, 3 ans après leur arrêt [183].

b. Les Cyclophosphamides :

Dans une série de 17 patients avec MII-PID, les patients ont reçu les Cyclophosphamides en intraveineux (300–800 mg/m² mensuellement) pendant au moins 6 mois, en plus de la prédnisone quotidiennement : Chez 11 parmi ces patients, la dyspnée a été améliorée, 7 patients ont exigé l'oxygénothérapie, 6 patients ont cessé de le prendre, et douze patients ont montré des améliorations de la DLCO d'au moins 10 % [159].

c. Mycophénolate Mofétil :

Dans une série de cas de quatre patients avec DM-PID sous prédnisone, l'addition du MMF a mené à la résolution de la dyspnée et la normalisation des tests fonctionnels pulmonaires chez trois patients dans une année, avec amélioration de la capacité pulmonaire dans un autre cas [225].

1.4. Les thérapeutiques de troisième ligne :

a. Le Rituximab :

L'analyse des données du registre français Autoimmunité et Rituximab (RAI) montre une amélioration chez plus de la moitié des PM et DM réfractaires (16/30) avec un délai moyen d'efficacité de 3,2 mois (2 à 5 mois), une tendance à une meilleure réponse en présence d'ASM, notamment les anti-ARNt-synthétases mais non significative, et une bonne tolérance [207, 226, 227].

Chez les patients avec DM, la thérapie par Rituximab (4 doses intraveineuses hebdomadaires) a donné une amélioration clinique majeure de la force musculaire et de l'atteinte cutanée [228]. Dans une autre étude ouverte chez quatre patients avec PM réfractaire, une normalisation de force musculaire et une baisse significative des taux de CPK ont été décrites chez tous les patients [229].

Au total, Patrick rapporte qu'une récupération complète n'est observée que dans 30 à 50% des patients, avec évolution fréquente vers la chronicité et/ou persistance d'un déficit fonctionnel variable [69].

Dans notre série, 73% des patients ont eu une rémission partielle après traitement initial à base de CTC seule en grande partie, l'évolution a été marquée par l'apparition de cas

réfractaires dans 48% des cas, ce qui a incité à introduire un IS dont le MTx était le plus prescrit (59%). Nos résultats sont, donc, concordants avec les données de la littérature.

2. Pronostic:

Avant l'ère de la CTC, les myosites constituaient un groupe d'affections particulièrement graves, dont les taux de survie spontanée étaient inférieurs à 40 % [76].

Les deux principales causes de mortalité sont le cancer et le sepsis [230]. En l'absence de pathologie tumorale sous-jacente, les myosites de l'adulte constituent désormais des affections de pronostic relativement favorable, avec des taux actuels de survie à 5 ans de l'ordre de 90 % [69].

Les facteurs de mauvais pronostic sont [69]:

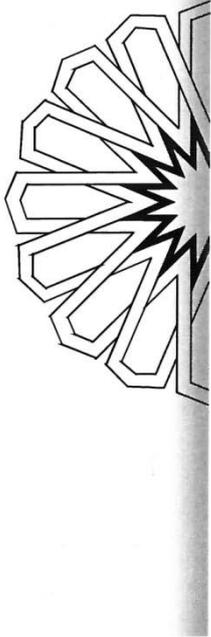
- L'existence d'une pathologie tumorale associée,
- L'âge avancé,
- L'ethnie noire,
- Une dysphagie,
- Une atteinte cardiaque,
- Une PID: qui aboutit au décès dans 30–50% des cas [228].
- Une faiblesse des muscles respiratoires accessoires,
- Un début brutal et très fébrile,
- La présence d'Acs anti-synthétases ou anti-SRP,
- Une thérapeutique initiale inadéquate.
- Le retard du diagnostic [7].

Une étude qualitative des conséquences des MII sur la qualité de vie a été menée et les auteurs ont conclu que tous les patients relatent des difficultés qui affectent l'ensemble des aspects de leur vie : vie de relation sociale et professionnelle, d'où l'intérêt de la construction d'un outil d'évaluation individuelle spécifique d'utilisation simple et précoce [231].

Les MII sont des MAI qui affectent principalement les femmes en âge de procréation.

Il a été suggéré que la grossesse au cours d'une myosite évolutive peut être à l'origine d'une exacerbation de la maladie, et de complications materno-foetales à type d'avortement spontané, de mortalité néonatale et d'accouchement prématuré [232]. En revanche, la recherche récente a indiqué que la grossesse peut avoir un rôle protecteur, au moins durant la grossesse et en perpartum [233,234]. Une expérience a déclaré qu'une amélioration clinique a été notée chez les patientes avec MII pendant la grossesse, bien qu'une rechute ne soit pas rare après [56].

Quand une patiente avec myosite est enceinte, les GCC et les IgIV sont efficaces et sûres [56].

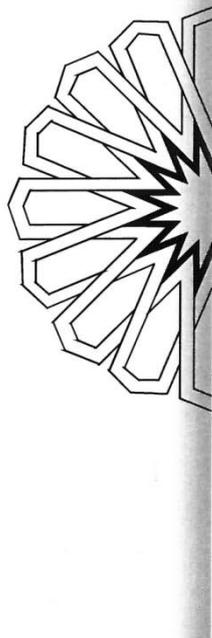


CONCLUSION

L'analyse des résultats obtenus lors de cette étude nous a permis de faire les constatations suivantes :

- La sévérité des myopathies inflammatoires, liée en partie au retard diagnostique et de prise en charge dont témoigne le délai moyen élevé de consultation.
- L'apport des outils immunologiques dans l'aide diagnostique et la précision nosologique, dont la demande commence de plus en plus à s'élargir.
- La difficulté d'établir un suivi évident et un pronostic clair.
- La mise en place de fiche standardisée pour tous les services recruteurs et une vision d'un circuit de prise en charge depuis l'admission jusqu'au suivi en consultation et une programmation annuelle des bilans paranéoplasiques reste le seul garant d'une bonne évolution.

Toutefois, il est important de rappeler que vu la faible incidence de ces maladies, et le caractère rétrospectif de notre série qui nous a confronté au manque de données cliniques et évolutifs sous traitement, il est difficile de sortir avec des recommandations. Il serait donc nécessaire d'envisager dans le futur d'autres études portant sur un nombre plus élevé de patients ainsi que l'élaboration d'une standardisation des données cliniques et surtout évolutives chez ces patients.



ANNEXES

Annexe 1 :

Fiche 1 : Critères diagnostiques de l'ENMC (2004) [5] :

I. Critères cliniques :

1. Critères d'inclusion :

- a) Âge de début \geq 18 ans, possible dans l'enfance pour la dermatomyosite et la myosite non spécifique
- b) Début subaigu ou insidieux
- c) Distribution du déficit
 - symétrique
 - proximal > distal
 - flexion > extension du cou
- d) Rash typique de dermatomyosite :
 - érythroedème péri-orbitaire.
 - papules ou macules de Gottron aux articulations MCP et IP ou en regard des proéminences osseuses.
 - érythème de la face antérieure du tronc (signe du décolleté) ou du dos (signe du châte).

2. Critères d'exclusion :

- a. Caractéristiques cliniques de myosite à inclusions (critères de Griggs et al., 1995).
- b. Faiblesse oculaire, dysarthrie isolée, faiblesse extension > flexion du cou.
- c. Myopathie toxique, endocrinopathie active, amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire, neuropathie motrice proximale.

II. Élévation des CPK

III. Autres critères paracliniques :

1. Critères d'inclusion :

- a. **EMG :**
 - I. Activité d'insertion ou spontanée augmentée sous la forme de potentiels de fibrillation, de potentiels lents ou de salves répétitives complexes
 - II. Potentiels brefs, de faible amplitude, polyphasiques
- b. **IRM :** hypersignal en STIR diffus ou localisé (oedème) dans le muscle
- c. **Anticorps spécifiques des myosites :** anti-JO1, anti-SRP, autres

2. Critères d'exclusion :

EMG :

- I. Décharges myotoniques évocatrices de myotonie proximale, de dystrophie ou
- II. de channelopathie
- III. Potentiels de longue durée, de grande amplitude
- IV. Décréments

Critères diagnostiques de l'ENMC (2004) [5] : « suite »

IV. Critères histologiques :

Biopsie musculaire (BM): critères d'inclusion et d'exclusion

- a. Infiltrat (lymphocytes T) endomysial entourant et envahissant des fibres musculaires non nécrotiques.
- b. Lymphocytes T CD8+ entourant, sans envahir des fibres musculaires non nécrotiques, ou expression diffuse de complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.
- c. Atrophie périfasciculaire.
- d. Dépôts du complexe d'attaque membranaire (C5b9) dans les capillaires, ou réduction de la densité capillaire, ou inclusions tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales en microscopie électronique, ou expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I par les fibres périfasciculaires.
- e. Infiltrat inflammatoire périvasculaire, périmysial.
- f. Infiltrat T CD8+ endomysial épars n'entourant ni n'envahissant clairement les fibres musculaires
- g. Nombreuses fibres nécrotiques comme principale anomalie. Les cellules inflammatoires sont rares, périvasculaires; pas d'infiltrat périmysial. Dépôts de C5b9 dans les capillaires ou capillaires « en tuyau de pipe », mais les inclusions tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales sont rares ou absentes.
- h. Vacuoles bordées, fibres rouges déchiquetées, fibres COX négatives évocatrices de myosite à inclusions.
- i. Dépôts de C5b9 sarcolemmiques sur les fibres non nécrotiques ou autres anomalies en immunohistochimie évocatrices de dystrophie musculaire.

Critères diagnostiques de l'ENMC (2004) [5] : « suite »

Polymyosite définie :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques sauf le rash2. Élévation des CPK3. BM : inclut critère a, exclut c, d, h, i
Polymyosite probable :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques sauf le rash2. Élévation des CPK3. Critères paracliniques (1 sur 3)4. BM : inclut critère b, exclut c, d, h, i
Dermatomyosite définie :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques2. BM: inclut critère c
Dermatomyosite probable :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques2. BM: inclut critères d ou e, ou élévation des CPK, ou autres critères paracliniques (1 sur 3)
Dermatomyosite amyopathique :	<ol style="list-style-type: none">1. Rash typique de dermatomyosite2. Biopsie cutanée: réduction de la densité capillaire + dépôts de C5b9 dans les petits vaisseaux le long de la jonction dermo-épidermique + dépôts de C5b9 kératinocytaires.3. Pas de faiblesse musculaire4. CPK normales5. EMG normal6. BM, si effectuée, ne remplit pas les critères de dermatomyosite.
Possible dermatomyosite sine dermatitis :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques sauf le rash2. Élévation des CPK3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)4. BM : inclut critère c ou d
Myosite non spécifique :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques sauf le rash2. Élévation des CPK3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)4. BM: inclut critères e et f, exclut tous les autres
Myopathie nécrosante auto-immune :	<ol style="list-style-type: none">1. Tous les critères cliniques sauf le rash2. Élévation des CPK3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)4. BM : inclut critère g, exclut tous les autres
Myosite Isolée, Associée à une connectivite, Associée à un cancer	

Annexe 1 :

Fiche 2 : Classification clinico-sérologique de Troyanov et al. (2005) [6] :

Polymyosite	PM pure selon Bohan et Peter
Dermatomyosite	DM pure selon Bohan et Peter
Myosite de chevauchement	Myosite avec au moins : -Une caractéristique clinique de chevauchement* et/ou -Un anticorps de chevauchement**
Myosite associée aux cancers	-Avec une caractéristique clinique paranéoplasique ***et -Sans anticorps de chevauchement ni anti-Mi-2
*Caractéristiques cliniques de chevauchement :	-Polyarthrite -Syndrome de Raynaud -Sclérodactylie -Sclérodémie proximale aux articulations métacarpophalangiennes -Calcinose des doigts typique de sclérodémie -Hypomobilité du bas oesophage -Capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) <70 % de la normale -Pneumopathie interstitielle à la radiographie ou au scanner thoracique -Lupus discoïde, anticorps anti-DNA natif avec une hypocomplémentémie, ≥ 4 des 11 critères de lupus de l'ACR -Syndrome des antiphospholipides
**Anticorps de chevauchement :	-Anticorps antisynthétases : JO-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS -Anticorps associés à la sclérodémie : *Anticorps spécifiques : centromères, topo I, RNA-polymérase I ou III, Th *Anticorps associés aux syndromes de chevauchement avec la sclérodémie : U1RNP, U2RNP, U3RNP, U5RNP, Pm-Scl, Ku -Autres : SRP, nucléoporines
***Caractéristiques cliniques paranéoplasiques :	-Cancer dans les 3 ans du diagnostic de la myosite et, -Absence de caractéristique clinique de chevauchement et, -Si le cancer est guéri, la myosite est guérie aussi

Annexe 2 :

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom : Prénom :
Sexe : homme femme Age :
Origine : Profession : Mutualiste : oui non
Statut matrimonial : marié célibataire divorcé veuf

Antécédents :

1) Personnels :

- Maladie auto-immune oui non

2) Familiaux :

- Antécédent de myopathie inflammatoire :
oui non non précisé

Motif de consultation :

1) Délai de consultation :
2) Mode d'admission : urgences consultation autre service :
3) Manifestation révélatrice :
Signes musculaires Signes de gravité
Signes extra-musculaires

Manifestations cliniques :

Constantes hémodynamiques :

.....

1) Signes généraux :

.....

2) Examen neurologique :

oui non
1) Faiblesse musculaire : oui non
Aigue Subaigue Chronique
Proximale Distale Les deux
Bilatérale Unilatérale
Symétrique Asymétrique
→Localisation: Ceinture pelvienne Ceinture scapulaire Ceinture axiale
2) Myalgies : oui non
3) Amyotrophie : oui non

3) Examen ostéo-articulaire :

Arthralgies : oui non

Arthrite : oui non
Autres :

4) Examen dermatologique :

▪ Signes évocateurs de dermatomyosite: oui non
 Erythroedème péri-orbitaire avec lésions lilacées des paupières
 Papules de Gottron
 Signes du décolleté
 Signes du châte
 Signe de manucure
▪ Autres:

5) Examen cardiovasculaire :

oui non
 Tachycardie Rythme irrégulier
 Dyspnée Frottement péricardique

6) Examen pulmonaire :

oui non
 Dyspnée Toux sèche
 Râles crépitants

7) Le reste de l'examen :

.....
.....

8) Les associations :

Cancer, préciser :.....
 Connectivite, préciser :.....
 Infections : HIV HTLV
Autres :

Para-clinique :

1) Enzymes musculaires (CPK) :

Taux :.....
 Normales Peu élevées Très élevées

2) EMG :

Normal Pathologique ; montrant :
.....
.....

3) IRM musculaire :

Normale Non faite Pathologique, montrant :
.....

4) Biopsie musculaire :

Nécrose / régénération Micro-angiopathie Atrophie périfasciculaire
 Inflammation périmmusculaire Inflammation périvasculaire Inflammation endomysiale
 Vacuoles bordées Expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

Autres :
.....

5) Bilan immunologique:

Jo-1 PL-7 PL-12 Mi-2 SRP EJ Ku
 AAN PM-Scl DNA-natif Sm SSA SSB RNP
 Scl-70 ANCA Muscles lisses FR

6) Exploration cardiaque :

*ECG: normale pathologique, montrant :.....
*Echocœur : normale pathologique,
montrant :.....

7) Bilan d'extension:

Pulmonaire :

*Rx thorax : Normale Non faite Pathologique, montrant :

*TDM thoracique : Normale Non faite Pathologique, montrant :.....

*EFR : Normale Non faite Pathologique, montrant :.....

Digestive :

*Endoscopie digestive : Normale Non faite Pathologique, montrant :.....
.....

Critères diagnostiques :

====> Classification :

====> Nombre de critères réunis :

Décision thérapeutique :

1) Traitement proposé :

Corticothérapie,

Schéma :

.....
.....

Immunosupresseurs :

Schéma :

.....
.....

2) Résultats :

Rémission complète

Rémission partielle

Aggravation

Autres :

.....

Suivi du patient :

Contrôle de la maladie:

non

oui

Rechute/résistance:

non

oui, avec:

Même tropisme

Nouvelles atteintes, préciser :

.....
.....

Traitement mis en route :

.....

▪ Complications liées au traitement:

non

oui, type:

.....
.....
.....

▪ Perdu de vue:

non

oui

▪ Décès:

non

oui, cause:

.....

Annexe 3:

Critères de Bohan et Peter (1975) [3]

Critères d'inclusion

1. Atteinte symétrique et progressive (semaines ou mois) des muscles des ceintures et des fléchisseurs du cou, sans ou avec une atteinte des muscles respiratoires ou de la déglutition.
2. Biopsie musculaire : nécrose, régénération, phagocytose, infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées souvent périvasculaires, atrophie périfasciculaire.
3. Élévation des CPK.
4. EMG : potentiels brefs, de faible amplitude, polyphasiques + fibrillation + ondes positives + activité d'insertion augmentée + salves répétitives complexes.
5. Érythroedème péri-orbitaire avec lésions lilacées des paupières, signe de Gottron; le type et la distribution du rash sont pathognomoniques de la dermatomyosite.

Critères d'exclusion

1. Atteinte du système nerveux périphérique ou central ;
2. Myosites granulomateuses;
3. Infections musculaires actives;
4. Myopathies toxiques;
5. Rhabdomyolyse de cause connue;
6. Myopathies métaboliques incluant le McArdle;
7. Endocrinopathies;
8. Dystrophies musculaires;
9. Myasthénie, traitement par pénicillamine

Classification diagnostique : **PM définie**: 4 critères sauf rash, **PM probable**: 3 critères sauf rash, **PM possible** : 2 critères sauf rash

DM définie: 3 ou 4 critères + rash, **DM probable**: 2 critères + rash, **DM possible** : 1 critère + rash
Polymyosite/dermatomyosite idiopathique, polymyosite/dermatomyosite associée à un cancer, polymyosite/dermatomyosite associée à une connectivite (patient remplissant les critères à la fois d'une polymyosite ou d'une dermatomyosite et d'une connectivite), **dermatomyosite (ou polymyosite) juvénile associée à une vascularite**.

Annexe 4 :

Critères diagnostiques de la myosite à inclusions (1995) [4,6]

I. Critères d'inclusion :

- A. Critères cliniques :**
1. Durée de la maladie > 6 mois
 2. Âge de début > 30 ans
 3. Distribution du déficit : atteinte proximale et distale des 4 membres et au moins 1 des critères suivants :
 - a) Faiblesse des fléchisseurs des doigts
 - b) Faiblesse des fléchisseurs > extenseurs des poignets
 - c) Faiblesse du quadriceps (MRC = ou < 4)

- B. Critères paracliniques :**
1. CPK < 12 N
 2. Biopsie musculaire
 - a) Myopathie inflammatoire : invasion de fibres musculaires non nécrotiques par des cellules mononucléées.
 - b) Fibres musculaires avec des vacuoles bordées
 - c) Dépôts amyloïdes intracellulaires (par méthode fluorescente) ou tubofilaments de 15–18 nm en microscopie électronique
 3. EMG typique de myopathie inflammatoire (toutefois, les potentiels de longue durée n'excluent pas le diagnostic)

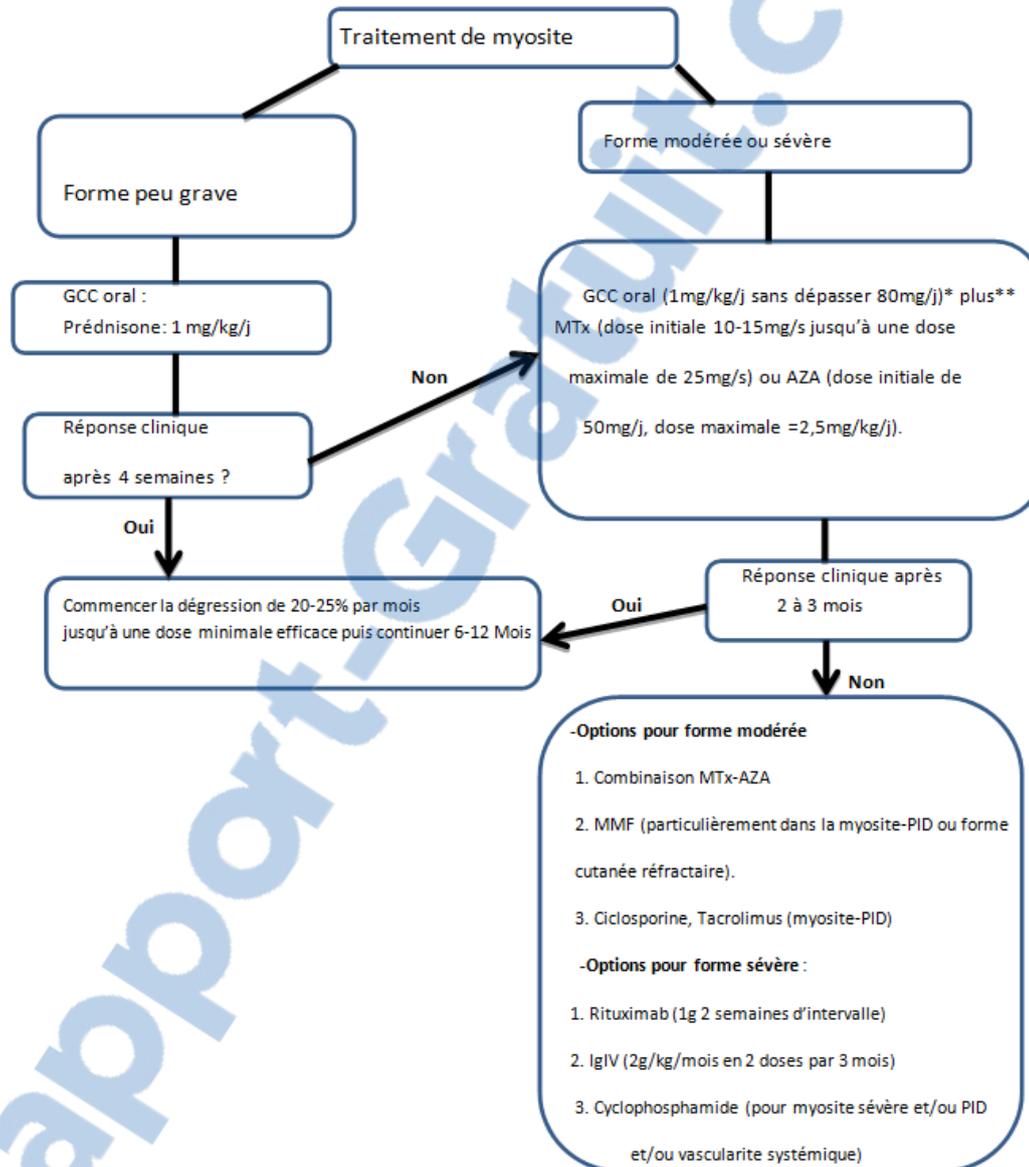
C. Histoire familiale : La myosite à inclusions est rarement familiale. À distinguer des myopathies à inclusions où il n'y a pas d'inflammation

II. Maladies associées : La myosite à inclusions peut être associée à des maladies auto-immunes

- III. Classification diagnostique :**
- *Myosite à inclusions définie: si tous les critères histologiques sont remplis (a, b et c), aucun autre critère n'est requis
 - *Myosite à inclusions probable : inflammation avec invasion et vacuoles bordées (critères a et b) + critères cliniques (A 1, 2, 3) + paracliniques (B 1,3)
 - *Myosite à inclusions possible: inflammation et invasion (critère a)+ critères cliniques (A 1, 2, 3) + paracliniques (B 1, 3)

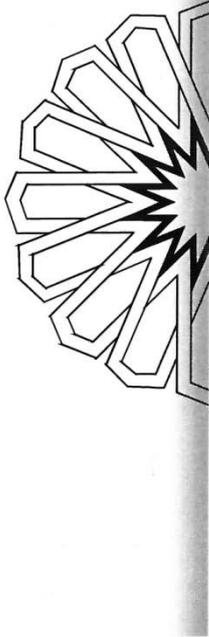
Annexe 5 :

Approche thérapeutique dans la myopathie inflammatoire [156].



*Pour le traitement initial de la forme sévère (faiblesse marquée, dysphagie ou PID rapidement progressive), préférer Méthylprednisolone en intraveineux (1 g/j pendant trois jours consécutifs) puis relais par voie orale.

**Chez les patients avec combinaison GCC + immunosuppresseur, ajoutez la prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii* (par exemple, Triméthoprime–Sulfaméthoxazole double dose [160 mg/800 mg] trois fois par semaine).



RESUMES

Résumé

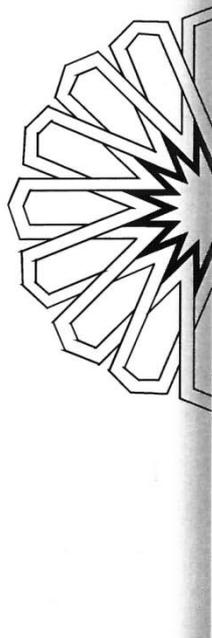
Les myopathies inflammatoires sont des affections auto-immunes, rares, caractérisées par une inflammation des muscles striés. Leur physiopathologie reste encore mal comprise, hypothétique. L'objectif de notre travail est de dégager les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques, et évolutives des myopathies inflammatoires à travers une étude rétrospective. Cette étude a porté sur un effectif de 48 patients colligés aux services de Médecine Interne, de Rhumatologie, de Dermatologie et de Neurologie du centre hospitalier universitaire Mohamed VI de Marrakech entre Janvier 2005 et Février 2017. Nous avons recensé 25 cas de dermatomyosite, 13 cas de syndrome de chevauchement, un cas de syndrome des anti-synthétases, et 9 cas de polymyosite. La moyenne d'âge de nos patients était de 44 ans avec un sex ratio de F/H \approx 6 et un délai moyen de consultation de 20 mois. Le déficit musculaire a été retrouvé dans 87,5% des cas, un rash cutané chez 66,7% des patients. Le bilan para-clinique a révélé une rhabdomyolyse chez 70,8%, une recherche immunologique positive chez 57,5% des cas. Une association paranéoplasique a été confirmée chez 3 patients avec deux tumeurs mammaires et un carcinome pulmonaire à petites cellules. La corticothérapie a été administrée chez 93,8% des patients. Un traitement immunosuppresseur a été d'emblée associé dans 4,2 %, additionné dans les cas réfractaires, le Méthotrexate reste le premier médicament prescrit. Soixante trois pour cent des patients ont eu une rémission partielle et 8,3% une complète, 4% des patients sont décédés. Nos résultats montrent la difficulté d'établir un pronostic clair chez ces patients, d'où l'importance d'une conduite diagnostique codifiée et d'une prise en charge adéquate et schématisée afin de prévenir les complications, pouvant engager le pronostic vital et fonctionnel.

Abstract

The inflammatory myopathies are rare autoimmune disorders, characterized by inflammation of the striated muscles. Their physiopathology is still poorly understood, hypothetical. The aim of our work is to identify the epidemiological, clinical, para-clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of inflammatory myopathies through a retrospective study involving 48 patients recruited from Internal Medicine, Rheumatology, Dermatology and Neurology departments of Mohamed VI University Hospital in Marrakesh from January 2005 to February 2017. We have identified 25 cases of dermatomyositis, 13 cases of overlap syndrome, one case of anti-synthetase syndrome, and 9 cases of polymyositis. The average age of our patients was 44 years with a sex ratio ≈ 6 (F/M) and an average period of consultations was 20 months. Muscle weakness was found in 87.5% of cases, a skin rash in 66.7% of patients. The paraclinic review found a rhabdomyolysis in 70.8%, a positive research of autoantibodies in 57.5% of the cases. A paraneoplastic association was confirmed in 3 patients with two breast tumors and small cell lung carcinoma. The corticosteroid therapy was administered to 93.8% of patients. Immunosuppressive therapy was initially associated in 4.2%, supplemented in refractory cases with Methotrexate, first prescribed. Seventy-three per cent of patients had partial clinical recovery and 8.3% had complete remission, 4% of patients have died. Our results show the difficulty to establish a clear prognosis, hence the importance of codified diagnostic, an adequate and schematic management to prevent complications, which can lead to functional and vital prognosis of these patients.

ملخص

تشكل الإعتلالات العضلية الالتهابية أمراضا مناعية ذاتية، نادرة، تتميز بالتهاب في العضلات المخططة. لا تزال الفيزيولوجيا المرضية لهاته الإعتلالات افتراضية وغير مفهومة. نسعى من خلال هذا العمل إلى إستنباط الخصوصيات الوبائية، السريرية، اللاسريرية، العلاجية والتطورية للإعتلالات العضلية الالتهابية عبر دراسة قبلية ل48 حالة منتقاة بمصالح الطب الباطني، طب الجلد، طب الروماتزم، طب الأعصاب بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش ما بين يناير 2005 وفبراير 2017. حددنا 25 حالة من إتهاب الجلد و العضل، 13 حالة من المتلازمة المتراكبة، 9 حالات من التهاب العضلات، حالة من متلازمة antisynthetases. بلغ متوسط العمر للمرضى 44 سنة مع نسبة عالية في حالات الإصابة لفائدة الإناث (6 إناث/ذكر). الفترة المتوسطة بين ظهور الأعراض والمعاناة الأولية بلغت 20 شهرا. تبين الوهن العضلي لدى 87,5% من المرضى، والطفح الجلدي لدى 66,7% من الحالات، كما أبان الكشف اللاسريري عن انحلال الريبيدات لدى 70,8% من المرضى، وعن وجود الأجسام المضادة لدى 57,5% من الحالات. تأكد وجود أورام لدى 3 مرضى، حالتان لورم بالثدي، وحالة ورم رئوي. استفاد 93,8% من المرضى من العلاج القشري مصحوبا، منذ البداية، بالعلاج المناعتي لدى 4,2% من الحالات، بينما تمت إضافته في الحالات المستعصية. تماثل 73% من المرضى بالشفاء الجزئي، و 8,3% بالشفاء الكلي، وقد توفي 4% من المرضى. توضح نتائجنا مدى صعوبة التنبئ بتشخيص واضح لهؤلاء المرضى، مما يحث على أهمية رعاية تشخيصية مخططة، وذلك لمنع المضاعفات التي من شأنها أن تؤدي بوظيفة عضلات، وحتى بحياة هؤلاء المرضى.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Benveniste O, Dubourg O, Herson S.**
Nouvelles classifications et physiopathologies des myopathies inflammatoires.
Rev Med Interne 2007; 28:603–12.
2. **Serratrice J., Figarella-Branger D., Schleinitz N., Pellissier J.-F., Serratrice G.**
Myopathies inflammatoires.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie 2008, 17-185-A-10.
3. **Bohan A, Peter JB.**
Polymyositis and dermatomyositis.
N Engl J Med 1975; 292:344–7.
4. **Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al.**
Inclusion body myositis and myopathies.
Ann Neurol 1995; 38:705–13.
5. **Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al.**
119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis. 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands.
Neuromuscul Disord 2004; 14:337–45.
6. **Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL.**
Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients.
Medicine (Baltimore) 2005; 84:231–49.
7. **Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Lévesque H, Devulder B, et al.**
Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis.
J Rheumatol 2001; 28:2230–7.
8. **Sultan S, Ioannou Y, Moss K, et al.**
Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality.
Rheumatology 2002; 41:22–6.
9. **Nicole Fabien.**
Anticorps des myopathies autoimmunes : actualités des techniques de détection et intérêt clinique.
Revue francophone des laboratoires 2016; 484:41–46.

10. **Allenbach Y, Benveniste O.**
Auto-anticorps au cours des myosites.
La Revue de Médecine Interne 2014; 35:437-443.
11. **Bernard Swynghedauw, Jean Raimbault.**
MUSCLES. Encyclopædia Universalis 2015. Disponible sur :
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/muscles/2-physiologie-du-muscle-squelettique/>
(consulté le 13.04.2017)
12. **Christopher-Stinea L, Plotz PH.**
Myositis: an update on pathogenesis.
Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:700-6.
13. **Hengstman GJ, Van Venrooij WJ, Vencovsky J, Moutsopoulos HM, van Engelen BG.**
The relative prevalence of dermatomyositis and polymyositis in Europe exhibits a latitudinal gradient.
Ann Rheum Dis. 2000; 59:141-2.
14. **Okada S, Weatherhead E, Targoff IN, Wesley R, Miller FW.**
Global surface ultraviolet radiation intensity may modulate the clinical and immunologic expression of autoimmune diseases.
Arthritis Rheum. 2003; 48:2285-93.
15. **Selva-O'Callaghan A, Boeckh-Behrens TM, Balada-Prades E, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M.**
Fetal microchimerism and inflammatory myopathies.
Lancet. 2001; 357:887.
16. **Artlett CM, Ramos R, Jiminez SA, Patterson K, Miller FW, Rider LG.**
Chimeric cells of maternal origin in juvenile idiopathic inflammatory myopathies.
Childhood Myositis Heterogeneity Collaborative Group.
Lancet 2000; 356:2155-6.
17. **Selva-O'Callaghan A, Tura JM, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M, Solans-Laqué R, Vilardell-Tarrés M.**
Silicone gel filled breast implants and dermatomyositis.
Clin Exp Rheumatol. 2004; 22:376.
18. **Reed AM, Ytterberg SR.**
Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies.
Rheum Dis Clin N Am 2002; 28: 891-916.

19. **Dalakas MC.**
Viral related muscle disease. In: Engel AG, ed. Myology. New York: McGraw Hill (in press).
20. **Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravel M, Sever JL.**
Polymyositis in patients with AIDS.
JAMA 1986; 256:2381-83.
21. **Morgan OStC, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G.**
HTLV-1 and polymyositis in Jamaica.
Lancet 1989; 2:1184-87.
22. **Illa I, Nath A, Dalakas MC.**
Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis.
Ann Neurol 1991;29:474-81.
23. **Behan WM, Behan PO, Dick HA.**
HLA-B8 in polymyositis.
N Engl J Med 1978; 298:1260-1
24. **Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME.**
Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders.
Ann Intern Med 1989; 111:143-57.
25. **Serratrice J., Figarella-Branger D., Schleinitz N., Pellissier J.-F., Serratrice G.**
Myopathies inflammatoires.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie 2008, 17-185-A-10.
26. **Y.-B. Luo, F.L. Mastaglia,**
Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotising myopathies, Biochim. Biophys. Acta (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.034>
27. **Emslie-Smith AM, Engel AG.**
Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. Ann Neurol 1990; 27:343-56.
28. **Kissel JT, Halterman RK, Rammohan KW, Mendell JR.**
The relationship of complement-mediated microvasculopathy to the histologic features and clinical duration of disease in dermatomyositis.
Arch Neurol 1991; 48:26-30.

29. **Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW.**
Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis.
N Engl J Med 1986; 314:329–34.
30. **Basta M, Dalakas MC.**
High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments.
J Clin Invest 1994; 94:1729–35.
31. **Dalakas MC.**
Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis.
N Engl J Med 1991; 325:1487–98.
32. **Engel AG, Hohlfeld R, Banker BQ.**
The polymyositis and dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology, 2nd edn.
New York: McGraw-Hill, 1994:1335–83.
33. **Dalakas MC.**
Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies.
Rheum Dis Clin N Am 2002; 28:779–98.
34. **Dalakas MC.**
Immunopathogenesis of inflammatory myopathies.
Ann Neurol 1995; 37:74–86.
35. **Lundberg I, Brengman JM, Engel AG.**
Analysis of cytokine expression in muscle in inflammatory myopathies, Duchennes dystrophy and non-weak controls.
J Neuroimmunol 1995; 63: 9–16.
36. **De Bleecker JL, De Paepe B, Vanwalleghem IE, Schroder JM.**
Differential expression of chemokines in inflammatory myopathies.
Neurology 2002; 58:1779–85.
37. **Greenberg SA, Pinkus JL, Pinkus GS et al.**
Interferon-alpha/beta-mediated innate immune mechanisms in dermatomyositis. Ann Neurol 2005; 57:664–678.
38. **Marinos C Dalakas, Reinhard Hohlfeld.**
Polymyositis and dermatomyositis.
THE LANCET 2003; 362:971–982.

39. **Arahata K, Engel AG.**
Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: V, identification and quantitation of T8+ cytotoxic and T8 suppressor cells.
Ann Neurol 1988; 23:493-99.
40. **Hohlfeld R, Engel AG.**
Coculture with autologous myotubes of cytotoxic T cells isolated from muscle in inflammatory myopathies.
Ann Neurol 1991; 29:498-507.
41. **Nagaraju K, Raben N, Loeffler L et al.**
Conditional up-regulation of MHC class I in skeletal muscle leads to self-sustaining auto-immune myositis and myositis-specific autoantibodies.
Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:9209-9214.
42. **Holfeld R, Engel AG.**
Coculture with autologous myotubes of cytotoxic T cells isolated from muscle in inflammatory myopathies.
Ann Neurol 1991; 29:498-507.
43. **Arahata K, Engel AG.**
Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. III. Immunoelectron microscopy aspects of cell-mediated muscle fiber injury. Ann Neurol 1986; 19:112-125.
44. **Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M et al.**
Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis.
J Clin Invest 1996; 97:2905-2910.
45. **Schneider C, Gold R, Dalakas MC et al.**
MHC class I-mediated cytotoxicity does not induce apoptosis in muscle fibers nor in inflammatory T cells: studies in patients with polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis.
J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55:1205-1209.
46. **Benveniste O.**
La myosite à inclusions.
Rev Med Interne 2014; 35(7):472-9.

47. **Shamim EA, Rider LG, Pandey JP, O'Hanlon TP, Jara LJ, Samayoa EA, et al.**
Differences in idiopathic inflammatory myopathy phenotypes and genotypes between Mesoamerican Mestizos and North American Caucasians: ethnogeographic influences in the genetics and clinical expression of myositis.
Arthritis Rheum 2002; 46:1885-93.
48. **Badrising UA, Schreuder GM, Giphart MJ, Geleijns K, Verschuuren JJ, Wintzen AR, et al.**
Associations with auto-immune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion-body myositis.
Neurology 2004; 63:2396-8.
49. **Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC.**
Immune-mediated conditions and antibodies associated with sporadic inclusion-body myositis.
Muscle Nerve 1998; 21:115-7.
50. **Pluk H, van Hoeve BJA, van Dooren SHJ, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al.**
Autoantibodies to cytosolic 5-nucleotidase IA in inclusion-body myositis.
Ann Neurol 2013; 73:397-407.
51. **Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al.**
Long-term observational study of sporadic inclusion-body myositis.
Brain 2011; 134:3176-84.
52. **Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E et al.**
Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy.
J Exp Med 2005; 201:591-601.
53. **Amoura Z, Duhaut P, Huong LT, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, et al.**
Tumor antigen markers for the detection of solid cancers in inflammatory myopathies.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:1279-82.
54. **Meyer O, Cremer-Legmann F, Haim T, Ryckewaert A.**
The principal antinuclear and anticytoplasmic antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Study of 42 cases.
Press Med 1987; 16:155-8.
55. **Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, Bassi N, Tarricone E, Zampieri S et al.**
Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay.
Rheumatology 2010; 49:2370-4.

56. **Albert Selva–O’Callaghan et al.**
Inflammatory myopathy: diagnosis and clinical course, specific clinical scenarios and new complementary tools. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11:737–747.
57. **Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG.**
Diagnostic utility of myositis autoantibody testing the risk of cancer–associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:1345–9.
58. **Engel AG, Hohlfeld R.**
The Polymyositis and Dermatomyositis syndromes. *Myology, Basic and Clinical* 2004:1321–66.
59. **Eymard B.**
Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions, aspects nosologiques. *Presse Med* 2003; 32:1656–67.
60. **Ginn LR, Lin JP, Plotz PH, Bale SJ, Wilder RL, MbauyaA, et al.**
Familial autoimmunity in pedigrees of idiopathic inflammatory myopathy patients suggests common genetic risk factors for many auto–immune diseases. *Arthritis Rheum* 1998; 41:400–5.
61. **Eymard B.**
Orientation diagnostique devant un déficit myopathique de l’adulte. *Rev Prat* 2008; 58:2229–43.
62. **Allenbach Y, Benveniste O.**
Polymyosites, dermatomyosites et autres myopathies inflammatoires idiopathiques. *EMC – Appareil locomoteur* 2014; 9(4):1–10.
63. **Cherin P.**
Myosites. In : Godeau P, Piette JC, eds. *Traité de Médecine*. Paris : Flammarion, 2004 : 2387–93.
64. **Koh ET, Seow A, Ong B, Ratnagopal P, Tjia H, Chung HH.**
Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:857–61.
65. **S. Toujani. Les myopathies inflammatoires auto–immunes : à propos de 40 cas.**
La Revue de Médecine Interne 2015; 36:A167–A168.

66. **Dalia Dimitri.**
Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications.
Presse Med. 2009; 38:1141-63.
67. **Lioger B., Lavigne C., Mchet L.**
Dermatomyosite.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-500-A-10, 2010.
68. **Lazarou IN, Guerne PA.**
Classification, Diagnosis, and Management of Idiopathic Inflammatory Myopathies.
The Journal of Rheumatology 2013; 40:550-564.
69. **Patrick Cherin.**
Polymyosites et dermatomyosites.
Eurotext. Mt 2007; 13:122-34.
70. **Lie JT.**
Cardiac manifestations in polymyositis/dermatomyositis : how to get to the heart of the matter?
J Rheumatol, 1995; 22:801-811.
71. **Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA.**
Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review.
Int J Cardiol. 2011 May 5; 148(3):261-70.
72. **Hochberg M C, Feldman D, Stevens M B.**
Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature.
Semin Arthritis Rheum 1986; 15(3):168-78.
73. **Jessica Day, Sandy Patel and Vidya Limaye.**
The role of magnetic resonance imaging techniques in evaluation and management of the idiopathic inflammatory myopathies.
Seminars in Arthritis and Rheumatism, disponible sur :
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.11.001>.
74. **Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH.**
The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings.
Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc. 1995 May; 15(3):563-74.

75. **Schulze M, Kötter I, Ernemann U, Fenchel M, Tzaribatchev N, Claussen CD, et al.**
MRI findings in inflammatory muscle diseases and their non inflammatory mimics.
AJR Am J Roentgenol. 2009 Jun; 192(6):1708-16.

76. **Benbassat J, Gefel D, Larholt K, et al.**
Prognostic factors in polymyositis/dermatomyositis, a computer-assisted analysis of 92 cases.
Arthritis Rheum 1985; 28:249-55.

77. **Tymms K E, Webb J.**
Dermatomyositis and other connective tissue diseases: A review of 105 cases.
J Rheumatol 1985; 12:1140-8.

78. **Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J.**
Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies.
Brain 2012; 135(6):1767-77.

79. **Zhang L, Wang GC, Ma L, et al.**
Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systemic review.
Clin Cardiol 2012; 35(11):686-91.

80. **Arnett FC, Targoff IN, Mimori T, Goldstein R, Warner NB, Reveille JD.**
Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis.
Arthritis Rheum 1996; 39:1507-18.

81. **Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y et al.**
Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy.
J Rheumatol 2004; 31:1768-74.

82. **Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzanella P, Keller E, Albert ED, Genth E.**
Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain.
Arthritis Rheum 1996; 39:868-76.

83. **Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA.**
Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1*.
Arthritis Rheum 2005; 52:668-9.

84. **Mammen AL, Casciola-Rosen LA, Hall JC, Christopher-Stine L, Corse AM, Rosen A.**
Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi-2 in regenerating muscle.
Arthritis Rheum 2009; 60:3784-93.

- 85. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Senecal JL.**
Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes.
Arthritis Res Ther 2007; 9:R78.
- 86. Nishikai M, Ohya K, Kosaka M, Akiya K, Tojo T.**
Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein Jo-1 as antigen.
Br J Rheumatol 1998; 37:357-61.
- 87. Kamei H.**
Intracellular localization of histidyl-tRNA synthetase/Jo-1 antigen in T24 cells and some other cells.
J Autoimmun 2004; 22:201-10.
- 88. Miller FW, Waite KA, Biswas T, Plotz PH.**
The role of an autoantigen, histidyl-tRNA synthetase, in the induction and maintenance of autoimmunity.
Proc Natl Acad Sci U S A 1990; 87:9933-7.
- 89. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al.**
Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis.
Arthritis Rheum 2002; 47:614-22.
- 90. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B.**
Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis.
J Rheumatol 1998; 25:1336-43.
- 91. Chérin P.**
Recognition and management of myositis.
Drugs 1997; 54:39-49.
- 92. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, et al.**
Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity.
Autoimmun Rev 2012; 12:210-7.
- 93. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Lynch DA, Downey GP, Cosgrove GP, et al.**
Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia.
Respir Med 2009; 103:1719-24.

94. **Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, Benveniste O, Nunes H, Delaval P, et al.**
Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies.
Eur Respir J 2011; 37:714-7.
95. **Bodoki L, Nagy-Vincze M, Griger Z, Danko K.**
Dermatomyositis-specific antibodies.
Z Rheumatol 2015; 74:363-9.
96. **Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martinez-Gomez X, Vilardell-Tarres M.**
Myositis-specific and myositis associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy.
Arthritis Rheum 2006; 55:791-8.
97. **Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, et al.**
Anti-Mi-2 antibodies. Autoimmunity 2005; 38:79-83.
98. **Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, et al.**
Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis.
Autoimmunity 2006; 39:217-21.
99. **Joanna Tieu et al.**
Idiopathic inflammatory myositis.
Clinical Rheumatology 2016; 30:149-68.
100. **Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ.**
Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression.
Rheumatol Oxf Engl. 2009 Jun; 48:607-12.
101. **Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy L-A, Werner J, Owoyemi K, Danoff SK, et al.**
Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum.
Arthritis Care Res. 2013 Aug; 65:1307-15.
102. **Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, Kondo M, Saito Y, Komura K, et al.**
Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy.
Rheumatol Oxf Engl. 2007 Jan; 46:25-8.

103. **Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Kodera M, et al.**
Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins.
Arthritis Rheum 2012; 64:513-22.
104. **Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, Akiyama M.**
Clinical features of anti-TIF1- α antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1- γ or anti-Mi-2 autoantibodies.
Rheumatology (Oxford) 2012; 51:1508-13.
105. **Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WER, Cooper RG, et al.**
Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis.
Ann Rheum Dis. 2009 Oct; 68(10):1621-5.
106. **Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N.**
Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis.
Arthritis Rheum. 2007 Sep; 56(9):3132-7.
107. **Reeves WH, Nigam SK, Blobel G.**
Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle.
Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83:9507-11.
108. **Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL.**
A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy.
Arthritis Rheum 2010; 62:2757-66.
109. **Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al.**
Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy.
Ann Rheum Dis 2006; 65:1635-8.
110. **Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel JL, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al.**
Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy.
Arthritis Rheum 2011; 63:1961-71.

111. **Mammen AL.**
Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis.
Nat Rev Neurol 2011; 7:343–54.
112. **Mammen AL, Chung T, Christopher–Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al.**
Autoantibodies against 3–hydroxy–3–methylglutaryl–coenzyme A reductase in patients with statin–associated autoimmune myopathy.
Arthritis Rheum 2011; 63:713–21.
113. **Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, et al.**
Anti– HMG–CoA reductase antibodies are rare in statin users, including those with self–limited musculoskeletal side–effects.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 64:269–72.
114. **Werner JL, Christopher–Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al.**
Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti–HMG–CoA reductase–associated autoimmune myopathy.
Arthritis Rheum 2012; 64:4087–93.
115. **Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al.**
Cytosolic 5'–nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis.
Ann Neurol 2013; 73(3):408–18.
116. **Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA.**
Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis.
Plos One 2011; 6(5):e20266.
117. **Herbert MK, Stammen–Vogelzangs, Verbeek MM, et al.**
Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'–nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases.
Ann Rheum Dis 2016; 75(4):696–701.
118. **Lloyd TE, Christopher–Stine L, Pinal–Fernandez I, et al.**
Cytosolic 5'–Nucleotidase 1A As a target of circulating autoantibodies in autoimmune diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68(1):66–71.
119. **Limaye VS, Lester S, Blumbergs P, et al.**
Anti–cN1A antibodies in South Australian patients with inclusion body myositis.
Muscle Nerve 2016; 53(4):654e5.
120. **Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al.**
Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis.
Ann Rheum Dis 2001; 60:116–23.

121. **Dugar M, Cox S, Limaye V, et al.**
Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity.
Postgrad Med J 2010; 86(1012):79e82.
122. **Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M.**
Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system.
Autoimmun Rev 2009; 8(7):632e7.
123. **Ghillani P, Andre C, Toly C, et al.**
Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM 21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study.
Autoimmun Rev 2011;10(9):509e13.
124. **Ferreira JP, Almeida I, Marinho A, et al.**
Anti-Ro52 antibodies and interstitial lung disease in connective tissue diseases excluding scleroderma.
ISRN Rheumatol 2012:1-4.
125. **Mahler M, Raijmakers R.**
Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights.
Autoimmun Rev 2007; 6(7):432-7.
126. **Hanke K, Bruckner CS, Dahnrich C, et al.**
Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients.
Arthritis Res Ther 2009; 11(1):R22.
127. **Marie I, Lahaze L, Benveniste O, et al.**
Long-term outcome of patients with polymyositis/dermatomyositis and anti-PMScI antibody.
Br J Dermatol 2010; 162(2):337-44.
128. **Belizna C, Henrion D, Beuchner A, et al.**
Anti-ku antibodies: clinical, genetic and diagnostic insights.
Autoimmun Rev 2010; 9(10):691e4.
129. **Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel JL, et al.**
Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease.
Medicine (Baltimore) 2012; 91:95-102.

130. **Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, Oksenhendler E, Lacroix C, Lassoued K.**
Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome.
Rheumatology (Oxford) 2002; 41:1040-6.
131. **Mills ES, Mathews WH.**
Interstitial pneumonitis in dermatomyositis.
J Am Med Assoc 1956; 160:1467-70.
132. **Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M et al.**
Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis.
Arthritis Rheum 2007; 56:2729-39.
133. **Isabelle Marie, Stéphane Dominique.**
Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites, La pneumopathie interstitielle.
Presse Med. 2006; 35:683-95.
134. **Marie I, Dominique S, Rémy-Jardin, Hatron PY, Hachulla E.**
Pneumopathie interstitielle au cours des polymyosites et des dermatomyosites.
Rev Méd Interne. 2001; 22:1083-96.
135. **Danko K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G.**
Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases.
Medicine. 2004; 83:35-42.
136. **Schwarz MI.**
The lung in polymyositis.
Clin Chest Med. 1998; 19:701-12.
137. **Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV.**
Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings.
Am Rev Respir Dis. 1990; 141:727-33.
138. **Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH.**
Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease.
Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:1182-5.

139. **Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL.**
Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment.
Semin Arthritis Rheum. 2003; 32:273–84.
140. **Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G.**
Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed dermatomyositis and polymyositis.
Ann Rheum Dis. 2004; 63:297–301.
141. **Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M et al.**
Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between dermatomyositis and polymyositis.
J Rheumatol. 2005; 32:58–64.
142. **Ebert E. C.**
The gastrointestinal complications of myositis.
Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2010; 31:359–365.
143. **Cherin P.**
Myosites. EMC – Traité Médecine AKOS. 2011Jan; 6(3):1–11.
144. **Terry H. et al.**
Dysphagia in Inflammatory Myopathy: Clinical Characteristics, Treatment Strategies, and Outcome in 62 Patients.
Mayo Clin Proc. 2007; 82(4):441–447.
145. **Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al.**
Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study.
Lancet 2001; 357:96–100.
146. **Ponyi A, Constantin T, Garami M, András C, Tállai B, Váncsa A, et al.**
Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs.
Ann N Y Acad Sci 2005; 1051:64–71.
147. **Leow YH, Goh CL.**
Malignancy in adult dermatomyositis.
Int J Dermatol 1997; 36:904–7.

148. **Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon– Pasturel U, et al.**
Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults.
Medicine (Baltimore) 1999; 78:139–47.
149. **Pautas E, Cherin P, Piette JC, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, et al.**
Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a casecontrol study.
Clin Exp Rheumatol 2000; 18:241–4.
150. **Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM.**
Computer–assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis.
Medicine (Baltimore) 1977; 56:255–86.
151. **Chahin N, Engel AG.**
Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM.
Neurology 2008; 70:418–24.
152. **Van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE et al.**
Polymyositis: an overdiagnosed entity.
Neurology 2003; 61:316–21.
153. **Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ.**
Inclusion body myositis. Observations in 40 patients.
Brain 1989; 112:727–47.
154. **Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L.**
Systemic sclerosis–associated myopathy.
Ann N Y Acad Sci 2007; 1108:268–82.
155. **Tournadre A.**
Prise en charge thérapeutique des polymyosites, dermatomyosites, myosites de chevauchement et myopathies nécrosantes auto–immunes.
La Revue de Médecine Interne 2014; 35:466–471.
156. **Siamak Moghadam–Kia, Rohit Aggarwal and Chester V Oddis.**
Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets.
Expert Rev Clin Immunol. 2015; 11(11):1265–75.
157. **Dalakas MC.**
Toxic and drug–induced myopathies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80:832–8.

- 158. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al.**
Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy.
Am J Med 1993; 94(4):379–87.
- 159. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al.**
Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis.
Rheumatology (Oxford) 2007; 46:124–30.
- 160. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, et al.**
Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis.
J Rheumatol 2005; 32:1719–26.
- 161. Mok CC, To CH, Szeto ML.**
Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine.
Scand J Rheumatol 2003; 32:181–3.
- 162. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al.**
Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis.
Rheumatology (Oxford) 2007; 46(3):516–18.
- 163. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al.**
Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe?
Neurology 2006; 66(8):1245–7.
- 164. Majithia V, Harisdangkul V.**
Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy.
Rheumatology (Oxford) 2005; 44(3):386–9.
- 165. Schneider C, Gold R, Schäfers M, Toyka KV.**
Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome.
Muscle Nerve 2002; 25(2):286–8.
- 166. Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al.**
BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth.
J Experiment Med 1999; 189:1747–56.

167. **Groom JR, Fletcher CA, Walters SN, et al.**
BAFF and MyD88 signals promote a lupus like disease independent of T cells.
J Experiment Med 2007; 204:1959–71.
168. **Chevrel G, Granet C, Miossec P.**
Contribution of tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 beta to IL production, NK-kappa B nuclear translocation and class I MHC expression in muscle cells : in vitro regulation with specific cytokine inhibitors.
Ann Rheum Dis 2005; 64:1257–62.
169. **Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, Vissing J, Denton CP, Manoussakis MN et al.**
Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate.
Eur Neurol 2008; 59:159–63.
170. **Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, Mavragani CP, Einarsdottir H, Helmers SB et al.**
A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies.
ANN Rheum Dis 2008; 67:1670–7.
171. **Hengstman GJ, Van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB et al.**
Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations.
Eur Neurol 2003; 50:10–5.
172. **Annone F, Scioscia C, Falappone PC, Covelli M, Lapadula G.**
Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis : a case series.
J Rheumtaol 2006; 33:1802–4.
173. **Moyon Q, Benveniste O.**
Intérêt de la rééducation fonctionnelle au cours des myopathies inflammatoires.
Rev Med Interne 2016; 37(11):751–758.
174. **De Salles Painelli V, Gualano B, Artioli GG, de Sa Pinto AL, Bonfa E, Lancha Junior AH, et al.**
The possible role of physical exercise on the treatment of idiopathic inflammatory myopathies.
Autoimmun Rev 2009; 8:355–9.

175. **Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I.**
The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis.
Scand J Rheumatol 2000; 29:295–301.
176. **Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson–Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE.**
Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis.
Arthritis Rheum 2007; 57:768–77.
177. **Marie I, Mouthon L.**
Therapy of polymyositis and dermatomyositis.
Autoimmunity Reviews 2011; 11:6–13.
178. **Bolosiu HD, Man L, Rednic S.**
The effect of methylprednisolone pulse therapy in polymyositis/dermatomyositis.
Adv Exp Med Biol 1999; 455:349–57.
179. **Saravanan V, Kelly CA.**
Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis.
Rheumatology (Oxford) 2004; 43(2):143–7.
180. **Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL et al.**
Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens.
Arthritis Rheum 1998; 41:392–9.
181. **Elovaara I, Apostolski A, van DoornP, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J et al.**
EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases.
Eur J Neurol 2008; 15:893–908.
182. **Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.**
A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis.
N Engl J Med 1993; 329(27):1993–2000.
183. **Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al.**
Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients.
Arthritis Rheum 2002; 46(2):467–74.

- 184. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al.**
Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis : a series of 73 patients.
Arthritis Care Res 2010; 62:1748-55.
- 185. Danieli MG, Pettinari L, Moretti R, Logullo F, Gabrielli A.**
Subcutaneous immunoglobulin in polymyositis and dermatomyositis: a novel application.
Autoimmun Rev 2011; 10:144-9.
- 186. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N.**
Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants.
Autoimmunity 2005; 38:383-92.
- 187. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al.**
Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2-hour postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis.
J Rheumatol 2008; 35:254-9.
- 188. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al.**
Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/ subacute interstitial pneumonia.
Clin Rheumatol 2011; 30:1021-8.
- 189. Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, et al.**
Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: a single centre study and review of the literature.
Autoimmun Rev 2012; 11:335-40.
- 190. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM.**
Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review.
J Rheumatol 2000; 27:2855-9.
- 191. Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, Studynkova J, Kafkova J, Bartunkova J et al.**
Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis.
Scand J Rheumatol 2000; 29:95-102.

192. **Bombardieri S, Hughes GR, Neri R, Del Bravo P, Del Bono L.**
Cyclophosphamide in severe polymyositis.
Lancet 1989; 1:1138-9.
193. **Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, Dalakas M, Plotz PH.**
The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy.
J Rheumatol 1989; 16:1225-8.
194. **Dalaka MC.**
Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects.
Nat Rev Rheumatol 2010; 6:129-37.
195. **Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP.**
Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis.
Arch Dermatol 2006; 142(1):65-9.
196. **Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM.**
Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases.
J Rheumatol 2000; 27(6):1542-5.
197. **Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, et al.**
Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis.
Autoimmun Rev 2009; 9(2):124-7.
198. **Oddis CV, Scirba FC, Elmagd KA, Starzl TE.**
Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease.
Lancet 1999; 353:1762-3.
199. **Shimojima A, Gono T, Yamamoto K, Hoshi K, Matsuda M, Yoshida K, Ikeda S.**
Efficacy of tacrolimus in treatment of polymyositis associated with myasthenia gravis.
Clin Rheumatol 2004; 23:262-5.
200. **Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, Kaji R.**
The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies.
Acta Neurol Belg 2011; 111(3):188-94.

201. **Ochi S, Nanki T, Takada K, et al.**
Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis.
Clin Exp Rheumatol 2005; 23:707–10.
202. **Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, Hicks JE, Leff RL, Wesley R et al.**
Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis.
N Engl J Med 1992; 326:1380–4.
203. **Chérin P, Auperin I, Bussel A, Pourrat J, Herson S.**
Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis : a multicenter study of 57 cases.
Clin Exp Rheumatol, 1995; 13:270–1.
204. **Klein R, Rosenbach M, Kim EJ, Werth VP, Dunham J.**
Tumor necrosis factor inhibitor-associated dermatomyositis.
Arch Dermatol 2010; 146:780–4.
205. **Oddis CV, Reed AM, Aggaarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC et al.**
Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis.
Arthritis Rheum 2013; 65:314–24.
206. **Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen AL, Christopher-Stine L.**
Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62:1328–34.
207. **Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT.**
Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series.
Rheumatology (Oxford) 2009; 48:968–71.
208. **Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C.**
Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome.
Ann Rheum Dis 2006; 65(7):974–5.
209. **Lambotte O, Kotb R, Maigne G, et al.**
Efficacy of rituximab in refractory polymyositis.
J Rheumatol 2005; 32(7):1369–70.

210. **Escalante A, Miller L, Beardmore TD.**
Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis.
J Rheumatol 1993; 20:1340-4.
211. **Varjú C, Pethő E, Kutas R, Czirják L.**
The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermatomyositis/polymyositis.
Clin Rehabil 2003; 17:83-7.
212. **Alexanderson H, Munters LA, Dastmalchi M, Loell I, Heimbürger M, Opava CH, et al.**
Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis: a randomized controlled single-blinded study with a 2-year follow-up.
J Rheumatol 2014; 41:1124-32.
213. **Olivier Benveniste, Lisa G. Rider.**
213th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in idiopathic inflammatory myopathies.
Neuromuscular Disorders 2016; 26(8):523-534.
214. **Isenberg DA, Allen E, Farewell V, Ehrenstein MR, Hanna MG, Lundberg IE, et al.**
International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease.
Rheumatology 2004; 43:49-54.
215. **Rider LG, Giannini EH, Harris-Love M, Joe G, Isenberg D, Pilkington C, et al.**
Defining clinical improvement in adult and juvenile myositis.
J Rheumatol 2003; 30:603-17.
216. **Alexanderson H, Lundberg IE, Stenström CH.**
Development of the Myositis Activities Profile—validity and reliability of a self-administered questionnaire to assess activity limitations in patients with polymyositis/dermatomyositis.
J Rheumatol 2002; 29:2386-92.
217. **Kendall FP, McCreary EK, Provance PG.**
Muscles: testing and function. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993.
218. **Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H.**
Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57:1008.

219. **Combined treatment of methotrexate + glucocorticoids versus glucocorticoids alone in patients with polymyositis and dermatomyositis (Prometheus). Revue.**
220. **Newman ED, Scott DW.**
The use of low-dose oral methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis.
J Clin Rheumatol 1995; 1(2):99-102.
221. **Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, ILstrup DM, Engel AG.**
Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial.
Ann Intern Med 1980; 92:365-9.
222. **Bunch TW.**
Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup.
Arthritis Rheum 1981; 24(1):45-8.
223. **Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky BRF, Winer JB.**
Randomised double blind controlled trial of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy.
J Neurol Sci 2002; 199(suppl 1):S53.
224. **Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, et al.**
Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine.
Arthritis Res Ther 2012; 14(1):R22.
225. **Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP.**
Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis.
Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(10):1496-501.
226. **Couderc M, Gottenberg JE, Mariette X, Hachulla E, Sibilia J, Fain O et al.**
Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory inflammatory myopathies in adults: results from the AIR registry.
Rheumatology (Oxford) 2011; 50:2283-9.
227. **Frikha F, Rigolet A, Behin A, Fautrel B, Herson S, Benveniste O.**
Efficacy of rituximab in refractory and relapsing myositis with anti-Jo1 antibodies: a report of two cases.
Rheumatology (Oxford) 2009; 48:1166-8.

- 228. Levine TD.**
Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study.
Arthritis Rheum 2005; 52(2):601-7.
- 229. Mok CC, Ho LY, To CH.**
Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study.
J Rheumatol 2007; 34(9):1864-8.
- 230. Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al.**
Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis.
Arthritis Rheum 2005; 53:155-65.
- 231. B. Hervier, L. Tchetgnia, N. Champtiaux, O. Benveniste, H. Devilliers.**
Étude qualitative par entretiens individuels des conséquences des myopathies inflammatoires sur la qualité de vie.
La Revue de Médecine Interne 2016; 37:A70.
- 232. Gutierrez G, Dagnino R, Mintz G.**
Polymyositis/Dermatomyositis and pregnancy.
Arthritis Rheum 1984; 27:291-4.
- 233. Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Fernandez-Codina A, et al.**
Pregnancy in adult-onset idiopathic inflammatory myopathy: Report from a cohort of myositis patients from a single center.
Semin Arthritis Rheum 2014; 44:234-40.
- 234. Nagy-Vincze M, Vencovsky J, Lundberg IE, Danko K.**
Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients in a multicenter study.
J Rheumatol 2014; 41:2492-4.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

Rapport-gratuit.com

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



الخصائص المناعية للإعتلالات العضلية الالتهابية الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/ 05 /25
من طرف

الآنسة نضال يعقوبي

المزداة في 1991/10/20 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أجسام مضادة ذاتية - التهاب الجلد والعضلات - التهاب العضلات - المتلازمة المترابطة

اللجنة

الرئيس

ب. أدمو

السيد

أستاذ مبرز في علم المناعة

المشرف

م. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

و. حكار

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الجلد

إ. البوشتي

السيدة

أستاذة مبرزة في طب أمراض المفاصل

ن. لوهاب

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي

الحكام