

# Table des matières

---

Table des matières .....	1
Liste des figures .....	4
Liste des tableaux .....	5
Liste des annexes .....	6
Liste des abréviations .....	7
Travail de thèse .....	9
1. Introduction .....	9
1.1 Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) .....	9
1.1.1 Définition et épidémiologie .....	9
1.1.2 Eléments cliniques .....	9
1.1.3 Eléments paracliniques .....	10
1.1.4 Prise en charge .....	11
1.1.5 Facteurs pronostiques, association aux cancers .....	11
1.2 Hétérogénéité et classification des MII .....	12
1.2.1 Objectif d'une classification .....	12
1.2.2 Difficultés d'une classification des MII .....	13
1.3 Les autoanticorps spécifiques des myosites (ASM) .....	15
1.3.1 Généralités sur les ASM .....	15

1.3.2 Apport des ASM .....	16
1.3.3 Méthodes d'identification des ASM .....	19
1.4 La multipositivité des ASM .....	21
1.4.1 La multipositivité d'auto-anticorps : un concept venu d'ailleurs .....	21
1.4.2 La double positivité des ASM : une signification non connue pour une réalité non estimée.....	22
2. Objectif .....	23
3. Matériel et Méthodes .....	23
4. Résultats .....	25
4.1 Données générales .....	25
4.1.1 Analyse des prescriptions .....	27
4.1.2 Analyse des résultats par patient .....	27
4.1.3 Analyse des résultats positifs.....	28
4.1.4 Analyse des résultats douteux .....	31
4.1.5 Analyse des DOT répétés .....	32
4.2 Patients multipositifs.....	34
4.2.1 Corrélation des anticorps entre eux .....	34
4.2.2 Analyse des patients multipositifs .....	36
4.2.3 Comparaison des vrais et de faux positifs .....	38
4.2.4 DOT répétés chez les multipositifs .....	39
5 Discussion .....	39

5.1 : La multipositivité fréquente : une réalité nouvelle .....	39
5.2 : La multipositivité : un haut taux de faux positifs .....	40
5.3 : Quelle conduite à tenir devant une multipositivité ?.....	41
5.3.1 Comparaison à l'IFI.....	41
5.3.2 Mise en perspective clinique .....	42
5.3.3 Autres suggestions .....	42
5.4 : La répétition des DOT : une indication non reconnue, un intérêt incertain .....	43
5.5 : Limites et avantages de notre étude.....	44
5.6 : Perspectives.....	44
Références bibliographiques.....	46
Annexes .....	54
Serment d'Hippocrate .....	65
Résumé .....	67

# Liste des figures

---

Figure 1 : Historique des critères diagnostiques et de classification des MIII (d'après <sup>29</sup> ) .....	13
Figure 2 : Chronologie de la découverte des MSA (d'après <sup>34</sup> ) .....	15
Figure 3 : Diagramme de flux .....	26
Figure 4 : Répartition des spécialités dans les prescriptions de DOT-myosite .....	27
Figure 5 : Pyramide des âges des patients avec le résultat d'un DOT .....	28
Figure 6 : Répartition de la positivité des différents types d'ASM selon les sous-groupes : myopathie nécrosantes auto-immunes (MNAI), syndrome des antisynthétases (SAS), dermatomyosite (DM).....	29
Figure 7 : Répartition des groupes d'ASM par service. ....	30
Figure 8 : Corrélation entre les groupes d'ASM et l'âge (A) et le sexe (B) des patients. ....	31
Figure 9 : Répartition des résultats douteux et positifs par ASM. ....	31
Figure 10 : Nombre de DOT réalisés par patient en fonction de son résultat.....	32
Figure 11 : Diagramme de flux des DOT répétés .....	33
Figure 12 : Présence d'un ASM-DM ou d'un ASM-SAS/MNAI en fonction du statut simples positifs ou multipositifs. ....	35

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Caractéristiques des différents sous-groupes de MII.....	14
Tableau 2 : Description des ASM et du phénotype de MII associée.....	17
Tableau 3 : Corrélation des ASM entre eux. ....	34
Tableau 4 : Coexistence des différents groupes d'ASM chez un même patient. Nombre de patients avec ASM positif +/- douteux.....	36
Tableau 5 : Caractéristiques des 17 patients multipositifs présentant une MII (vrais positifs) .....	37
Tableau 6 : Analyse comparative des vrais et faux positifs. ....	38

# Liste des annexes

---

Annexe 1 : Caractéristiques pouvant distinguer les MII (MIS exclues) des myopathies génétiques (adapté de <sup>1,2</sup> ) .....	54
Annexe 2 : Diagnostic différentiel des myopathies inflammatoires idiopathiques (liste non exhaustive, adaptée de <sup>3</sup> ).....	55
Annexe 3 : Répartition des spécialités dans les prescriptions des DOT-myosites.....	56
Annexe 4: Répartition des patients avec un DOT positif, négatif ou douteux selon le sexe ...	57
Annexe 5 : Age des patients selon l'ASM positif .....	57
Annexe 6 : Répartition des sexes selon les ASM .....	58
Annexe 7 : Intervalle de temps entre 2 DOT successifs selon la stabilité ou la modification (apparition ou disparition d'un ASM) de celui-ci. ....	59
Annexe 8 : Corrélation entre le nombre de DOT réalisés et le nombre d'ASM positifs ou douteux parmi les patients non négatifs. ....	59
Annexe 9 : Nombre de DOT réalisés chez les patients simples positifs ou multipositifs.....	60
Annexe 10 : Tableau récapitulatif des 33 patients avec multipositivité du DOT myosite .....	61

# Liste des abréviations

- AAM : anticorps associé aux myosites
- AAN : anticorps anti-nucléaires
- ALBIA : addressable laser bead immunoassay
- ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- ARN : acide ribonucléique
- ASM : anticorps spécifique des myosite
- ASM-DM : ASM spécifique des dermatomyosites
- ASM-MNAI : ASM spécifique des myopathies nécrosantes auto-immunes
- ASM-SAS : ASM spécifique du syndrome des anti-synthétases
- AZT : azathioprine
- CPK : créatine phosphokinase
- CRP : protéine C réactive
- CTC : corticoïdes
- CsA : ciclosporine
- CYC : Cyclophosphamide
- DIA : DOT Immunoassay
- DM : dermatomyosite
- DMJ : dermatomyosite juvénile
- DMCA : dermatomyosite cliniquement amyopathique
- EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
- ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
- EMG : électromyogramme
- FP : faux positif
- HCQ : hydroxycholoroquine
- HLA : human leucocyte antigen
- HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
- HMGCR : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A reductase
- IFI : immunofluorescence indirecte
- IgIV : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

IRM : imagerie par résonnance magnétique

IP : immunoprécipitation

LIA : Line immunoassay

MAC : myosites associées aux cancers

MBG : membrane basale glomérulaire

MdC : myosite de chevauchement

MII : myopathie inflammatoire idiopathique

MIIJ ; myopathie inflammatoire idiopathique juvénile

MIS : myosite à inclusion sporadique (inclusion-body myositis)

MMF : mycophénolate mofétil

MNAI : myopathie nécrosante auto-immune

MPO : myéloperoxydase

MTX : méthotrexate

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PM : polymyosite

PMAT : particle-based multi-analyte technology

RTX : rituximab

SAS : syndrome des anti-synthétases

STIR : short tau inversion recovery

UA : unités arbitraires

VP : vrai positif

# Travail de thèse

---

## 1. Introduction

### 1.1 Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII)

#### 1.1.1 Définition et épidémiologie

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) forment un groupe hétérogène de pathologies immuno-médiées d'étiologie indéterminée à ce jour et dont le dénominateur commun est de pouvoir affecter le muscle squelettique<sup>1</sup>.

Certaines caractéristiques les distinguent des myopathies génétiques (Annexe 1)<sup>2</sup>. Les autres étiologies d'atteinte motrice – notamment les atteintes du système nerveux et de la jonction neuro-musculaire, ainsi que les autres causes de myopathies acquises doivent être exclues lors du bilan diagnostique (Annexe 2)<sup>3</sup>.

Ce sont des pathologies rares dont la prévalence varie selon les études entre 2.4 et 33.8 patients atteints pour 100 000 habitants<sup>4</sup>. Elles affectent les adultes comme les enfants, ainsi que l'ensemble des groupes ethniques.

#### 1.1.2 Eléments cliniques

Les tableaux cliniques sont très variables, d'installation le plus souvent subaiguë mais pouvant être dans certains cas aiguë ou chronique. L'atteinte musculaire peut se manifester par des douleurs (myalgies) ou par une perte de force (fatigabilité ou déficit musculaire), classiquement bilatérale et symétrique. Elle peut concerner les muscles des membres (prédominant le plus souvent aux ceintures pelviennes et scapulaires) mais également la musculature axiale (tête tombante, camptocormie), faciale, oropharyngée ou œsophagienne (dysphagie, fausses-routes), cardiaque (cardiomyopathie) ou respiratoire (insuffisance respiratoire restrictive). L'atteinte musculaire n'est pas toujours au premier plan, qu'elle n'ait pas de traduction clinique (myosite « infraclinique » ou « cliniquement amyopathique ») ou qu'elle soit indétectable par les examens complémentaires disponibles (myosite « amyopathique »)<sup>5</sup>.

Les MII sont des maladies systémiques. Les signes extra-musculaires sont fréquents et variés. L'atteinte cutanée a donné son nom au groupe des dermatomyosites, notamment du fait de signes pathognomoniques (érythème liliacé des paupières, signe et papules de Gottron) ou très évocateurs (rash héliotrope, signe du châle, signe du V, poikilodermie du tronc, érythème flagellé centripète, dystrophie des cuticules, signe de la manucure). D'autres manifestations dermatologiques sont possibles (calcinose, livedo, télangiectasies périungérales, alopécie non cicatricielle). Cependant, ces signes ne sont pas toujours présents, y compris dans les dermatomyosites (dermatomyosite « *sine dermatitis* »). D'autres signes cutanés orientent plus spécifiquement vers le syndrome des anti-synthétases comme les « mains de mécanicien » ou les « pieds de randonneur » correspondant à une hyperkératose fissurale palmoplantaire<sup>6</sup>.

En dehors des atteintes cutanées, d'autres atteintes extra-musculaires peuvent survenir : pneumopathie interstitielle diffuse (PID), rhumatisme inflammatoire chronique, syndrome de Raynaud, hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), fièvre. Les différentes atteintes peuvent survenir de manière synchrone ou différée.

Cette variété d'atteintes explique que ces pathologies représentent un enjeu diagnostique et thérapeutique pour de nombreux spécialistes : dermatologues, neurologues, rhumatologues, pneumologues, internistes.

### 1.1.3 Eléments paracliniques

Plusieurs éléments paracliniques viennent conforter ou infirmer par leur normalité le diagnostic de MII. Le dosage sanguin de la créatine phosphokinase (CPK) peut retrouver une hyperCPKémie, fréquente mais aspécifique. Le suivi du taux de CPK est particulièrement utile au cours du suivi pour évaluer l'activité de l'atteinte musculaire. D'autres marqueurs biologiques plus ou moins spécifiques du muscle squelettique peuvent être retrouvés à des taux augmentés (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, lactate déshydrogénase, aldolase)<sup>7</sup>.

Un électromyogramme (EMG) peut retrouver un syndrome myogène dont la triade caractéristique associe des potentiels d'unité motrice de courte durée et de faible amplitude, une activité spontanée avec fibrillations et des décharges répétées complexes.

L'électroneuromyogramme (ENMG) permet également d'éliminer une atteinte neurogène ou de la jonction neuro-musculaire.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) musculaire est de plus en plus pratiquée. Elle recherche des stigmates d'inflammation : présence d'œdème intramusculaire (hypersignal en séquence STIR), prise de contraste après l'injection de gadolinium. Elle peut également mettre en évidence une involution graisseuse (hypersignal en séquence T1 au sein des masses musculaires), une sélectivité de l'atteinte musculaire, des signes de fasciite. Elle peut être utile au diagnostic pour guider la biopsie musculaire et, au cours du suivi, pour estimer l'activité musculaire de la MII<sup>8,9</sup>.

La biopsie musculaire a longtemps été le gold standard pour le diagnostic positif et différentiel ainsi que pour la classification des MII. L'analyse histologique retrouve des lésions des fibres musculaires ainsi que des infiltrats inflammatoires de nature et de localisation variables<sup>10</sup>.

Nous reviendrons ultérieurement sur le rôle de plus en plus prédominant des anticorps spécifiques ou associés au myosite au cours du bilan diagnostique.

#### 1.1.4 Prise en charge

En dehors des myosites à inclusion sporadiques (MIS) pour lesquelles aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve de son efficacité, la prise en charge thérapeutique repose sur des traitements immunomodulateurs ou immunosupresseurs. Une corticothérapie est le plus souvent indiquée. D'autres molécules peuvent être introduites, à visée d'épargne cortisonique ou pour les formes sévères et réfractaires<sup>11</sup>.

L'exercice physique, notamment par une kinésithérapie musculaire active, est le plus souvent indiqué<sup>12</sup>.

#### 1.1.5 Facteurs pronostiques, association aux cancers

La survenue d'une MII augmente le risque de décès, notamment dans l'année qui suit le diagnostic de la MII avec une estimation de 9% de décès à un an<sup>13</sup>. La présence d'un cancer est un facteur de risque de mortalité dans les MII<sup>14</sup>.

Les patients atteints de MII présentent en effet un surrisque de cancer, qui concerne 10 à 30% des patients atteints de DM<sup>15</sup>. Les patients de sexe masculin de plus de 45 ans sont les plus à risque<sup>16,17</sup>. La présence d'une atteinte pulmonaire ou articulaire pourrait protéger de ce surrisque<sup>18</sup>. L'association au cancer est classiquement définie comme la survenue d'un cancer dans les 3 ans (avant ou après) le diagnostic de la MII<sup>19</sup>. Cette association est démontrée chez l'adulte mais pas chez l'enfant<sup>20</sup>. Différents types de cancers sont décrits avec une prédominance de carcinomes ovariens, gastriques, pancréatiques, coliques, pulmonaires, de mélanome et de lymphomes<sup>21-23</sup>. L'évolution parfois parallèle des deux pathologies ainsi que la guérison de certaines MII après traitement d'un cancer synchrone soulèvent la question d'une association de type paranéoplasique, bien que ce point soit débattu<sup>24</sup>.

D'autres événements péjoratifs peuvent émailler l'évolution d'une MII : événements veineux thrombo-emboliques<sup>25</sup>, infections opportunistes chez les patients les plus pharmacologiquement immunodéprimés<sup>26,27</sup>, ostéoporose<sup>28</sup>.

## 1.2 Hétérogénéité et classification des MII

### 1.2.1 Objectif d'une classification

Les MII forment un groupe hétérogène avec des caractéristiques très variables de l'ensemble des facteurs précédemment développés : épidémiologie, atteinte musculaire et extramusculaire, données paracliniques, réponse au traitement, surrisque de cancer, mécanismes physiopathologiques.

La volonté est ainsi née de vouloir agréger les MII aux paramètres semblables dans des sous-types d'une classification précise afin de regrouper les patients dans des groupes homogènes de MII. L'objectif de cet effort est d'améliorer la prise en charge des patients dans une démarche de médecine plus personnalisée, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre et de perfectionner le *design* des essais thérapeutiques.

### 1.2.2 Difficultés d'une classification des MII

La classification des MII fait toujours l'objet de débats<sup>29</sup> et la multiplicité des classifications reflète bien la difficulté d'établir des groupes homogènes. Elle est rendue évolutive par l'identification de nouvelles entités nosologiques permises par les progrès de l'immunologie, de l'imagerie et de l'histologie.

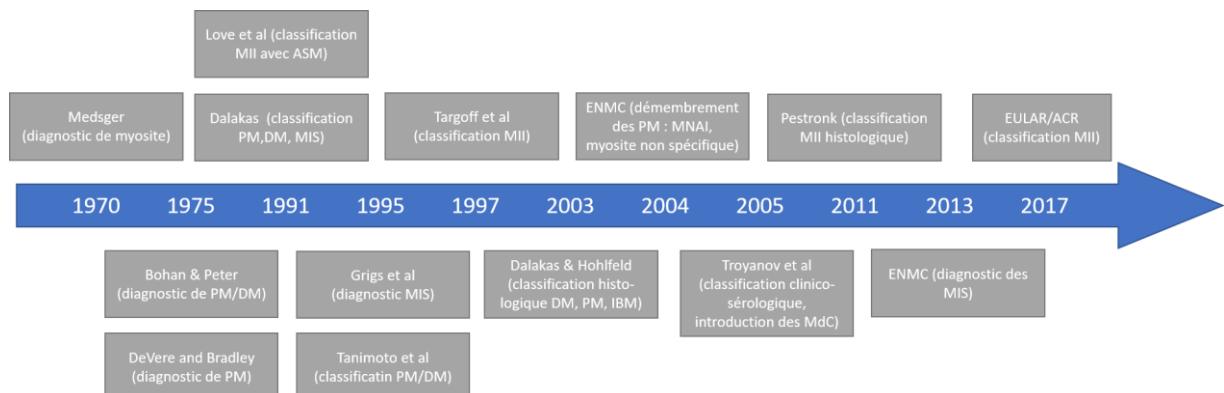


Figure 1 : Historique des critères diagnostiques et de classification des MII (d'après<sup>29</sup>)

En 1975, dans la classification des Dr Bohan et Peter étaient décrites les dermatomyosites (DM) et les polymyosites (PM), selon la présence ou l'absence de signe cutané. Bohan et Peter décrivaient déjà également les concepts de MII juvéniles, de MII associées aux cancers ou aux connectivites. Cependant, leur classification ne tenait pas compte des formes *sine myositis* et *sine dermatitis*. La classification s'est vue enrichir par l'individualisation de nouvelles entités : d'abord les myosites à inclusion sporadiques (MIS) et les myosites associées aux cancers (MAC). Puis les PM ont été démembrées : myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI), myosite de chevauchement (MdC), syndrome des anti-synthétases (SAS). L'existence même d'authentique du groupe des PM a ainsi été remise en question. Sa prévalence semble désormais bien plus faible que préalablement estimée. Ces entités se recoupent selon le système de classification choisi. Le SAS est parfois intégré aux MdC<sup>11</sup>. Les MAC constituent un sous-groupe des DM et des MNAI. Les DM cliniquement amyopathique (DMCA) sont un sous-groupe des DM.

Ces groupes définissent des phénotypes spécifiques de MII sur les plans épidémiologique, de l'association aux cancers, du tableau clinico-biologique, de la réponse au traitement, du pronostic et des mécanismes physiopathologiques<sup>30</sup> (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des différents sous-groupes de MII

	DM	SAS	MNAI	MIS
Atteinte musculaire	D'absente (DMCA) à déficit proximal des ceintures sévères avec dysphagie	D'absente (DMCA) à déficit proximal des ceintures	Déficit proximal des ceintures sévères Dysphagie Début aigu à progressif CPK très élevées	Déficit proximo-distal, sélectif (fléchisseur des doigts, quadriceps, face) Dysphagie, muscle axial Amyotrophie marquée Lentement progressif
Atteintes extramusculaires	Fréquentes : - Cutanée - Pulmonaire - Articulaire	Fréquentes : - Cutanée - Pulmonaire - Articulaire - Fièvre - Raynaud - HTAP	Rare : - Atteinte cardiaque	0
ASM	Mi2 MDA NXP2 TIF1g	JO1 PL7, PL12 EJ, OJ, Ha, KS, Zo	SRP HMGCR	cN1a
Lésions fibres musculaires	Atrophie périfasciculaire  Microinfarctus Raréfaction capillaire	Nécrose périfasciculaire	Nécrose Régénération	Vacuoles bordées Inclusions éosinophiliques cytoplasmiques Fibres ragged-red Dépôts amyloïdes
Infiltrat inflammatoire	Périvasculaire, périmysial, périfasciculaire  CD4, Lymphocytes B, Macrophage, CDP	Périfasciculaire	Absent ou modéré  Macrophage M2 envahissant les fibres nécrotiques	Infiltrat CD8 endomysium
Immuno-histochimie	Surexpression CMH I périfasciculaire  Dépôt capillaire endomysiaux C5b9  Surexpression MxA		+/- dépôt capillaire C5b9  +/- surexpression CMH I sur fibre nécrotique	Expression diffuse CMH I  Dépôt TDP43 Dépôt p62
Surrisque de cancer	++	?	+	?
Sensibilité aux immuno-supresseurs	Oui	Oui	Oui	Non

Cependant la classification demeure imparfaite du fait des tableaux cliniques très variables au sein même de chaque entité, des formes incomplètes et des chevauchements entre les groupes, justifiant la nécessité d'utiliser d'autres outils de classification.

## 1.3 Les autoanticorps spécifiques des myosites (ASM)

Les autoanticorps spécifiques des myosites (ASM) sont un de ces outils utiles pour classer les MII<sup>31</sup>.

### 1.3.1 Généralités sur les ASM

On décrit traditionnellement deux types d'auto-anticorps retrouvés chez les patients atteints de MII : les anticorps spécifiques des myosites (ASM) et les anticorps associés aux myosites (AAM). Les ASM sont exclusivement associés aux MII, tandis qu'on retrouve les AAM dans différentes connectivites (sclérodermie, syndrome de Sharp, syndrome de Gougerot-Sjögren, Lupus). Les ASM ciblent des antigènes intracellulaires ubiquitaires, impliqués dans des processus cellulaires clefs comme la transcription de l'ADN, la synthèse et la translocation protéique ou le métabolisme<sup>32</sup>.

Les premiers anticorps spécifiques des myosites identifiés sont les anticorps anti-Mi2, décrit en 1976 par Targoff et Reichlin<sup>33</sup>. Depuis, de nombreux auto-anticorps ont été décrits comme ASM ou AAM dans des contextes très variables : MII associées aux cancers, MII associées aux statines, pneumopathie interstitielle diffuse d'étiologie indéterminé, etc... (Figure 2). Le terme d'ASM est discutable car certains de ces auto-anticorps surviennent dans des contextes systémiques sans atteinte du muscle squelettique, notamment dans le cadre du syndrome des anti-synthétases (SAS).

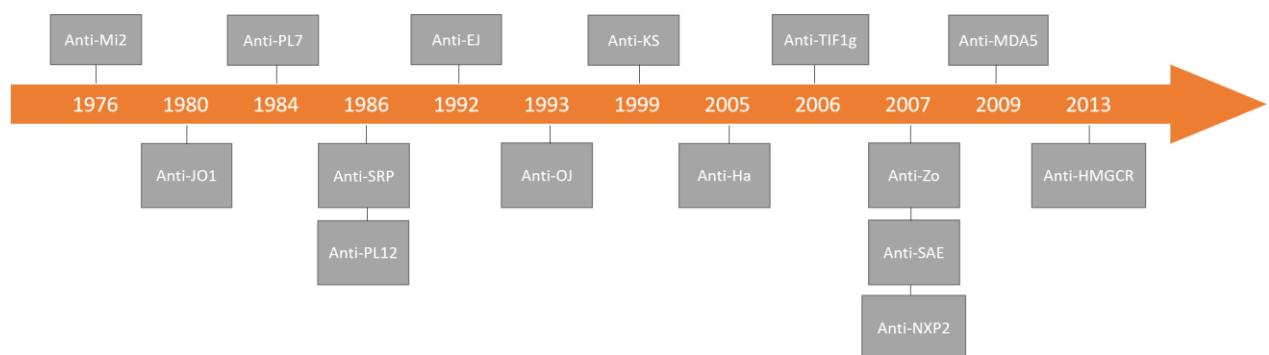


Figure 2 : Chronologie de la découverte des MSA (d'après<sup>34</sup>)

### 1.3.2 Apport des ASM

Les auto-anticorps spécifiques des myosites peuvent être utilisés à plusieurs avantages : dans l'arsenal diagnostique afin de confirmer une suspicion de MII, dans la précision du phénotype de la maladie afin notamment de guider le traitement et la surveillance, dans l'efforts pour cerner les mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux différentes MII.

#### 1.3.2.1 *Les ASM comme élément diagnostique*

Des autoanticorps ont été décrits chez 60 à 70% des patients atteints de MII, adultes comme pédiatriques<sup>20,31</sup>. Les pratiques évoluent et la présence d'un ASM associé à une présentation clinique compatible fait parfois surseoir à la biopsie musculaire.

#### 1.3.2.2 *Les ASM comme outil de précision*

Les ASM peuvent être utilisés seuls ou en complément des données cliniques ou histologiques pour classer les MII dans des sous-groupes de phénotype homogène dans une optique de prise en charge personnalisée<sup>35</sup>. Ils permettent notamment de préciser le surrisque de cancer ou d'atteinte pulmonaire interstitielle, qui sont deux facteurs contribuant à la mortalité dans les MII<sup>36</sup>. Ainsi les anticorps anti-TIF1γ s'associent dans plus de 50% des cas (jusqu'à 100% dans certaines séries) à un cancer. L'anticorps anti-NXP2 et les MNAI séronégatives s'associent également à un surrisque significatif de cancer<sup>37,38</sup>. Les anticorps anti-MDA5 sont associés à une atteinte pulmonaire interstitielle sévère nécessitant une prise en charge aggressive<sup>39</sup>. Les ASM peuvent avoir fonction de biomarqueurs prédictifs puisqu'ils permettent également de prédire la réponse au traitement<sup>40</sup>.

Les ASM corrèlent avec le type de la myopathie (DM, SAS, MNAI). Ainsi, pour les plus fréquents compte-t-on : les anti-Mi2, anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-SAE1/2 et anti-MDA5 spécifiques des DM (ASM-DM) ; les anti-JO1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ et anti-OJ spécifiques des SAS (ASM-SAS) ; les anti-HMGCR et anti-SRP spécifiques des MNAI (ASM-MNAI).

De plus, au sein même de chaque groupe, ils précisent d'avantage les phénotypes clinique, pronostique et histologique (Tableau 2)<sup>41,42</sup>.

Tableau 2 : Description des ASM et du phénotype de MII associée

Anticorps	Cible antigénique	AAN	Groupe MII	Fréquence MII de l'adulte (+/- MIIJ)	Particularité myopathie	Particularité autre	Surrisque de Cancer
Mi-2 $\alpha/\beta$ (p240)	Helicase binding protein Nucléosome deacetylase complex	Moucheté fin		15-30% (10-15% MIIJ)	Modérée	DM typique Bon pronostic Bonne réponse au Ctc	0 ?
MDA-5 (CADM-140)	Melanoma differentiation-associated gene 5	Négatif (parfois cytoplasmique)		50-73% (Asie) 15-30% sinon (10-15% MIIJ)	DMCA ou modérée	PID sévère (Asie++) PID aigu (Asie) Atteinte cutanée sévère (pustules, atteinte palmaire, ulcérasions) Evolution parallèle peau-PID	+
TIF1g (p155, TRIM33)	Transcriptionnal intermediary factor	Moucheté fin	DM	13-21% (22-29% MIIJ)	Modérée Ou DMCA	Atteinte cutanée sévère DM juvénile (ulcération, lipodystrophie)	+++
SAE 1/2	Small ubiquitin like modifier activating enzyme	Moucheté fin		< 5% (<1% MIIJ)	Souvent DMCA initialement		+
NXP-2 (MJ)	Nuclear matrix protein 2	Moucheté fin DOT multiples		18-25% (60% MIIJ)	Sévère	Calcinose Atteinte cutanée sévère Atteinte digestive DM juvénile (ischémie) Syndrome oedémateux	++
SRP	Signal Recognition Particle	Cytoplasmique	MNAI	5-10% (<3% MIIJ)		Présentation aigüe Atteinte cardiaque A l'effort : dysphonie, dyspnée, Raynaud	0 ?
HMGCR (p200/100)	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme-A reductase	Négatif (parfois cytoplasmique)		6-10%		+/- induite par les statines Jeune : pas de statine, plus grave, plus réfractaire	+
Jo1	Histidyl tRNA synthétase			20-30%		Arthrite non érosive Raynaud Mains de mécanicien	0 ?
PL7	Threonyl tRNA synthétase			< 5%		PID plus sévère PID parfois aigüe Raynaud Péricardite	0 ?
PL12	Alanyl tRNA synthétase	Cytoplasmique Ou Négatif	SAS	2-3 %	DMCA	PID plus fréquente (90%) PID plus sévère PID parfois aigüe	0 ?
EJ	Glycyl tRNA synthétase			< 5%		Mains de mécanicien	0 ?
OJ	Isoleucyl tRNA synthétase			3 %	DMCA	PID plus sévère	0 ?
KS*	Asparaginyl tRNA synthétase			< 5%	DMCA	PID plus sévère	0 ?
Zo*	Phenylalanyl tRNA synthétase			< 1%	DMCA	Fièvre	0 ?
YRS (Ha)*	Tyrosyl tRNA synthétase			< 1%	DMCA		0 ?

La description précise de l'anticorps et de l'antigène permet de préciser encore davantage ce phénotype. Ainsi les anticorps dirigés contre la sous-unité Mi2-béta semblent pouvoir s'associer à un surrisque de cancer. Ce surrisque est non retrouvé en considérant les anti-Mi2 dans leur globalité ou uniquement les anti-Mi2-alpha<sup>43</sup>. De même, ce sont surtout les IgG2 anti-TIF1γ qui portent le surrisque de cancer associé aux anti-TIF1γ<sup>44</sup>.

Si les preuves s'accumulent dans ce sens, ils ne sont pas présents dans toutes les classifications actuellement disponibles. Dans une des dernières classifications publiées,

celle proposée par l'EULAR/ACR en 2017<sup>45</sup>, les ASM ne sont pas présents en dehors des anticorps anti-JO1 du fait d'un manque de données et d'un manque de standardisation des tests concernant les autres ASM<sup>46,47</sup>. Une classification alternative prenant en compte ces données sérologiques a été proposée peu après<sup>48</sup>.

### *1.3.2.3 Les ASM comme piste physiopathologique*

Plusieurs exemples suggèrent que l'identification des ASM permette d'avancer dans l'exploration des facteurs génétiques ou des triggers environnementaux et oncogéniques associés à l'apparition des MII. Certains ASM s'associent à des polymorphismes HLA, partagées ou spécifiques de groupes ethniques différents<sup>34,49</sup>.

Les anticorps anti-TIF1γ sont associés à un surrisque important de cancer. Les tumeurs de patients atteints de MII à anticorps anti-TIF1γ présentent un nombre plus important de mutation et de perte d'hétérozygotie dans les gènes de TIF1, associés à une surexpression de la protéine TIF1 dans la tumeur, le muscle et la peau. Ces données suggèrent un lien direct entre la protéine TIF1, le cancer et la MII<sup>50</sup>, comme cela avait pu être démontré pour les sclérodermies paranéoplasiques à anticorps anti-ARN polymérase III<sup>51</sup>.

Au-delà d'être des biomarqueurs des MII, le caractère pathogène des ASM est incertain. Cette propriété a été suggérée par des corrélations entre le taux des anticorps et l'activité de la maladie ou la réponse au traitement, dans les MNAI, les SAS et les DM<sup>52-56</sup>. Dans une étude murine, le transfert passif d'IgG de patients atteints de MNAI ainsi que l'immunisation active avec des protéines recombinantes déclenchaient la pathologie chez les souris<sup>57</sup>.

L'étude de la fonction des autoantigènes cibles permet également de dégager des hypothèses physiopathologiques. 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme-A reductase (HMGCR) est l'enzyme limitante de la voie mévalonate utile à la biosynthèse du cholestérol. C'est la cible des molécules de la famille des statines et son expression augmente dans le muscle squelettique après une exposition à un traitement par statines pouvant expliquer l'apparition de MNAI avec anticorps anti-HMGCR chez ces patients<sup>58</sup>.

L'étude de la distribution des autoantigènes cibles est également une piste de recherche. Ainsi l'expression de Mi2 dans les kératinocytes est régulée à la hausse par le rayonnement ultraviolet. Cette donnée concorde avec la corrélation entre l'intensité

d'irradiation en ultraviolet selon la zone géographique et la prévalence de DM à anticorps anti-Mi2, ainsi qu'avec la saisonnalité observée de ce type de DM<sup>59</sup>.

### 1.3.3 Méthodes d'identification des ASM

#### 1.3.3.1 L'immunoprecipitation, méthode de référence

L'immunoprecipitation (IP) de protéines radiomarquées est basée sur la formation en solution de complexes antigène-anticorps. Les autoantigènes sont extraits de lignées cellulaires. La présence des anticorps est recherchée dans le sérum du patient. Après séparation sur un gel de polyacrylamide, la précipitation des protéines est visualisée par autoradiographie. L'IP permet la détection de presque tous les ASM connus à ce jour.

Historiquement, les associations entre les différents ASM et les groupes de MII ont été établies par ce type de technique d'immunoprecipitation. L'IP est ainsi devenue la méthode de référence avec les meilleures données de sensibilité et de spécificité. Elle est parfois considérée comme un gold-standard<sup>60</sup>. Cependant l'IP comme méthode de recherche des ASM ne fait pas l'objet d'un consensus international ni d'un protocole standardisé. Par exemple, il n'y a pas de contrôle positif unanimement validé<sup>61</sup>.

Par ailleurs, cette technique souffre de nombreux défauts. Elle est complexe et chronophage. Elle nécessite d'importantes quantités d'antigènes et la manipulation de radioisotopes. Sa sensibilité est également questionnée<sup>62</sup>. Ainsi, peut-elle être mise en défaut, comme pour la détection d'anticorps anti-JO1. Elle n'est disponible que dans un nombre limité de laboratoires de recherche. Ces éléments la rendent peu compatible avec une utilisation en routine<sup>63</sup>. D'autres méthodes ont ainsi été développées.

#### 1.3.3.2 IFI sur cellule HEp-2, une information pertinente

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellule HEp-2 est utilisée en routine pour la recherche d'anticorps anti-nucléaires. C'est la méthode de dépistage principale de nombreuses maladies auto-immunes. Elle permet également le dépistage de nombreux ASM/AAM qu'ils soient nucléaires ou cytoplasmiques<sup>63</sup>. L'aspect de la fluorescence est souvent évocateur d'une spécificité de l'anticorps. Cependant, cette méthode manque de sensibilité pour la détection des ASM notamment du fait d'un signal rendu faible par le bas

niveau d'expression de l'antigène, la faible affinité de l'anticorps et la dilution du sérum pratiquée. C'est notamment le cas des anticorps associés aux SAS mal détectés par cette technique<sup>32,64</sup>. Par ailleurs, il ne peut être plus qu'un test de dépistage, puisqu'il ne peut pas identifier avec certitude la spécificité de l'anticorps.

#### *1.3.3.3 Méthode de détection de routine*

D'autres méthodes permettant la détection simultanée de multiples ASM sont désormais utilisées en pratique courante<sup>42</sup>. Elles permettent également d'apporter une information quantitative : ELISA, immunoblot, ALBIA et la dernière en date PMAT<sup>61</sup>. Les techniques d'immunoblot sont les plus utilisées en pratique clinique. Deux types d'immunoblots sont actuellement commercialisés : le line-blot (ou LIA : line immunoassay) et le DOT-blot (ou DIA : DOT immunoassay, communément appelé « DOT-myosite »). LIA et DIA bénéficient de la possibilité d'utiliser une lecture automatisée de la colorimétrie permettant une approche semi-quantitative. Les performances des immunoblots sont variables entre les kits commerciaux et selon l'ASM considéré<sup>65</sup>, soulevant la nécessité d'une standardisation entre les fabricants, ainsi que le développement de contrôles qualités plus stricts afin d'intégrer au mieux les ASM dans la pratique et la classification<sup>66</sup>.

Pour l'ensemble de ces techniques l'optimisation est difficile, notamment pour homogénéiser les réactifs, les temps d'incubation et les seuils de positivité entre les différents anticorps. Par ailleurs, la comparaison des immunoblots - entre eux ou avec d'autres méthodes telle l'IP, est rendue difficile par la rareté des MII et de certains ASM, nécessitant des cohortes de plusieurs milliers de patients<sup>62</sup>. Malgré ces réserves, leur rapidité et leur facilité d'utilisation les ont rapidement introduits en pratique courante.

Le risque de ces nouvelles techniques possiblement plus sensibles est qu'elles fournissent des résultats d'interprétation plus délicate et qu'elles puissent petit à petit rendre flou les contours qu'avait dessinés la caractérisation des associations MII-ASM<sup>67</sup>.

## 1.4 La multipositivité des ASM

La multipositivité des auto-anticorps spécifiques des myosites était historiquement très rare (4 patients pour 3487 MII dans la métanalyse de Lega *et al* en 2014<sup>68</sup>) mais des observations plus récentes, notamment depuis l'usage étendu des immunobLOTS, suggèrent que cette éventualité est devenue plus fréquente.

### 1.4.1 La multipositivité d'auto-anticorps : un concept venu d'ailleurs

Dans d'autres maladies auto-immunes, la positivité de deux auto-anticorps différents a déjà fait l'objet d'observations. Nous allons en voir quelques exemples et en estimer les conséquences.

#### 1.4.1.1 Vascularite à anti-MBG

Les patients atteints de vascularite avec des anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire (anti-MBG) associés à des anticorps anti-myélopéroxydase (ANCA anti-MPO) présentent des caractéristiques des deux groupes. Ils ont un phénotype clinique spécifique avec un risque de rechute plus important que ceux avec une simple positivité anti-MBG<sup>69,70</sup>. Ainsi la double positivité peut conduire à une surveillance plus accrue de la rechute.

#### 1.4.1.2 Le SAPL

Chez les patients atteints du syndrome des anti-phospholipides, la présence de plusieurs anticorps anti-phospholipides est associée à une plus grande fréquence d'incidents thrombotiques, à un risque de rechute plus important ainsi qu'à un pronostic défavorable<sup>71,72</sup>. Ainsi la double positivité peut-elle conduire à une indication thérapeutique (anticoagulation dans cet exemple) plus forte.

#### 1.4.1.3 Les dysthyroïdie

Chez les patients atteints de pathologie de la thyroïde, la double positivité des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroïde peroxydase est fréquente et témoigne d'un

surrisque de cancer papillaire de la thyroïde, notamment de stade avancé<sup>73</sup>. Ainsi la double positivité peut conduire à une surveillance plus rapprochée du risque de cancer.

#### *1.4.1.4 La sclérodermie systémique*

Des patientes chez qui étaient retrouvés simultanément des anticorps anti-centromères et des anticorps anti-topoisomérases, présentaient un phénotype mixte de sclérodermie ainsi que les allèles HLA de susceptibilité des deux auto-anticorps<sup>74</sup>.

### **1.4.2 La double positivité des ASM : une signification non connue pour une réalité non estimée**

Les ASM sont pour la plupart considérés comme mutuellement hétéroexclusifs<sup>75</sup>. L'usage en pratique courante de tests diagnostiques multiples comme les immunoblots a fait émerger des cas de multipositivité des ASM. Ces cas n'ont jamais fait l'objet d'une étude spécifique.

L'association entre des ASM et des AAM est en revanche déjà décrite. Par exemple, l'association entre ASM spécifique du SAS et AAM de type anti-SSA 52 kDa a été corrélée à une myosite plus sévère, une arthropathie et un risque augmenté de cancer<sup>76</sup>.

## 2. Objectif

Ainsi l'objectif de cette étude était-il de décrire la fréquence de survenue ainsi que la signification de la multipositivité du DOT-myosite depuis son utilisation en pratique courante par différents spécialistes.

Nous avons d'abord procédé à une description du devenir de l'ensemble des prélèvements reçus au laboratoire d'immunologie pour la réalisation d'un DOT-myosite.

Après identification des patients ayant présenté une multipositivité du DOT-myosite, nous avons cherché à déterminer si celle-ci était un élément soutenant le diagnostic de MII et si elle déterminait un phénotype particulier.

## 3. Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude monocentrique descriptive et analytique, rétrospective, portant sur l'ensemble des DOT-myosites réalisés entre le 01/01/2015 et le 19/04/2019 par le laboratoire d'immunologie du CHU Conception, sans restriction d'âge ni de service prescripteur.

Le laboratoire reçoit l'ensemble des DOT-myosites prescrits à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM) mais également ceux provenant d'autres centres hospitaliers à Marseille ou dans la région.

Le DOT-myosite (Myositis profile IgG DOT) est commercialisé par la société Alphadia. Il permet la détection simultanée de plusieurs auto-anticorps (ASM et AAM) sur une même bandelette. Brièvement, les bandelettes composées d'une membrane fixée sur un support plastique sont incubées avec le sérum dilué des patients. En cas de présence d'ASM, ceux-ci vont se lier aux antigènes correspondant sur la bandelette. Les anticorps non fixés ou en excès sont éliminés par lavage. Les bandelettes sont alors incubées avec des immunoglobulines anti-IgG humaines conjuguées à de la phosphatase alcaline, se liant aux complexes antigène-anticorps à la surface de la membrane. Après une nouvelle étape de lavage, la bandelette est incubée dans une solution de chromogène/substrat. La réaction

immuno-enzymatique provoque l'apparition d'un produit coloré précipitant sur le site de la réaction. Cette coloration est supposée corréler avec la quantité d'autoanticorps dans le sérum du patient. Le processus est réalisé par un Automate BlueDiver. Pour la lecture automatisée de la colorimétrie, les bandelettes sont digitalisées et l'intensité du signal est déterminé par le software DrDot. Chaque bandelette dispose par ailleurs d'un contrôle positif et d'un contrôle négatif, communs à l'ensemble des ASM.

Le résultat semi-quantitatif est donné selon une unité arbitraire (UA) pour chacun des auto-anticorps : i) UA < 5 = résultat négatif ; ii) 5 < UA < 10 = résultat équivoque ; iii) 10 < UA = résultat positif. Chaque rendu bénéficie de la relecture puis de la validation d'un immunologue. Ainsi chaque résultat est-il rendu comme « Positif », « Négatif » ou « Douteux » en cas de signal modéré, faible ou au seuil de positivité.

Le nombre d'anticorps recherchés à chaque DOT-myosite a varié au cours des années considérées de 8 à 13 ASM pour les dernières montures qui comprennent la recherche d'anti-JO1, d'anti-PL7, d'anti-PL12, d'anti-EJ, d'anti-OJ, d'anti-Mi-2, d'anti-TIF1γ, d'anti-NXP-2, d'anti-SAE1/2, d'anti-HMGCR, d'anti-SRP et d'anti-MDA5. Il inclue également la recherche d'anticorps associés au myosite (anti-Ro/SSA), mais dont les résultats n'ont pas été analysés ici.

Le laboratoire ne disposait pas de l'indication retenue par le clinicien de la prescription du DOT-myosite. Toutefois, notamment en cas de DOT récent, et en collaboration avec l'équipe clinique, il était parfois décidé d'annuler l'analyse. Pour l'ensemble des prélèvements reçus pour la réalisation d'un DOT, le laboratoire collige les informations suivantes : service prescripteur, date de prélèvement, date de naissance et sexe du patient, résultat du DOT pour chacun des anticorps.

Les patients multipositifs ont été définis comme les patients ayant présenté au moins deux ASM différents à un instant T ou bien lors de différents prélèvements. Les patients pour qui seule la technique d'analyse avait changé (ex : SAE1 vs SAE1/2) ont été exclus.

Les dossiers des patients multipositifs ont été analysés de façon rétrospective, soit à partir des données disponibles dans le Dossier Personnel Informatisé (DPI, Axigate software), soit à partir des courriers et comptes-rendus récupérés auprès des secrétariats. Ceci a été fait après autorisation des chefs de service concernés et autorisation des ayant-droits pour les patients d'âge pédiatrique.

Pour chaque patient étaient recueillies les données suivantes : sexe, date de naissance, date des premiers symptômes, date du diagnostic, date du prélèvement, phénotype de l'atteinte musculaire ou extra-musculaire, éléments paracliniques usuels (anticorps anti-nucléaires, taux de CPK, numération de formule sanguine, AAM), résultat des explorations musculaires (EMG, IRM, biopsie musculaire), présence d'un cancer avec prise en charge et intervalle de survenue le cas échéant, prise en charge initiale, évolution, énumération des lignes thérapeutiques, durée de suivi. Pour l'analyse des patients multipositifs, les données de DOT-myosite réalisés antérieurement à 2015 ont également été prises en compte. Le diagnostic retenu pour chaque patient était celui retenu dans le dossier médical.

Pour une analyse par patient et non par DOT, les différents prélèvements réalisés chez le même patient ont été regroupés en un seul, bien qu'ils correspondent à des temps différents, en considérant le résultat le plus élevé pour chaque ASM. L'âge et le service retenu demeuraient ceux du premier prélèvement.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé sur le logiciel Graphpad Prism. Des données descriptives des patients prélevés et des patients positifs ont été étudiées. Une analyse comparative a ensuite été réalisée entre les patients simples positifs et multipositifs, ainsi qu'entre les vrais positifs et les faux positifs. Un seuil de risque alpha de 0.05 a été arbitrairement choisi. Les variables catégorielles ont été analysées par un test exact de Fisher ou un Chi<sup>2</sup>. Les variables quantitatives ont été analysées par t test, ANOVA, Mann-Whitney et Kruskall-Wallis, selon le nombre de données et la distribution observée. Des corrélations entre variables quantitatives ont été analysées selon la méthode de Spearman.

## 4. Résultats

### 4.1 Données générales

Entre le 01/01/2015 et le 19/04/2019, le laboratoire d'immunologie du CHU Conception a reçu 3823 prélèvements pour la réalisation d'un DOT-myosite (Figure 3).

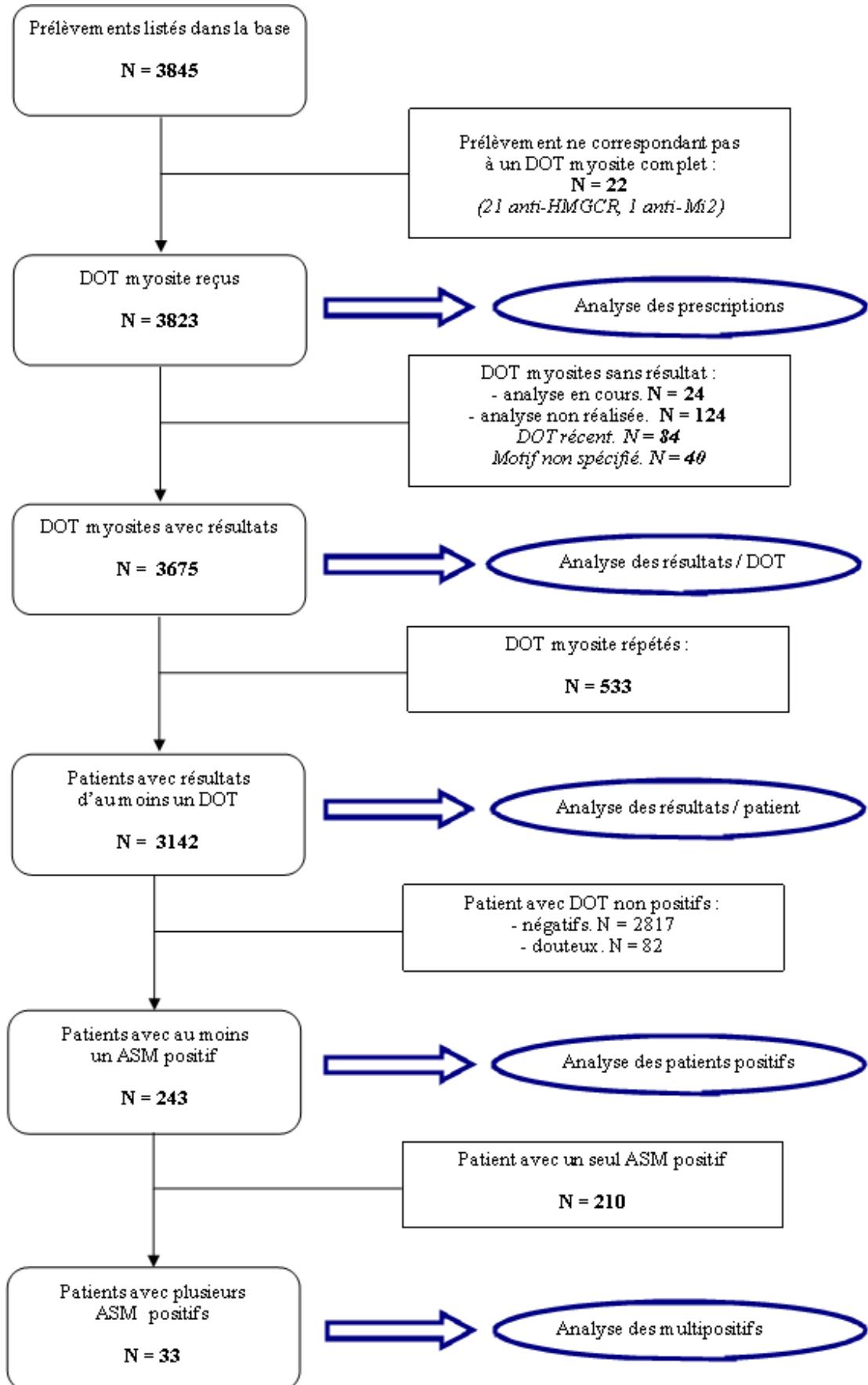


Figure 3 : Diagramme de flux

#### 4.1.1 Analyse des prescriptions

Par ordre de fréquence décroissante les spécialités les plus prescriptrices étaient : la médecine interne (46% du volume total de prescription), la neurologie (21%), la pneumologie (7%), la dermatologie (5%), la rhumatologie (4%) et la pédiatrie (2%). 7% des prélèvements provenaient hors de l'APHM. Les autres spécialités représentaient chacune moins de 1% du volume total (Figure 4). En médecine interne, 34 DOT étaient prescrits en moyenne par mois, soit plus d'un par jour. 96% des prescriptions étaient le fait de service de médecine adulte (Annexe 4)

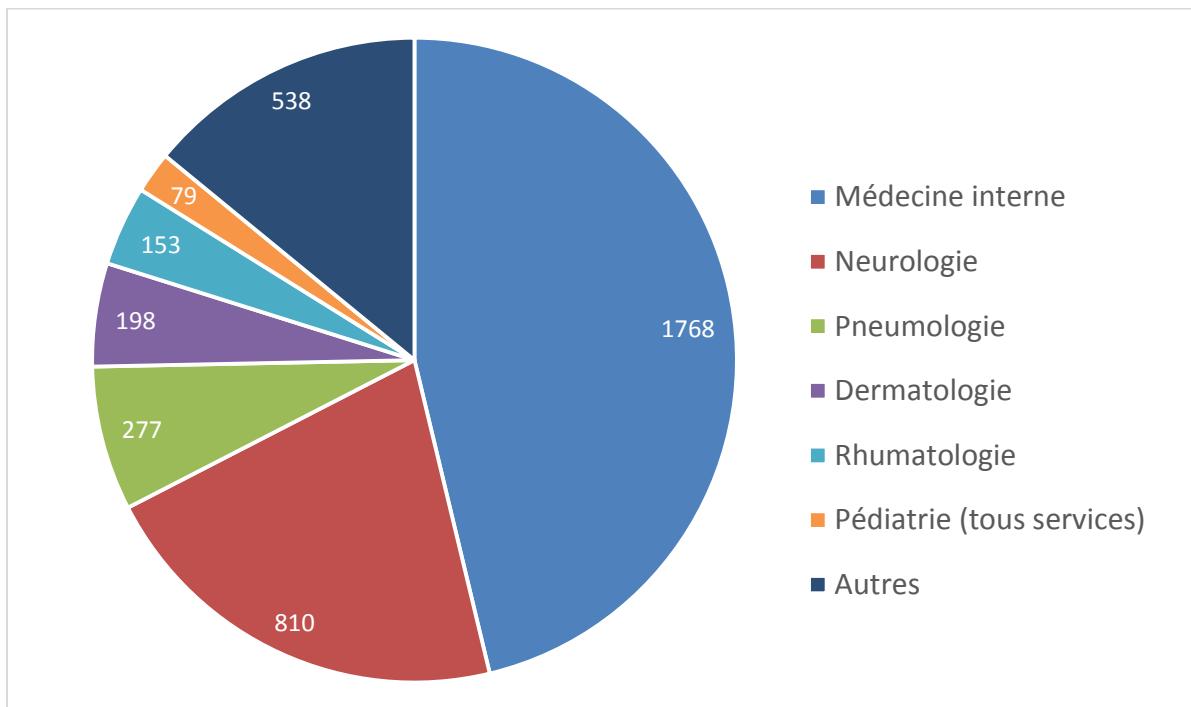


Figure 4 : Répartition des spécialités dans les prescriptions de DOT-myosite

#### 4.1.2 Analyse des résultats par patient

Nous disposons du résultat d'au moins un DOT-myosite pour 3142 patients, d'une moyenne d'âge au prélèvement de 53,7 ans (+/- 18) avec 60,4% de femmes (Figure 5).

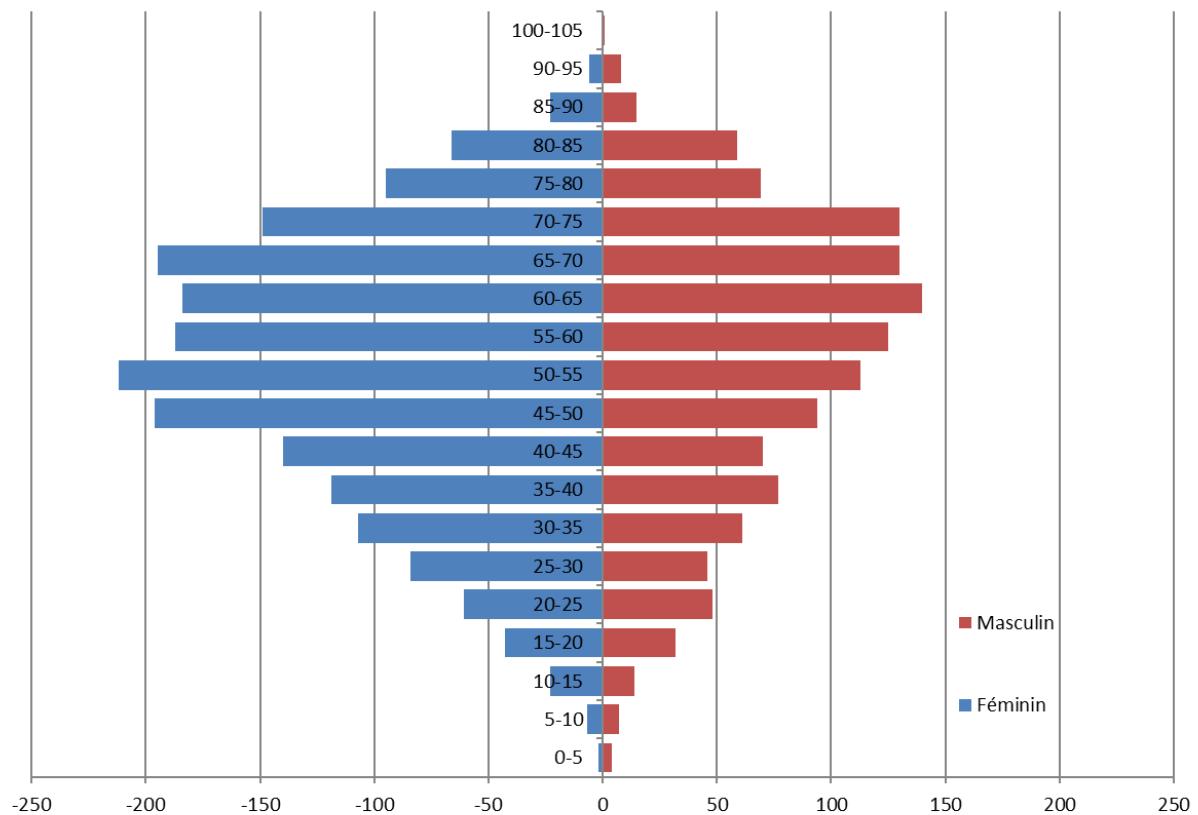


Figure 5 : Pyramide des âges des patients avec le résultat d'un DOT

Parmi ces 3142 patients, 243 (7,7%) avaient au moins un ASM positif et 82 (2,6%) avaient au moins un ASM douteux sans ASM positif. Les 2817 patients restant (89,7%) étaient négatifs pour tous les ASM évalués (Annexe 4).

#### 4.1.3 Analyse des résultats positifs

Parmi les 243 patients avec au moins un ASM positif on retrouvait 127 ASM spécifiques des dermatomyosites (Mi2, TIF1 $\gamma$ , MDA5, NXP2 : ASM-DM), 83 ASM spécifiques du syndrome des anti-synthétases (JO1, PL7, PL12, EJ, OJ : ASM-SAS) et 44 ASM spécifiques des myopathies nécrosantes auto-immunes (HMGCR, SRP : ASM-MNAI) (Figure 6).

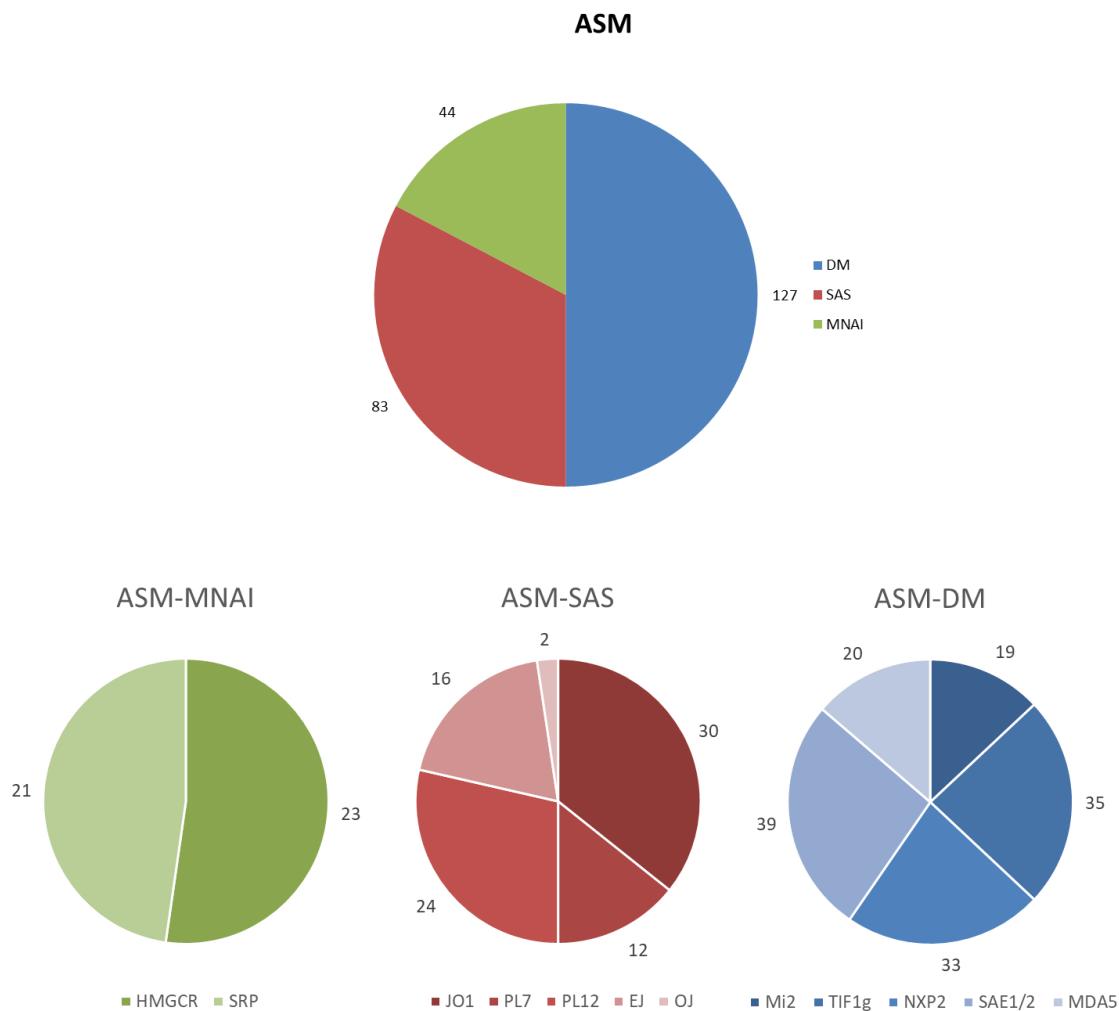


Figure 6 : Répartition de la positivité des différents types d'ASM selon les sous-groupes : myopathie nécrosante auto-immune (MNAI), syndrome des antisynthétases (SAS), dermatomyosite (DM).

Parmi les patients positifs, la répartition de ces 3 sous-groupes d'ASM variait selon les services ( $p<0.0001$ ). Certains services avaient une prédominance nette d'un groupe d'ASM : ASM-SAS en pneumologie et en rhumatologie (respectivement 68% et 71% des ASM positifs), ASM-DM en dermatologie et en pédiatre (71% et 73% respectivement). En médecine interne, la répartition suivait la répartition globale. En neurologie, on retrouvait principalement des ASM-DM et des ASM-MNAI (54% et 34% respectivement).

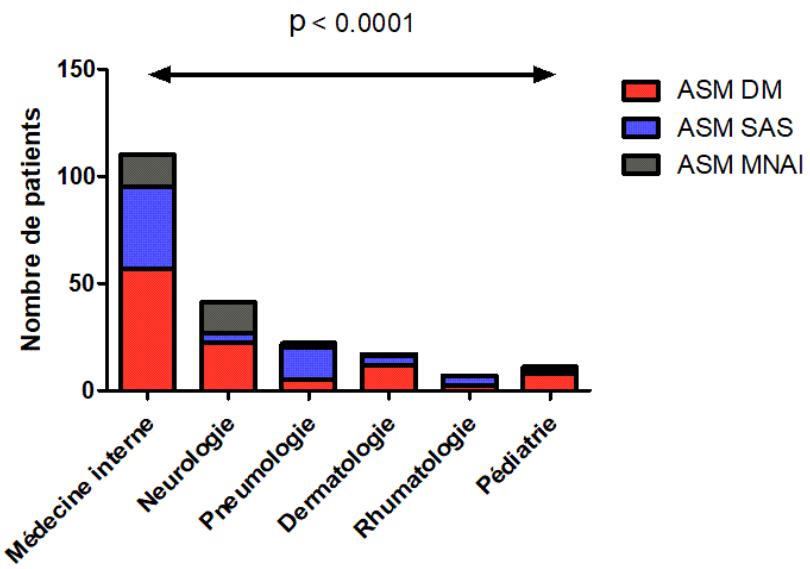


Figure 7 : Répartition des groupes d'ASM par service.

*Analyse statistique de la contingence par test du Chi<sup>2</sup>*

On observait une variation des âges moyens entre les 3 groupes ASM-DM, ASM-SAS et ASM-MNAI : 52,5 ans (+/- 20), 59,1 ans (+/- 1-), 54,8 ans (+/- 21) respectivement. Cette variation était induite par la présence de nombreux cas pédiatriques dans le groupe ASM-DM (Annexe 5). Les écarts étaient ainsi nettement minorés par l'analyse des âges médians : 57,4 ans, 60,2 ans et 59,0 ans respectivement. La répartition des sexes variait entre les ASM-MNAI (sex-ratio H/F = 1,00), et les ASM-DM/SAS (sex-ratio H/F = 0,48) ( $p=0.0263$ , Figure 8). Ces sex-ratios étaient relativement homogènes au sein des groupes, en dehors des anti-PL7 dans le groupe des SAS, où on retrouvait une majorité d'hommes : 7 hommes pour 5 femmes, sex-ratio = 1,4 (différence avec les autres ASM-SAS/DM non significative,  $p=0,0665$ , Annexe 6).

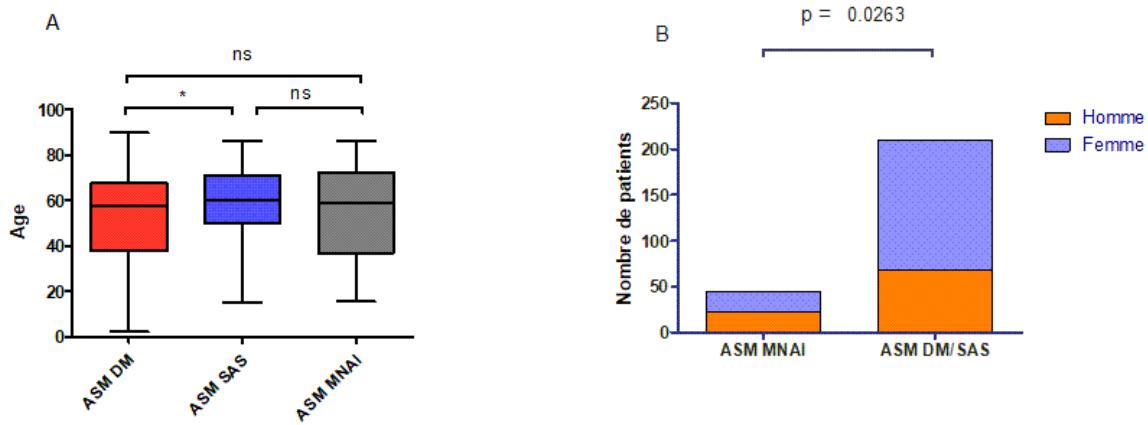


Figure 8 : Corrélation entre les groupes d'ASM et l'âge (A) et le sexe (B) des patients.

Analyse statistique par ANOVA avec comparaisons multiples de Bonferroni (A) et Chi2 (B).  
 $* : 0.01 < p < 0.05$ , ns = non significatif.

#### 4.1.4 Analyse des résultats douteux

Les résultats douteux ne survenaient pas pour tous les anticorps à la même fréquence ( $p=0,0017$ ). Par exemple les anticorps anti-JO1 n'étaient jamais retrouvés « douteux » en dépit de leur fréquence importante. A l'inverse, les anti-OJ étaient retrouvés 3 fois plus souvent « douteux » que positifs (Figure 9).

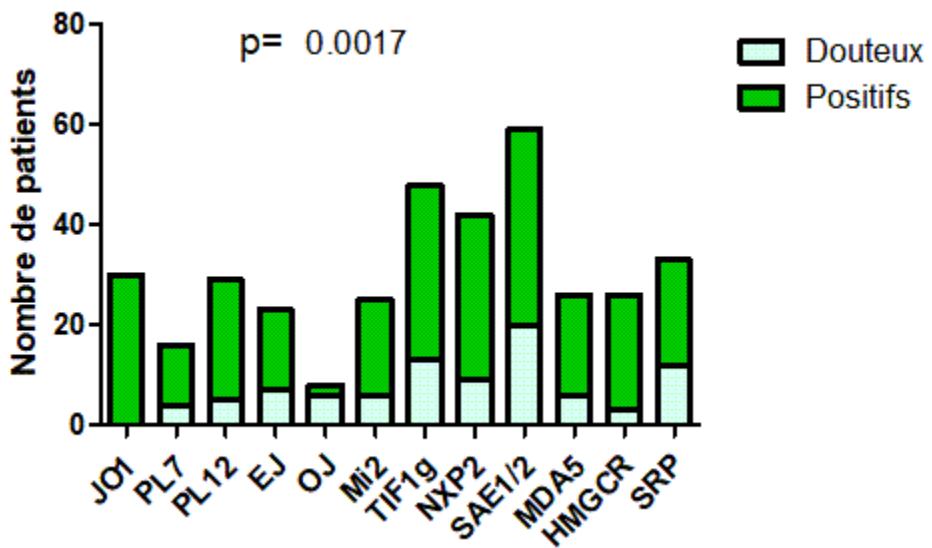


Figure 9 : Répartition des résultats douteux et positifs par ASM.

Analyse statistique de la contingence par test du Chi<sup>2</sup>.

En revanche le groupe d'ASM, l'âge ou le sexe ne semblaient pas avoir d'influence sur la survenue d'un résultat douteux (données non illustrées).

#### 4.1.5 Analyse des DOT répétés

425 patients ont bénéficié de plus d'un DOT-myosite (de 2 jusqu'à 8 DOT), représentant 533 DOT-myosite supplémentaire.

Le nombre de DOT réalisés était corrélé au résultat : les patients ayant eu un DOT douteux ou positif étaient plus à même de se voir prélever un DOT-myosite ( $p<0,0001$ , Figure 10). En moyenne les patients « négatifs » ont bénéficié de 1,1 (+/- 0,5) DOT-myosite, les patients douteux 1,4 (+/-0,7), les patients positifs 1,9 (+/-1,3).

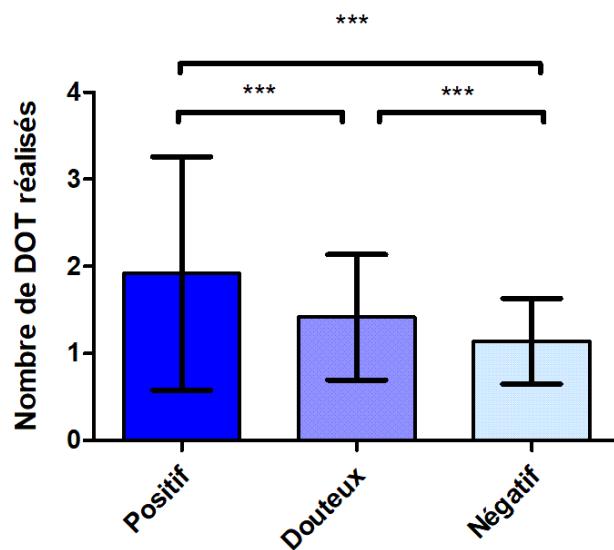


Figure 10 : Nombre de DOT réalisés par patient en fonction de son résultat.

Comparaison statistique par le test de Kruskal-Wallis avec post-test multiples de Dunn.  
\*\*\* :  $p<0.0001$

Sur ces 533 DOT répétés, le résultat demeurait invariable pour 461 (86,5%).

On notait l'apparition d'un nouvel ASM positif dans 24 cas correspondant soit à l'ajout d'un nouvel ASM à la panoplie du kit commercial ( $n=10$ ), à une positivité douteuse ( $n=6$ ), à la réapparition d'un ASM ayant préalablement disparu ( $n=5$ ). Dans 4 cas, il s'agissait d'une authentique apparition d'un ASM positif absent lors d'un DOT précédent.

On notait la disparition d'un ASM dans 48 DOT-myosite : il s'agissait pour 26 DOT de la disparition d'un signal douteux, et dans 22 cas de la disparition d'un signal positif (Figure 11). Seuls 26 DOT sur les 533 (4,2%) apportaient donc une nouvelle information.

L'intervalle de temps entre 2 DOT-myosites successifs semblait plus court en cas de modification du résultat (270 jours) qu'en cas de stabilité (335 jours) ( $p=0.0547$ , Annexe 7)

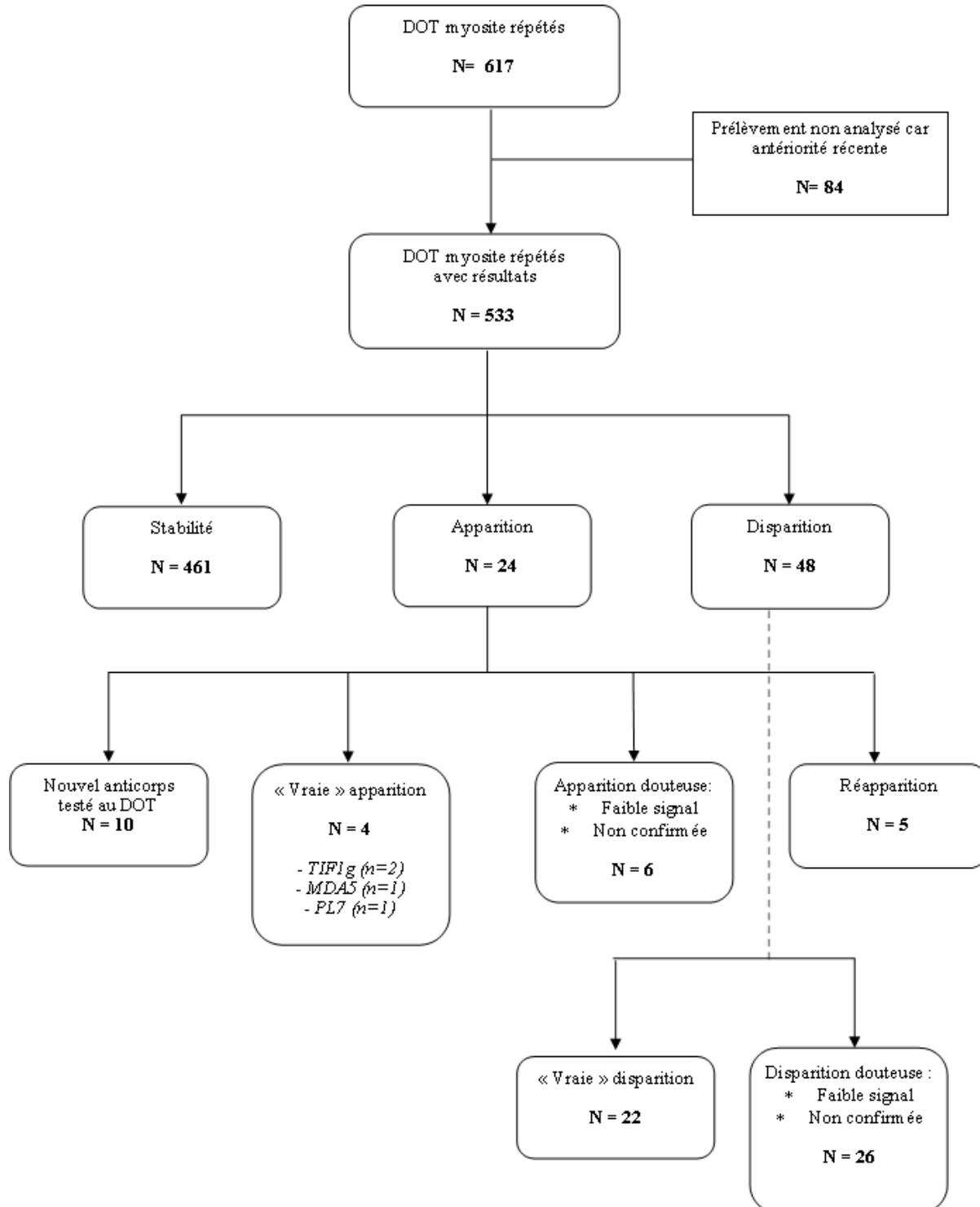


Figure 11 : Diagramme de flux des DOT répétés

Un autre facteur explicatif de la répétition des DOT semblait être la multipositivité. En effet, le nombre de DOT réalisés corrélait avec le nombre d'autoanticorps positifs ( $p=0,0061$ , Annexe 8) et les patients multipositifs bénéficiaient de plus de DOT que les patients simples positifs : 2,6 vs 1,7 ( $p<0.0001$ , Annexe 9)

## 4.2 Patients multipositifs

On retrouvait 33 patients ayant présenté différents ASM positifs au cours de leur suivi soit 1,0% de l'ensemble des patients et 13,6% des patients positifs. 2 patients ayant présenté une double positivité SAE1 / SAE2 ont été exclus de l'analyse.

### 4.2.1 Corrélation des anticorps entre eux

En construisant une matrice de corrélation entre les différents ASM à partir des 3142 DOT-myosites, nous avons retrouvé des associations particulières entre certains anticorps (seules les données significatives sont illustrées, tableau 3). Un ASM-DM était présent dans 8 des 9 couples d'ASM.

*Tableau 3 : Corrélation des ASM entre eux.*

Couples d'anticorps	p (Chi <sup>2</sup> )
<b>JO1 – PL12</b>	0.019
<b>PL7 – SAE</b>	0.0268
<b>EJ – NXP2</b>	0.0298
<b>TIF1γ – NXP2</b>	<0.0001
<b>TIF1γ – SAE</b>	0.0054
<b>NXP2 – SAE</b>	<0.0001
<b>NXP2 – HMGCR</b>	0.0002
<b>SAE – MDA5</b>	<0.0001
<b>SAE - HMGCR</b>	0.0035

En intégrant les prélèvements douteux à ces corrélations, les résultats étaient similaires (données non illustrées).

De même, chez les 33 patients multipositifs, on retrouve en majorité des ASM-DM. En cas de positivité d'un ASM, si cet ASM était un ASM-DM, le pourcentage de double positivité était de 22%, contre 12% si celui-ci était un ASM-SAS ou un ASM-MNAI. Aucun couple d'ASM ne présentait de corrélation mutuellement exclusive.

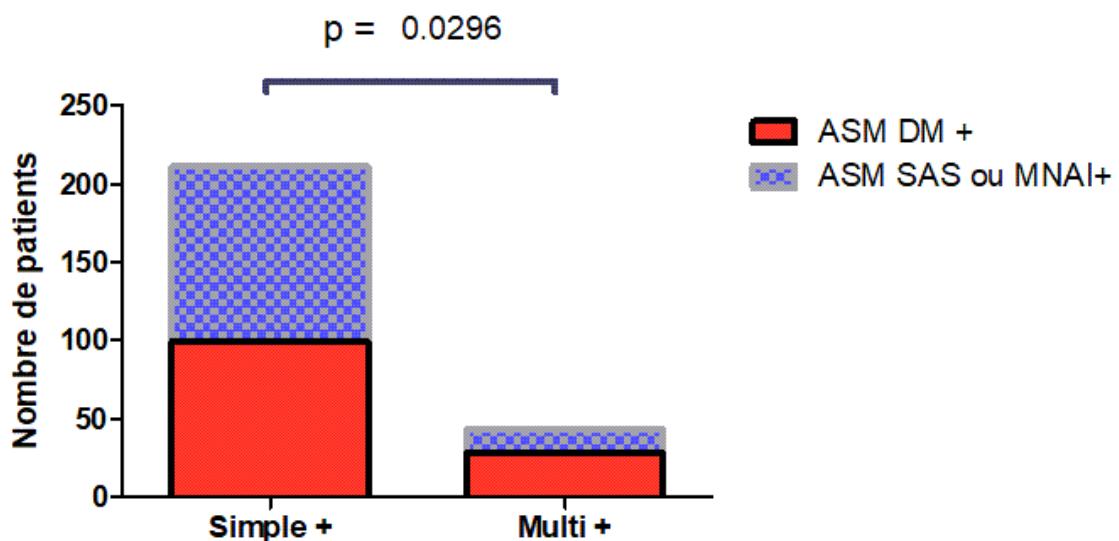


Figure 12 : Présence d'un ASM-DM ou d'un ASM-SAS/MNAI en fonction du statut simples positifs ou multipositifs.

Test du Chi<sup>2</sup>.

En regroupant les ASM par groupe, on peut noter que les ASM-MNAI ne coexistaient jamais entre eux ou avec les ASM-SAS. Les ASM-DM coexistaient en revanche à la fois entre eux, avec les ASM-SAS et avec les ASM-MNAI.

Tableau 4 : Coexistence des différents groupes d'ASM chez un même patient. Nombre de patients avec ASM positif +/- douteux.

Ex : 17 patients présentaient une association entre deux ASM-DM positifs et 5 patients entre un ASM-DM positif et un ASM-DM douteux.

	ASM DM	ASM SAS	ASM MNAI
ASM DM	17 +/- 5	/	/
ASM SAS	6 +/- 3	1 +/- 2	/
ASM MNAI	6 +/- 1	0	0

#### 4.2.2 Analyse des patients multipositifs

Les données cliniques et paracliniques ont pu être recueillies pour 31 des 33 patients multipositifs (Annexe 10). Sur ces 31 patients, un diagnostic de myopathie inflammatoire idiopathique a été retenu chez 17 patients. La positivité des ASM chez les 14 autres patients a été considéré comme une fausse positivité, soit 45% des multipositifs. Un patient atteint de myosite à inclusion à laquelle aucun des ASM présents au DOT n'est associé a été classé parmi les faux positifs.

Parmi nos 17 patients, les diagnostics retenus par le clinicien étaient variables : 9 DM, 2 DM cliniquement amyopathique (DMCA), 2 DM juvéniles (DMJ), 1 DM/SAS, 1 ScléroDM, 1 ScleroDM/SAS, 1 PM. Les autres caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques des 17 patients multipositifs présentant une MII (vrais positifs)

Sexe-ratio (H/F)	0,12	Paraclinique	
Age médian (extrêmes)	53,4 ans (3 – 71 ans)	- CPK > N	10/15
<u>Antécédents / comorbidités</u>		- AAN positifs	11/16
- maladie inflammatoire	5	- IRM : HS STIR	10/10
- cancer	8	- EMG : myogène	3/3
- cardiovasculaire	3	- BM : positive	7/9
- tabagisme	7	- Capillaroscopie : évocatrice	7/9
<u>Atteinte musculaire</u>	13	<u>Nombres d'ASM + ou douteux</u>	
- déficit moteur	11	- 2	14
- déficit moteur sévère	4	- 3	2
- myalgies	11	- 4	1
- axiale	3	<u>Présence d'un ASM +</u>	
- faciale	0	- ASM DM	15
- asymétrique	3	- ASM SAS	4
- amyotrophie	3	- ASM MNAI	3
- respiratoire	5	<u>Prise en charge :</u>	
- dysphagie	6	- N lignes médiane (extrêmes)	2 (1-7)
- Cardiaque	0	- Corticothérapie	16
<u>Atteinte extra-musculaire :</u>		- Immunosupresseurs	14
- cutanée	15	<u>Evolution</u>	
- rhumatologique	15	- Réponse complète	5
- pulmonaire	8	- Réponse partielle	9
- digestive	3	- Défavorable (décès)	3
- Raynaud	0	<u>Suivi médian (extrêmes)</u>	
- HTAP	1	3,3 ans (0,6 – 28,1 ans)	

8 patients avaient un antécédent de cancer, mais seulement un dans l'intervalle de temps de 3 ans de part et d'autre du diagnostic de la myopathie. Les cancers observés étaient : adénocarcinome colique (n=2), carcinome mammaire (n=2), carcinome ovarien (n=1), carcinome papillaire de la thyroïde (n=1), carcinome basocellulaire (n=1), syndrome myélodysplasique avec excès de blastes (n=1).

Les diagnostics retenus pour les faux positifs étaient : fibromyalgie (n=2), arthrose (n=2), hyperCPKémie transitoire ou non significative (n=2), infection pulmonaire (n=1), poussée lupique (n=1), sclérose latérale amyotrophique (n=1), neuropathie (n=2), absence de diagnostic (n=2), myosite à inclusion (n=1). 4 de ces 14 patients ont présenté un cancer : adénocarcinome de l'ovaire (n=1), carcinome basocellulaire (n=1), carcinome mammaire (n=1), lésions d'allure métastatique de primitif inconnu (n=1)

#### 4.2.3 Comparaison des vrais et de faux positifs

Une analyse comparative des patients « vrais positifs » (VP) et des « faux positifs » (FP) a été réalisée. Plusieurs paramètres étaient corrélés avec la vraie positivité : un âge plus jeune, des atteintes extra-musculaires et des données paracliniques typiques des MII (Tableau 6). Le type d'ASM, leur nombre ou leur caractère douteux n'avait pas d'influence (donnée non illustrée).

Tableau 6 : Analyse comparative des vrais et faux positifs.

	VP	FP	Total	p
Nombre de patients	17	14	31	
<b>Age moyen au DOT (+/- DS)</b>	<b>48 (+/- 19)</b>	<b>63 (+/-17)</b>	<b>55 (+/-19)</b>	<b>0,0293</b>
<b>Age moyen au début (+/- DS)</b>	<b>42 (+/- 19)</b>	<b>60 (+/- 17)</b>	<b>50 (+/- 20)</b>	<b>0,0099</b>
Cancer	8	4	12	0,4607
Sexe ratio H/F	0,13	0,27	0,19	0,6358
Antécédent de MAI	5	7	12	0,2883
Tabagisme	7	4	11	0,4497
Déficit moteur	11	4	15	0,0732
Myalgie	11	6	17	0,2895
Dysphagie	6	3	9	0,4564
<b>Nombre d'atteinte extra-musculaire</b>	<b>2,5</b>	<b>1,4</b>		<b>0,0047</b>
<b>Atteinte cutanée</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>0,0439</b>
Atteinte pulmonaire	8	2	10	0,0502
<b>Atteinte rhumatologique</b>	<b>15</b>	<b>7</b>	<b>22</b>	<b>0,0121</b>
CPK > normale	10	5	15	0,1431
IRM : HS STIR	10/10	0/4	10/14	0,0010
EMG myogène	3/3	0/8	3/11	0,0061
BM positive	7/9	0/3	7/12	0,0455
<b>Capillaroscopie évocatrice</b>	<b>7/9</b>	<b>1/5</b>	<b>8/14</b>	<b>0,0909</b>
AAN positifs	11	9	20	1,0000

#### 4.2.4 DOT répétés chez les multipositifs

21 des 33 patients ont bénéficié de plusieurs DOT-myosites. Chez 19 d'entre eux (90%), 7 chez les faux positifs et 12 chez les vrai positif, la répétition des DOT a mis en évidence une variation des résultats de positivité des ASM.

## 5 Discussion

### 5.1 : La multipositivité fréquente : une réalité nouvelle

Les premiers cas décrits de multipositivité des ASM sont anciens et ont été mis en évidence par immunoprécipitation. Gelpi *et al* rapportaient en 1996 le premier cas de double positivité d'ASM, chez une patiente de 66 ans qui présentait un SAS avec anticorps anti-JO1 et anti-OJ. Ils démontraient la présence de 2 auto-anticorps distincts dans le sérum de la patiente, éliminant l'hypothèse d'une cross-réactivité d'un seul et même auto-anticorps<sup>77</sup>. D'autres cas ont été décrit depuis, y compris entre des ASM de classes différentes<sup>78-80</sup>. Takeuchi *et al*, rapportaient le cas d'un patient atteint de dermatomyosite amyopathique double positif (anti-EJ, anti-MDA5) avec fluctuation du profil sérologique au cours du suivi<sup>81</sup>.

Cette multipositivité demeurait rare en utilisant les méthodes d'immunoprécipitation. En effet dans leur analyse par IP et ELISA des sérum de 1637 patients atteints de MIII du registre multicentrique Euromyositis, Betteridge *et al* retrouvaient seulement 3 patients (0.18%) présentaient une multipositivité des ASM (un anti-JO1/anti-OJ, un anti-KS/anti-TIF1γ, un anti-KS/anti-SAE)<sup>82</sup>. La méta-analyse de Lega *et al* retrouvait une multipositivité chez 0,11% des patients atteints de MII<sup>68</sup>.

Cependant la multipositivité des ASM est une situation à laquelle cliniciens et biologistes se voient de fait régulièrement confrontés par l'utilisation en pratique courante des techniques d'immunoblot. Dans leur étude portant sur 66 patients atteints de MII, Cavazzana *et al* retrouvaient 11 patients (17%) multipositifs avec une technique immunoblot de type LIA contre 0 patients avec l'utilisation d'une immunoprécipitation.

Dans notre étude, la multipositivité était également fréquente puisqu'elle concernait 13,6% des DOT positifs. Elle concernait potentiellement tous les ASM avec une nette prépondérance des cas de positivité d'un ASM associé aux DM sur les ASM-SAS/MNAI, sans que cela signifie pour autant que l'ASM associé aux DM était un faux positif. Cette multipositivité était un challenge pour le clinicien et le biologiste comme cela est reflété par le nombre plus important de DOT répétés réalisés chez ces patients.

## 5.2 : La multipositivité : un haut taux de faux positifs

Cette fréquence augmentée de la multipositivité semble s'expliquer dans une importante proportion de cas par une fausse positivité. Dans notre étude, chez 45% des patients multipositifs, le diagnostic de MII n'était pas retenu. Ce lien entre multipositivité et fausse-positivité avait déjà été suggéré par l'étude d'Infantino *et al*, dans laquelle la simple positivité des ASM était retrouvée dans 91,6% des patients avec un diagnostic de MII contre 61,9% des patients chez qui ce diagnostic n'était pas retenu<sup>83</sup>. La labilité des résultats du DOT-myosite en cas de multipositivité est un argument supplémentaire pour un signal aspécifique du DOT.

Cette fausse positivité n'est pas uniquement le fait des immunoblots mais est un risque inhérent au développement de toute nouvelle technique de détection plus sensible. Ainsi dans une étude chinoise de Huang *et al* réalisée sur 181 patients atteints de MII, le développement d'une nouvelle méthode d'IP non radiomarquée faisait apparaître 4 cas de double positivité (3 anti-HMGCR/anti-MDA5, 2 anti-HMGCR/JO1). Ces 4 patients avaient un phénotype de DM ou de SAS, laissant supposer une fausse positivité de l'anti-HMGCR<sup>84</sup>.

Dans tous les cas, ces données contrastent avec une spécificité des ASM préalablement estimée à plus 90%<sup>75</sup>.

Cependant cette fausse positivité n'est pas constante. Dans leur analyse comparative pour évaluer la performance d'un immunoblot de type LIA par rapport à l'IP chez 66 patients atteints de MII, Cavazzana *et al* retrouvaient 11 patients multipositifs en LIA. Ces 11 patients étaient négatifs ou simples positifs en IP. Pour 8 d'entre eux, les corrélations entre le phénotype de la MII et le sérotypage suggéraient une fausse positivité de l'un ou de l'ensemble

des ASM retrouvés en LIA. En revanche pour 3 patients, on retrouvait en LIA un ou des ASM compatibles avec la MII alors même que l'IP était négative<sup>60</sup>. Sur l'ensemble de leur cohorte, la corrélation avec les données cliniques était globalement plus faible en LIA qu'en IP mais ce n'était pas toujours le cas : la perte de spécificité accompagnait donc possiblement un gain de sensibilité. L'analyse du titre semi-quantitatif des ASM en LIA ne leur permettait pas de discriminer les faux des vrais positifs.

De nombreux arguments suggèrent une fausse positivité fréquente du DOT-myosite dans notre étude. Y compris pour les simples positifs, les données de séroprévalence des ASM diffèrent des prévalences décrites dans la littérature. On retrouvait notamment une prévalence inhabituellement élevée des ASM spécifique du SAS non anti-JO1 (PL7, PL12, EJ, OJ) qui étaient retrouvés chez 54 des 243 patients positifs, soit une séroprévalence de 22%, alors qu'ils sont habituellement observés dans moins de 5% des MII. De même les anticorps anti-SAE étaient les plus fréquents parmi les ASM spécifiques des DM alors qu'ils sont fréquemment décrits comme les plus rares (cf Tableau 2)<sup>32,82</sup>. Cette constatation pour les anti-SAE avait déjà été rapportée par Vulsteke *et al*<sup>65</sup>. Ces arguments sont toutefois à prendre avec précautions puisque les données de séroprévalence précédemment connues ne se fondaient pas sur un gold standard bien établi.

### 5.3 : Quelle conduite à tenir devant une multipositivité ?

#### 5.3.1 Comparaison à l'IFI

Infantino *et al* suggéraient plusieurs pistes pour améliorer la spécificité de la détection des ASM par les immunoblots (LIA et DIA)<sup>85</sup>. La première piste est de comparer les résultat de l'immunoblot au pattern en IFI sur cellule HEp2<sup>64,83</sup>. Dans une étude sur 104 patients suspects de myopathie chez qui un immunodot était réalisé, la concordance entre l'ASM positif à l'immunodot et le pattern ANA était retrouvée chez 59% des patients avec un diagnostic de MII contre 19% des patients chez qui le diagnostic de MII n'était pas retenu.

Picard *et al* démontrent l'amélioration de la spécificité de la détection d'anti-SRP par l'ajout de l'interprétation de l'IFI : 91% des patients avec un immunodot positif anti-SRP associé à un aspect caractéristique en IFI de fluorescence cytoplasmique présentaient une

myosite, contre 22% des patients avec uniquement l'immunodot positif<sup>86</sup>. Toutefois, une analyse fine de l'IFI est nécessaire. Les recommandations récentes ICAP (International Consensus on Antinuclear antibodies Patterns) soulignent que les ASM spécifiques du SAS ne produisaient pas tous une fluorescence en IFI et que celle-ci pouvaient prendre plusieurs aspect (dense fin moucheté ou moucheté fin)<sup>87</sup>.

Dans notre étude, l'observation de la fluorescence en ANA ne permettait pas de corriger les faux positifs, probablement du fait que l'interprétation fine de l'IFI n'avait pas été recueillie.

### 5.3.2 Mise en perspective clinique

En revanche, les données cliniques corrélaient avec la fausse ou la vraie positivité. En effet, les patients vrais positifs étaient plus jeunes, avaient plus de déficit moteur et surtout plus d'atteinte extramusculaire. Les explorations complémentaires musculaires retrouvaient plus d'anomalies compatibles avec un diagnostic de MII.

La problématique était peut-être alors celle de l'indication du DOT-myosite qui intervient désormais très tôt dans l'exploration diagnostique de certains symptômes. En effet il n'y a pas d'indication clairement validée à la réalisation d'un DOT-myosite. La multiplicité des manifestations pouvant s'associer aux MII tend à l'inflation de sa prescription. Cette inflation de la prescription conduit invariablement à une inflation des fausses positivités. L'indication retenue du DOT-myosite n'ayant pas été recueilli dans cette étude, il nous a été impossible d'analyser ce point. En revanche, il était frappant d'observer l'absence de symptomatologie évocatrice de MII chez certains patients prélevés.

### 5.3.3 Autres suggestions

D'autres pistes sont suggérées par Infantino *et al* comme la confirmation de l'ASM par une autre méthode (ELISA, IP) mais peu réalisable en pratique courante à ce jour.

La prise en compte du taux semi-quantitatif fourni par le lecteur automatique, dont le résultat est connu du biologiste mais pas toujours du clinicien, est une autre possibilité. En ne considérant que les résultats fortement positifs, Lecouffe-Desprets *et al*, augmentaient la spécificité de la détection d'un ASM pour le diagnostic de MII de 88 à 96%<sup>88</sup>. Dans notre

étude, les taux étaient fournis au clinicien pour 2 patients parmi les multipositifs. Dans les 2 cas, l'ASM le plus compatible avec le tableau clinique était l'anticorps au signal le plus fort.

Enfin, la concordance des allèles HLA de susceptibilité connus pour certains anticorps permettrait également de conforter la pertinence d'un ASM retrouvé positif<sup>89</sup>.

L'hypothèse d'une fausse-positivité liée à un événement oncogénique ou infectieux est plausible mais n'a pas pu être éprouvé dans notre étude.

En conclusion, il semble fondamental de toujours vérifier la plausibilité d'un résultat du DOT-myosite au vu des données cliniques et paracliniques, ceci à la fois pour les ASM douteux mais également pour les ASM positifs.

#### **5.4 : La répétition des DOT: une indication non reconnue, un intérêt incertain**

Le suivi des ASM chez les patients atteints de MII ne fait pas l'objet de recommandations bien que des études aient démontré une évolution parallèle du taux d'anticorps et de l'activité de la MII pour plusieurs ASM<sup>52,54,56,90</sup>.

Le contrôle du DOT-myosite sur un nouveau prélèvement semble une autre possibilité pour se prémunir de ces faux-positifs.

On a pu mettre en évidence une labilité des résultats du DOT-myosite quand il est répété chez les patients multipositifs. En effet une variation des ASM positifs a été observé chez 19 des 21 patients (90%) ayant bénéficié de DOT répétés : 7 chez les faux positifs, 12 chez les vrais positifs. Cela contraste avec une labilité des résultats beaucoup plus faible en considérant tous les patients positifs chez qui la variation des résultats ne concernait que 13,5% des cas.

Chez les 7 faux positifs, pour 3 patients il a été observé la disparition de l'ensemble des autoanticorps, permettant de « corriger » l'erreur. Dans les 4 autres cas, la fausse positivité persistait malgré la variation.

Parmi les 12 vrais positifs, dans 6 cas, la régression d'un anticorps a permis de faire émerger un seul et unique anticorps qui semblait le plus compatible avec le tableau clinique, bien que ce type d'analyse soit sujette à un important biais d'interprétation. Dans les 6

autres cas, la double positivité ne permettait pas de simplifier l’interprétation du résultat du DOT.

## 5.5 : Limites et avantages de notre étude

Dans la première partie de notre analyse il convient de ne pas oublier que nous sommes en aveugle des données cliniques et que nous analysons uniquement des données de séroprévalence par l’étude des résultats du DOT-myosite sans distinguer les vrais des faux positifs. Cette approche permet toutefois d’inclure l’ensemble des DOT-myosite réalisé et ainsi d’avoir une vision globale des tendances et des corrélations, sans biais de sélection ou d’échantillonnage. Ainsi l’ensemble des prélèvements provenant de l’ensemble des services pouvant rencontrer ces pathologies ont été inclus dans l’analyse, y compris des prélèvements pédiatriques.

Pour les patients faux positifs, on pourrait supposer que l’apparition de l’anticorps puisse précéder la survenue de la MII. La MII pourrait apparaître alors plus tard au cours du suivi remettant en cause le caractère erroné de l’ASM positif. La durée médiane du suivi des 14 patients faux positif étant de 3,0 ans, cette éventualité semble peu probable.

Le recueil des données des patients multipositifs ayant été réalisé en rétrospectif et sur dossier, il est possible que certains éléments soient manquants et qu'il ait été influencé par des interprétations subjectives au moment du recueil.

## 5.6 : Perspectives

L’utilisation en pratique courante du DOT-myosite fait donc apparaître de nouvelles problématiques alors même qu’elle aide grandement le clinicien dans l’évaluation des MII.

La variabilité importante entre les différentes techniques de mesure souligne la nécessité de standardiser les méthodes de recherche des ASM au niveau international. Cela nécessite une collaboration multicentrique entre cliniciens, biologistes, chercheurs et fabricants des kits diagnostiques. Cette étape est essentielle afin de pouvoir utiliser de manière toujours plus systématique les ASM dans le diagnostic, la classification et la

compréhension des MII. Cet effort doit être réalisé avec les différentes spécialités de cliniciens car comme nous l'avons observé, chaque service représente une épidémiologie et une séroprévalence particulières. Restreindre l'analyse uniquement aux services spécialistes des myosites réduirait la fenêtre d'observation sur le large spectre des MII.

De nombreuses pistes d'amélioration sont possibles : génération d'anticorps monoclonaux comme contrôle positifs communs, réajustement des valeurs seuils post commercialisation en vie réelle<sup>91</sup>, définition de valeurs seuils différentes entre les différents anticorps, etc...

La lecture automatisée des résultats du DOT est une première piste de standardisation. Une plus grande collaboration entre biologiste et clinicien permettrait d'améliorer l'interprétation de ces DOT, notamment via la restitution de manière systématique du titre de l'ASM estimé par les méthodes semi-quantitatives, ainsi de l'interprétation fine du pattern en IFI sur HEp-2.

# Références bibliographiques

---

1. Meyer A, Lannes B, Goetz J, Echaniz-Laguna A, Lipsker D, Arnaud L, *et al.* Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine.* janv 2018;85(1):23-33.
2. Hilton-Jones D. Myositis mimics: how to recognize them. *Current Opinion in Rheumatology.* nov 2014;26(6):663-70.
3. Dimitri D. Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications. *La Presse Médicale.* juill 2009;38(7-8):1141-63.
4. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology.* janv 2015;54(1):50-63.
5. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 30 avr 2015;372(18):1734-47.
6. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, *et al.* The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *Journal of Autoimmunity.* févr 2014;48-49:122-7.
7. Rider LG, Miller FW. Laboratory Evaluation of the Inflammatory Myopathies. *CLIN DIAGN LAB IMMUNOL.* 1995;2:9.
8. Van De Vlekkert J, Maas M, Hoogendoijk JE, De Visser M, Van Schaik IN. Combining MRI and muscle biopsy improves diagnostic accuracy in subacute-onset idiopathic inflammatory myopathy: Combining MRI and Muscle Biopsy in IIM. *Muscle Nerve.* févr 2015;51(2):253-8.
9. Yao L, Yip AL, Shrader JA, Mesdaghinia S, Volochayev R, Jansen AV, *et al.* Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology.* 27 sept 2015;kev344.
10. Cai C, Anthony DC, Pytel P. A pattern-based approach to the interpretation of skeletal muscle biopsies. *Modern Pathology.* avr 2019;32(4):462-83.
11. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *The Lancet Neurology.* 2018;17(9):816-828.
12. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nature Reviews Rheumatology.* mai 2018;14(5):279-89.

13. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):40-7.
14. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* déc 2015;45(3):301-8.
15. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and Immune-Mediated Necrotizing Myopathies: A Window on Autoimmunity and Cancer. *Front Immunol.* 21 août 2017;8:992.
16. Lu X, Yang H, Shu X, Chen F, Zhang Y, Zhang S, *et al.* Factors Predicting Malignancy in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kuwana M, éditeur. *PLoS ONE.* 8 avr 2014;9(4):e94128.
17. Neri R, Simone B, Iacopetti V, Iacopetti G, Pepe P, d'Ascanio A, *et al.* Cancer-associated myositis: a 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int.* avr 2014;34(4):565-9.
18. Wang J, Guo G, Chen G, Wu B, Lu L. Metaanalysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. *British Journal of Dermatology.* 2013;10.
19. Oldroyd A, Sergeant JC, New P, McHugh NJ, Betteridge Z, Lamb JA, *et al.* The temporal relationship between cancer and adult onset anti-transcriptional intermediary factor 1 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatology.* 1 avr 2019;58(4):650-5.
20. Tansley SL, Simou S, Shaddick G, Betteridge ZE, Almeida B, Gunawardena H, *et al.* Autoantibodies in juvenile-onset myositis: Their diagnostic value and associated clinical phenotype in a large UK cohort. *Journal of Autoimmunity.* nov 2017;84:55-64.
21. Marie I, Guillevin L, Menard J-F, Hatron PY, Cherin P, Amoura Z, *et al.* Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews.* juill 2012;11(9):615-20.
22. Liu Y, Xu L, Wu H, Zhao N, Tang Y, Li X, *et al.* Characteristics and predictors of malignancy in dermatomyositis: Analysis of 239 patients from northern China. *Oncol Lett [Internet].* 5 sept 2018 [cité 3 oct 2019]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.9409>
23. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet.* 2001;357(9250):96-100.
24. Lin C, Ying Z, Sijing C. Spontaneous resolution of dermatomyositis associated with fallopian-tube carcinoma following staging surgery: A case report. *Medicine.* mars 2019;98(10):e14530.

25. Carruthers EC, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):110-6.
26. Redondo-Benito A, Curran A, Villar-Gomez A, Trallero-Araguas E, Fernández-Codina A, Pinal-Fernandez I, *et al.* Opportunistic infections in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Int J Rheum Dis.* févr 2018;21(2):487-96.
27. Chen I-J, Tsai W-P, Wu Y-JJ, Luo S-F, Ho H-H, Liou L-B, *et al.* Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases. *Rheumatology.* 1 déc 2010;49(12):2429-37.
28. Lee CW-S, Muo C-H, Liang J-A, Sung F-C, Hsu C-Y, Kao C-H. Increased osteoporosis risk in dermatomyositis or polymyositis independent of the treatments: a population-based cohort study with propensity score. *Endocrine.* avr 2016;52(1):86-92.
29. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nature Reviews Rheumatology.* mai 2018;14(5):269-78.
30. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria—What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Current Rheumatology Reports* [Internet]. avr 2018 [cité 1 oct 2019];20(4). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-018-0726-4>
31. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *Journal of Internal Medicine.* juill 2016;280(1):8-23.
32. Stuhlmüller B, Schneider U, González-González J-B, Feist E. Disease Specific Autoantibodies in Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Front Neurol.* 8 mai 2019;10:438.
33. Targoff IN, Reichlin M. The association between Mi-2 antibodies and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1985;28(7):796-803.
34. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nature Reviews Rheumatology.* mai 2018;14(5):290-302.
35. Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, Salort-Campana E, Benyamine A, Franques J, *et al.* Correlation of Clinicoserologic and Pathologic Classifications of Inflammatory Myopathies: Study of 178 Cases and Guidelines for Diagnosis. *Medicine.* janv 2013;92(1):15-24.
36. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R, Paik J, Albayda J, Mammen AL, *et al.* Assessment of Mortality in Autoimmune Myositis With and Without Associated Interstitial Lung Disease. *Lung.* oct 2016;194(5):733-7.
37. Fiorentino DF, Chung LS, Christopher-Stine L, Zaba L, Li S, Mammen AL, *et al.* Most Patients With Cancer-Associated Dermatomyositis Have Antibodies to Nuclear Matrix Protein NXP-2 or Transcription Intermediary Factor 1γ: Antibodies to NXP-2 and TIF-1γ in Cancer-Associated Dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism.* nov 2013;65(11):2954-62.

38. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A, Jooste V, Champtiaux N, Hervier B, *et al.* High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* août 2016;139(8):2131-5.
39. Fiorentino D, Chung L, Zwerner J, Rosen A, Casciola-Rosen L. The mucocutaneous and systemic phenotype of dermatomyositis patients with antibodies to MDA5 (CADM-140): A retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* juill 2011;65(1):25-34.
40. Yoshida N, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Ebata T, Tajiri M, *et al.* Association of anti-aminoacyl-transfer RNA synthetase antibody and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody with the therapeutic response of polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respiratory Investigation.* janv 2017;55(1):24-32.
41. Mescam-Mancini L, Allenbach Y, Hervier B, Devilliers H, Mariampillay K, Dubourg O, *et al.* Anti-Jo-1 antibody-positive patients show a characteristic necrotizing perifascicular myositis. *Brain.* sept 2015;138(9):2485-92.
42. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies: *Current Opinion in Neurology.* oct 2016;29(5):662-73.
43. Richards M, García-De La Torre I, González-Bello YC, Vázquez-Del Mercado M, Andrade-Ortega L, Medrano-Ramírez G, *et al.* Autoantibodies to Mi-2 alpha and Mi-2 beta in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 1 sept 2019;58(9):1655-61.
44. Aussy A, Fréret M, Gallay L, Bessis D, Vincent T, Jullien D, *et al.* The IgG2 Isotype of Anti-Transcription Intermediary Factor 1γ Autoantibodies Is a Biomarker of Cancer and Mortality in Adult Dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol.* août 2019;71(8):1360-70.
45. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, *et al.* 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol.* déc 2017;69(12):2271-82.
46. Malaviya AN. 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: little emphasis on autoantibodies, why? *Ann Rheum Dis.* nov 2018;77(11):e77-e77.
47. Lundberg IE, Tjärnlund A. Response to: « 2017 EULAR/ACR classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups: little emphasis on autoantibodies, why? » by Malaviya. *Ann Rheum Dis.* nov 2018;77(11):e78-e78.
48. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, *et al.* Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies

Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurology*. 1 déc 2018;75(12):1528.

49. O'Hanlon TP, Rider LG, Mamyrova G, Targoff IN, Arnett FC, Reveille JD, *et al.* HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: Allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies. *Arthritis Rheum*. nov 2006;54(11):3670-81.
50. Pinal-Fernandez I, Ferrer-Fabregas B, Trallero-Araguas E, Balada E, Martínez MA, Milisenda JC, *et al.* Tumour TIF1 mutations and loss of heterozygosity related to cancer-associated myositis. *Rheumatology*. 1 févr 2018;57(2):388-96.
51. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, *et al.* Association of the Autoimmune Disease Scleroderma with an Immunologic Response to Cancer. *Science*. 10 janv 2014;343(6167):152-7.
52. Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, Koontz D, Qi Z, Reed AM, *et al.* Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatology*. 1 juin 2016;55(6):991-9.
53. Sakamoto S, Okamoto M, Kaieda S, Fujimoto K, Nagata S, Tominaga M, *et al.* Low positive titer of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody is not associated with a poor long-term outcome of interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Respiratory Investigation*. nov 2018;56(6):464-72.
54. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, *et al.* Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum*. sept 2007;56(9):3125-31.
55. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, *et al.* Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis & Rheumatism*. déc 2012;64(12):4087-93.
56. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel J-L, Bloch-Queyrat C, Behin A, *et al.* Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis & Rheumatism*. juill 2011;63(7):1961-71.
57. Bergua C, Chiavelli H, Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Arnoult C, Bourdenet G, *et al.* *In vivo* pathogenicity of IgG from patients with anti-SRP or anti-HMGCR autoantibodies in immune-mediated necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. janv 2019;78(1):131-9.
58. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, *et al.* Analysis of the Global RNA Expression Profiles of Skeletal Muscle Cells Treated with Statins. *JAT*. 2005;12(3):121-31.
59. Love LA, Weinberg CR, McConaughay DR, Oddis CV, Medsger TA, Reveille JD, *et al.* Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women. *Arthritis Rheum*. août 2009;60(8):2499-504.

60. Cavazzana I, Fredi M, Ceribelli A, Mordenti C, Ferrari F, Carabellese N, *et al.* Testing for myositis specific autoantibodies: Comparison between line blot and immunoprecipitation assays in 57 myositis sera. *Journal of Immunological Methods*. juin 2016;433:1-5.
61. Mahler M, Betteridge Z, Bentow C, Richards M, Seaman A, Chinoy H, *et al.* Comparison of Three Immunoassays for the Detection of Myositis Specific Antibodies. *Front Immunol*. 30 avr 2019;10:848.
62. Mahler M, Vulsteke J-B, Bossuyt X, De Langhe E, Satoh M. Standardisation of myositis-specific antibodies: where are we today? *Ann Rheum Dis*. 3 août 2019;annrheumdis-2019-216003.
63. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. févr 2017;52(1):1-19.
64. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N, Koontz D, Qi Z, Oddis CV. A Negative Antinuclear Antibody Does Not Indicate Autoantibody Negativity in Myositis: Role of Anticytoplasmic Antibody as a Screening Test for Antisynthetase Syndrome. *J Rheumatol*. févr 2017;44(2):223-9.
65. Vulsteke J-B, De Langhe E, Claeys KG, Dillaerts D, Poesen K, Lenaerts J, *et al.* Detection of myositis-specific antibodies. *Ann Rheum Dis*. janv 2019;78(1):e7-e7.
66. Tjärnlund A, Rönnelid J, Bottai M, Lundberg IE. Response to: 'Detection of myositis-specific antibodies' by Vulsteke *et al.* *Ann Rheum Dis*. janv 2019;78(1):e8-e8.
67. Mierau R. Less specific myositis autoantibodies? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 août 2001;60(8):810-810.
68. Lega J-C, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, *et al.* The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmunity Reviews*. sept 2014;13(9):883-91.
69. Segelmark M, Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis and therapies. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 29 oct 2018 [cité 3 oct 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfy327/5145155>
70. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, *et al.* Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney International*. sept 2017;92(3):693-702.
71. Neville C, Rauch J, Kassis J, Chang E, Joseph L, Le Comte M, *et al.* Thromboembolic risk in patients with high titre anticardiolipin and multiple antiphospholipid antibodies. *Thromb Haemost*. 2003;90(07):108-15.

72. Forastiero R, Martinuzzo M. The emerging role of multiple antiphospholipid antibodies positivity in patients with antiphospholipid syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2 nov 2015;11(11):1255-63.
73. Wu X, Lun Y, Jiang H, Gang Q, Xin S, Duan Z, *et al*. Coexistence of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies correlates with elevated thyroid-stimulating hormone level and advanced tumor stage of papillary thyroid cancer. *Endocrine*. août 2014;46(3):554-60.
74. Dick T. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 févr 2002;61(2):121-7.
75. Ghirardello A, Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies: Current Opinion in Rheumatology. nov 2018;30(6):614-22.
76. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mounthon L, Menard J-F, *et al*. Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. juin 2012;41(6):890-9.
77. Gelpi C, Kanterewicz E, Gratacos J, Targoff IN, Rodriguez-Sanchez JL. Coexistence of two antisynthetases in a patient with the antisynthetase syndrome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1996;39(4):692-697.
78. Sugie K, Tonomura Y, Ueno S. Characterization of Dermatomyositis with Coexistence of Anti-Jo-1 and Anti-SRP Antibodies. *Intern Med*. 2012;51(7):799-802.
79. Vincze M, Molnár PA, Tumpek J, Szőllősi L, Gyetvai Á, Kapitány A, *et al*. An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol*. juill 2010;29(7):811-4.
80. Nakajima A, Yoshino K, Soejima M, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, *et al*. High Frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. juill 2012;32(7):2057-61.
81. Takeuchi Y, Hashimoto M, Nakashima R, Tanaka M, Kuramoto N, Murakami K, *et al*. Anti-EJ, anti-MDA5 double-positive chronic clinically amyopathic dermatomyositis: a case report. *Rheumatology Advances in Practice [Internet]*. 1 juill 2018 [cité 1 oct 2019];2(2). Disponible sur: <https://academic.oup.com/rheumap/article/doi/10.1093/rap/rky022/5043279>
82. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, *et al*. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *Journal of Autoimmunity*. juill 2019;101:48-55.
83. Infantino M, Tampoia M, Fabris M, Alessio MG, Previtali G, Pesce G, *et al*. Combining immunofluorescence with immunoblot assay improves the specificity of autoantibody testing for myositis. *Rheumatology*. 1 juill 2019;58(7):1239-44.

84. Huang L, Wang L, Yang Y, Chen H, Liu Y, Liu K, *et al.* Coexistence of anti-HMGCR and anti-MDA5 identified by an unlabeled immunoprecipitation assay in a chinese patient cohort with myositis: *Medicine.* nov 2018;97(47):e13236.
85. Infantino M, Manfredi M, Bizzaro N. Correspondence to 'Standardisation of myositis-specific antibodies: where are we today?' by Mahler *et al.* *Ann Rheum Dis.* 6 sept 2019;annrheumdis-2019-216217.
86. Picard C, Vincent T, Lega J-C, Hue S, Fortenfant F, Lakomy D, *et al.* Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol Res.* juin 2016;64(3):677-86.
87. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, *et al.* Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* juill 2019;78(7):879-89.
88. Lecouffe-Desprets M, Hémont C, Néel A, Toquet C, Masseau A, Hamidou M, *et al.* Clinical contribution of myositis-related antibodies detected by immunoblot to idiopathic inflammatory myositis: A one-year retrospective study. *Autoimmunity.* 17 févr 2018;51(2):89-95.
89. Kang EH, Go DJ, Mimori T, Lee SJ, Kwon HM, Park JW, *et al.* Novel susceptibility alleles in HLA region for myositis and myositis specific autoantibodies in Korean patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* oct 2019;49(2):283-7.
90. Muro Y, Ishikawa A, Sugiura K, Akiyama M. Clinical features of anti-TIF1- antibody-positive dermatomyositis patients are closely associated with coexistent dermatomyositis-specific autoantibodies and anti-TIF1- or anti-Mi-2 autoantibodies. *Rheumatology.* 1 août 2012;51(8):1508-13.
91. Bundell C, Rojana-udomsart A, Mastaglia F, Hollingsworth P, McLean-Tooke A. Diagnostic performance of a commercial immunoblot assay for myositis antibody testing. *Pathology.* juin 2016;48(4):363-6.

# Annexes

*Annexe 1 : Caractéristiques pouvant distinguer les MII (MIS exclues) des myopathies génétiques (adapté de<sup>1,2</sup>)*

	Myopathies inflammatoires	Myopathies génétiques
<b>Âge au diagnostic</b>	Rare dans l'enfance (sauf DM juvéniles) Exceptionnel < 2 ans	Prédomine dans l'enfance et adultes jeunes
<b>Antécédents familiaux</b>	Maladies auto-immunes	Consanguinité, myopathie, cardiopathie
<b>Cinétique d'apparition</b>	Aiguë/subaiguë ou progressive (MNAI)	Progressive, périodes d'aggravations
<b>Topographie</b>	Proximal	Début distal ou facial possible
<b>Musculaire</b>	Ceinture pelvienne > scapulaire	Sélectivité et asymétrie possible Cardiomyopathie Insuffisance respiratoire
<b>Autres caractéristiques musculaires</b>	Amyotrophie tardive (MNAI)	Dystrophie (hypertrophie, amyotrophie) Myotonie possible
<b>Atteintes extramusculaires</b>	Cutanée, pulmonaire, articulaire	Dysmorphie, endocrinopathie, neuropathie
<b>CPK</b>	< 5000 UI/L (sauf MNAI)	> 5000 UI/L Myogène
<b>EMG</b>	Myogène	Myotonie Neuropathie
<b>IRM</b>	Œdème > involution graisseuse	Involution graisseuse > œdème
<b>ASM</b>	Positif	Négatif
<b>Infiltrat inflammatoire musculaire</b>	Périmysial, périvasculaire Absent (MNAI)	Absent ou endomysial Pas d'invasion des fibres non nécrotiques
<b>Dépôt C5b9</b>	Sur capillaires ou fibres musculaires	Sur fibres musculaires
<b>Surexpression CMH I</b>	Diffuse	Absente ou focale
<b>Réponse au traitement immunosupresseur</b>	Bonne réponse Rare cortico-résistance	Absente Amélioration transitoire possible

*DM : dermatomyosite ; MNAI : myopathie nécrosante auto-immune ; FSH : fascio-scapulo-huméral ; DM1 : dystrophie myotonique de type 1 ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; CPK : créatine phosphokinase ; EMG : électromyogramme ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; ASM : anticorps spécifique des myosites*

*Annexe 2 : Diagnostic différentiel des myopathies inflammatoires idiopathiques (liste non exhaustive, adaptée de<sup>3</sup>)*

**Etiologie des myopathies acquises**

Myopathies inflammatoires idiopathiques

Myopathies infectieuses (maladie de Whipple, Toxocarose, West Nile, Grippe, entérovirus, Coxsackie, VIH, trichinose, Borréliose...)

Myopathies associées aux endocrinopathies (dysthyroïdie, hypercorticisme, insuffisance surrénalienne)

Myosite focale

Myopathies toxiques : alcool ou médicament (corticoïde, colchicine, hydroxychloroquine, statine, antirétroviraux, inhibiteurs de checkpoint immunitaires...)

Myopathies mitochondrielles

Myopathie amyloïde

Myosite du greffon contre l'hôte

Myosite granulomateuse

Myosite à polynucléaires éosinophiles

Myopathies à bâtonnet acquises (VIH, gammopathie monoclonale)

Myosite de dénervation (radiculopathie, maladie du motoneurone)

Traumatisme

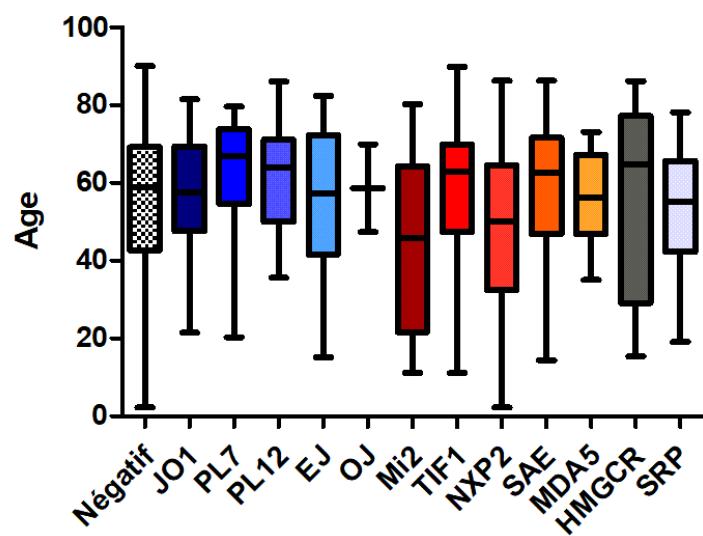
Annexe 3 : Répartition des spécialités dans les prescriptions des DOT-myosites

Spécialités	Nombre de DOT prescrit	Nombre de DOT prescrit en moyenne / mois	% du total
Médecine interne	1768	34,00	46,25
Neurologie	810	15,58	21,19
Pneumologie	277	5,33	7,25
Hors APHM (service non spécifié)	259	4,98	6,77
Dermatologie	198	3,81	5,18
Rhumatologie	153	2,94	4,00
Non spécifié	77	1,48	2,01
Pédiatrie générale	51	0,98	1,33
Cardiologie	37	0,71	0,97
Maladies infectieuses	33	0,63	0,86
Néphrologie	29	0,56	0,76
Chirurgie	26	0,50	0,68
Réanimation	21	0,40	0,55
Neurologie pédiatrique	17	0,33	0,44
Hépatogastroentérologie	16	0,31	0,42
Hématologie	12	0,23	0,31
Endocrinologie	10	0,19	0,26
Chirurgie pédiatrique	4	0,08	0,10
Hépatogastroentérologie pédiatrique	4	0,08	0,10
Psychiatrie	4	0,08	0,10
Radiologie	4	0,08	0,10
Hémaphérèse	2	0,04	0,05
Hémostase	2	0,04	0,05
Métabolique pédiatrie	2	0,04	0,05
Oncologie	2	0,04	0,05
Service d'accueil des urgences	2	0,04	0,05
Médecine physique et réadaptation	1	0,02	0,03
Oncologie pédiatrique	1	0,02	0,03
Médecine du travail	1	0,02	0,03
<b>Total général</b>	<b>3823</b>	<b>73,52</b>	<b>100</b>

Annexe 4: Répartition des patients avec un DOT positif, négatif ou douteux selon le sexe

	Femmes	Hommes	Tous
Nombre de patients	1899 (60,4%)	1243 (39,6%)	3142 (100%)
Moyenne d'âge (+/- DS)	53,0 (+/- 17,6)	54,6 (+/- 18,7)	53,7 (+/- 18,0)
Positif (1 anticorps +)	156 (64,2%)	87 (35,8%)	243 (100%)
% de positivité	8,2%	7,0%	7,7%
Douteux (1 anticorps douteux, 0 anticorps +)	47 (57,3%)	35 (42,7%)	82 (100%)
% de douteux	2,5%	2,8%	2,6%
Négatifs (tous anticorps -)	1696 (60,2%)	1121 (39,8%)	2817 (100%)
% de négativité	89,3%	91,2%	89,7%

Annexe 5 : Age des patients selon l'ASM positif



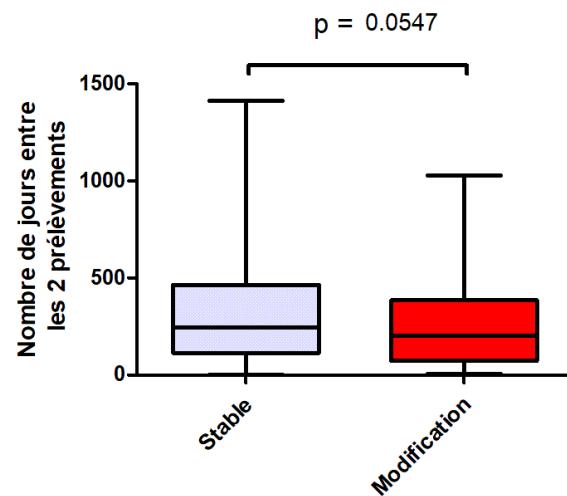
*Annexe 6 : Répartition des sexes selon les ASM*

	Femmes	Hommes	Sexe ratio (H/F)	Total
ASM-DM	86	41	0,48	127
ASM-SAS	56	27	0,48	83
ASM-MNAI	22	22	1	44
Tout ASM	156	87	0,56	243
Patients prélevés	1899	1243	0,65	3142

		Femmes	Homme	Sexe ratio (H/F)	Total
ASM SAS	JO1	23	7	0,30	30
	PL7	5	7	1,4	12
	PL12	17	7	0,41	24
	EJ	10	6	0,6	16
	OJ	2	0	0	2
ASM DM	Mi2	16	3	0,19	19
	TIF1g	25	10	0,4	35
	NXP2	23	10	0,43	33
	SAE1/2	27	12	0,44	39
	MDA5	14	6	0,43	20
ASM MNAI	HMGCR	12	11	0,92	23
	SRP	10	11	1,1	21

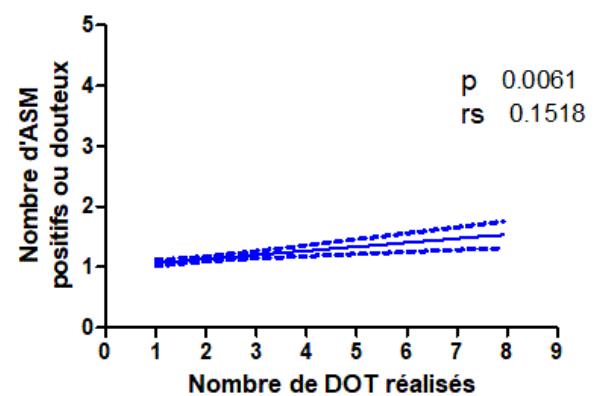
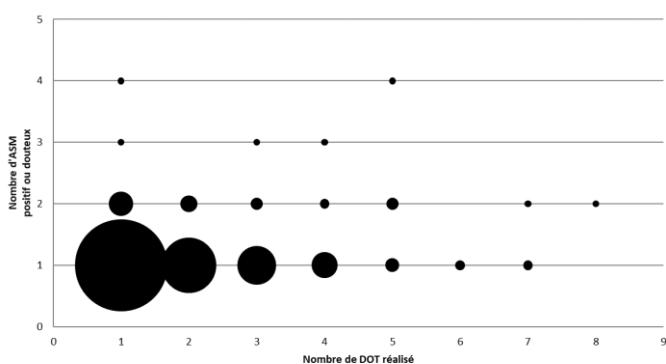
Annexe 7 : Intervalle de temps entre 2 DOT successifs selon la stabilité ou la modification (apparition ou disparition d'un ASM) de celui-ci.

Analyse statistique par test de Mann-Whitney.



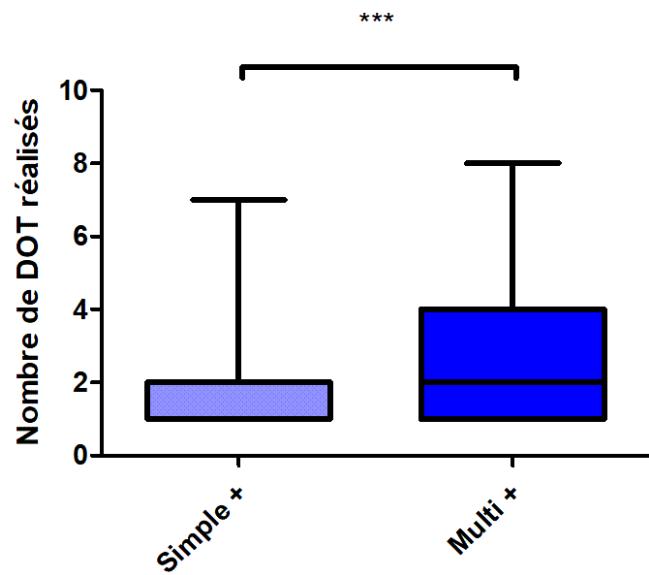
Annexe 8 : Corrélation entre le nombre de DOT réalisés et le nombre d'ASM positifs ou douteux parmi les patients non négatifs.

Analyse statistique réalisée par le test de Spearman



Annexe 9 : Nombre de DOT réalisés chez les patients simples positifs ou multipositifs.

Test de Mann-Whitney.



## Annexe 10 : Tableau récapitulatif des 33 patients avec multipositivité du DOT myosite

N°	Âge au Début	Sexe	Antécédents, comorbidités	Signes musculaires	Signes extra-musculaires	Explorations musculaires	AAN AAM	ASM positif +/- douteux	Cancer	Diagnostic retenu	Traitement IS	Evolution Durée suivie
1	3 ans	F	Atopie	- Déficit moteur sévère des ceintures + axial + respiratoire - Myalgies - Amyotrophie	- Cutané : signe de Gottron - Rhumatologique : polyarthrite - Digestive	- CPK = 4503 UI/L - EMG : myogène - IRM : amyotrophie, œdème, prise de contraste - Biopsie : évocatrice de DM	NXP2 HMGCR	0	DM juvénile	CTC Ciclo MTX MMF IgIV RTX	RP 16 ans	
2	10 ans	F	0	- Déficit moteur sévère des ceintures - Myalgies	- Cutané : rash héliotrope, signe manucure, signe Gottron, livedo - Rhumatologique : arthralgies	- CPK = 941 UI/L - EMG : myogène - IRM : œdème	AAN 1/640 moucheté	M12 TIF1g	0	DM juvénile	CTC MMF IgIV MTX	RC 3 ans
3	22 ans	F	Hashimoto Tabac	0	- Cutané - Rhumatologique : arthralgies	? -	0	TIF1g NXP2	0	DMCA	?	RC 25 ans
4	24 ans	H	0	- Myalgies	- Cutané : pseudopelade, folliculite décalvante - Rhumatologique : arthralgies - Syndrome Raynaud	- CPK = 793 UI/L (origines Africaines) - EMG : normal	AAN 1/320 moucheté	HMGCR +/- SAF	0	Absence de myopathie (pseudopelade)	0	Stable 3 ans
5	26 ans	F	colite microscopique	- Myalgies - Déficit moteur des ceintures + respiratoire	- Cutané : rash héliotrope - Rhumatologique : arthralgie - Pulmonaire : PID - Syndrome Raynaud	- CPK = 1361 UI/L - IRM : œdème, prise de contraste - Biopsie : normale	AAN >1/1280 moucheté	NXP2 +/- TIF1g	0	DM	CTC AZT MTX IgIV	RC + rechutes fréquentes 4 ans
6	28 ans	H	Tabac, Dyslipidémie	- Myalgies	- Rhumatologique : arthralgies - Digestive - Syndrome Raynaud	- CPK > N - IRM normale	0	SAE1/2 +/- MDA5	0	Absence de myopathie (fibromyalgie)	0	1 an
7	29 ans	F	0	- Déficit moteur des ceinture - Dysphagie	- Cutané : DM typique floride précessive	- CPK : normales - IRM : œdème	0	NXP2 SAE1/2 SRP	0	DM	CTC IgIV	RP 8 ans
8	32 ans	F	Atopie	0	- Pulmonaire : PID - HTAP - Syndrome Raynaud	- CPK : normales - IRM : fascite	0	SAE1/2 MDA5	Carcinome papillaire thyroïde	DMCA	CTC AZT CYC	Défavorable, décès (SDRA) 7 ans
9	38 ans	F	Hashimoto Tabac	- Myalgies - Déficit moteur respiratoire - Dysphagie	- Cutané : sclérodactylie, télangiectasies - Rhumatologique : arthralgies - Pulmonaire : PID - Syndrome sec	- CPK = 487 UI/L - IRM : fascite - Biopsie : DM avec fascite	AAN 1/200 moucheté	J01 P12	0	ScléroDM Anti-SSA+	CTC CYC AZT	RC 6 ans

N°	Age au Début	Sexe	Antécédents, comorbidités	Signes musculaires	Signes extra-musculaires	Explorations musculaires	AAN AAM	ASM positif +/- douteux	Cancer	Diagnostic retenu	Traitement IS	Evolution Durée suivi	
10	43 ans	F	0	- Déficit moteur sévère des ceintures + respiratoire - Myalgies - Dysphagie	- Cutanée : livedo	- CPK = 1605 UI/L	AAN 1/1280 moucheté nucléolaire	NXP2 SAE1/2	Cancer colon	PM	CTC IgIV AZT	RP 29 ans	
11	43 ans	F	Tabac	Lupus Gougerot-Sjögren	- Déficit moteur des ceintures - Myalgies	- Cutanée : typique DM - Rhumatologique : arthralgies	- CPK > normale	AAN 1/320 moucheté	PL2 M12	Carcinome basocellulaire	CTC EP MTX CYC	RC 28 ans	
12	47 ans	F	Tabac	- Déficit moteur des ceintures - Myalgies	- Rhumatologique : polyarthrite - Pulmonaire : suspicion de PID - Syndrome œdémateux	- EMG : myogene - IRM : œdème, prise de contraste, fascite - Biopsie : DM	- CPK = 1608 UI/L - IRM : œdème, prise de contraste, fascite - Biopsie : DM	AAN 1/160 moucheté	NXP2 SAE1/2	0	DM	CTC MTX IgIV	RP 3 ans
13	49 ans	M	0	- Déficit moteur des ceintures - Myalgies	- Pulmonaire : PID - Rhumatologie : arthralgies	- CPK = 1200 UI/L - Biopsie : DM/SAS	0	JO1 +/- PL12	0	ScléroDM / SAS	CTC CYC IgIV AZT	RP 2 ans	
14	53 ans	M	Tabac AOMI	- Myalgies	- Déficit moteur des ceintures - Dysphagie	- Cutanée : mains nécanicien, érythème liliacé paupières, signe Gottron, alopecie, vascularite paupière, prurigo - Rhumatologique : arthralgie - Pulmonaire : PID - Digestive : iléite, rectorragies - Polyadénopathie	- CPK = 2474 UI/L - IRM : œdème - Biopsie : DM	AAN 1/320 moucheté	PL7 SAE1/2 +/- EJ	0	DM / SAS	CTC AZT MMF IgIV RTX	RP 2 ans
15	53 ans	F	Hashimoto Pélaide Tabac	- Myalgies	- Déficit moteur des ceintures - Dysphagie	- Rhumatologique : arthralgies - Vasculaire : Aortite - Syndrome sec	- CPK : normales - EMG : normal - IRM : normale - Biopsie : normale	NXP2 SAE1/2 HMGCR	0	Absence de myopathie	0	Stable 11 ans	
16	53 ans	F	Tabac	- Myalgies	- Déficit moteur des ceintures - Dysphagie	- Cutanée : érythème liliacé paupières, papules Gottron, signe de Gottron - Rhumatologique : arthralgies - Polyadénopathie	- CPK : normales - IRM : œdème, prise de contraste, fascite - Biopsie : DM	AAN 1/1280 moucheté	SAE1/2 MDA5	Carcinome ovarien métastatique	CTC IgIV RTX	RP 2 ans	
17	55 ans	F	0	- Myalgies - Amyotrophie	- Cutanée : atypique - Rhumatologique : arthralgies	- CPK = 629 UI/L - IRM : œdème, prise de contraste - Biopsie : normale	0	TF16 NXP2 SAE1/2 HMGCR	Carcinome mammaire	DM	CTC IgIV	Défavorable Déès 2 ans	
18	57 ans	F	Obésité HTA SAOS Dépression SJSR	- Myalgies	- Digestive	- CPK : normales - EMG : normal - IRM : normale - Biopsie : normale	AAN 1/320 moucheté	NXP2 +/- SAE1/2	0	Absence de myopathie (fibromyalgie)	0	Stable 11 ans	
19	57 ans	M	0	0	- Troubles sensitifs	- EMG : normal	EJ MDA5	Carcinome basocellulaire (neuropathie)	DM	IgIV EP RTX	Aggravation 5 ans		

N°	Age au Début	Sexe	Antécédents, comorbidités	Signes musculaires	Signes extra-musculaires	Explorations musculaires	AAN AAM	ASMP positif +/- douteux	Cancer	Diagnostic retenu	Traitemen IS	Evolution Durée suivi
20	58 ans	F	HTA Diabète type II	0	- Troubles sensitifs	- CPK : normales - EMG : normal	AAN 1/160 nucéolaire	NXP2 SAE1/2 SRP	0	Absence de myopathie (Neuropathie)	0	Stable 3 ans
21	59 ans	F	Gougerot Sjögren Neutropénie chronique Athérome carotidien	0		- CPK = 277 UI/L	0	NXP2 SAE1/2	Adénocarcinome ovarien	Absence de myopathie	0	Stable 14 ans
22	60a	M	?	?	?	?	?	EJ	?	?	?	?
23	62 ans	F	Tabac	- Déficit moteur sévère proximo-distal asymétrique - Dysphagie - Amyotrophie	- Cutanée : morphée, livédo	- CPK = 1557 UI/L - EMG : normal - IRM : involution graisseuse - Biopsie : MIS	AAN 1/1280 nuclear dots	TIF1g NXP2	0	Myosite à inclusion	0	2 ans
24	65 ans	F	HTA Dyslipidémie Obésité	0	- Cutanée : papules Gottron - Rhumatologique : arthralgies, mono-arthrite	- CPK = 630 UI/L - EMG : normal	AAN 1/320 moucheté	+/- EJ +/- NXP2	0	Absence de myopathie (Athrose)	0	1 ans
25	65 ans	F	Gougerot-Sjögren	- Déficit moteur sévère asymétrique avec atteinte faciale - Myalgie - Amyotrophie	- Cutanée : érythème paupières - Rhumatologique : arthralgies - Syndrome œdémateux	- CPK : normales - EMG : normal	AAN 1/1280 moucheté	TIF1g NXP2	Lésions suspectes de métastases diffuses	Absence de myopathie (SLA)	0	Défavorable Décès (ACR hypoxique) <1 an
26	66 ans	F	Hashimoto	0	- Cutanée : typique de DM avec ulcération mains, signe de la manucure, rash héliotrope + oreilles - Rhumatologique : polyarthrite - Pulmonaire : PID - Syndrome Raynaud	- CPK : normales	AAN 1/160 moucheté	DOT Euro-immun : TIF1g, MDAS	Papillome mammaire	DMCA	CTC Tacrolimus	RP 1 an
27	66 ans	F	HTA AVC ischémique Coronopathie Tabac	0	- Cutanée : poïkodermie décolléte, signe manucure, alopecie, papules Gottron, signe de Gottron, mains mécaniciens, hémorragies sous-sanguineuses - Rhumatologique : arthralgies - Pulmonaire : PID	- CPK : normales	AAN 1/640 moucheté	TIF1g MDAS	myéloidysplasique avec excès de blastes	DMCA	CTC Basilixi	Défavorable Décès (SDRA) <1 an
28	69 ans	F	Lupus Gougerot-Sjögren SAPL	Myocardite	- Cutané : lésions muqueuses, lésion vésiculo-pustuleuse ou annulation des zones photoexposées - Rhumatologique : polyarthrite - Pulmonaire : diminution TLCO - Digestive : perforation digestive - Syndrome Raynaud	- CPK : normales	AAN 1/1280 moucheté	OJ TIF1g	0	Absence de myopathie (pousseée lupique)	0	RP 1 an

N°	Age au Début	Sexe	Antécédents, comorbidités	Signes musculaires	Signes extra-musculaires	Explorations musculaires	AAN AAM	ASM positif +/- douteux	Cancer	Diagnostic retenu	Traitemen IS	Evolution Durée suivi
29	71 ans	F	HTA	- Déficit moteur sévère des ceintures + respiratoire - Myalgies - Amyotrophie	- Cutanée : érythème liliacé des paupières, rash héliotrope, signe du V, signe de Gottron - Rhumatologique : arthralgies - Syndrome sec	- CPK : normales - Biopsie musculaire : ?	AAN 1/160 moucheté	TF1g +/SAE1/2	Adénocarcinome colique	DM	CTC AZT	RP stable 6 ans
30	72 ans	H	?	?	?	?	?	PL7 SAE1/2	?	?	?	?
31	73 ans	F	Atopie Tabac	- Déficit moteur des ceintures - Myalgies - Dysphagies	- Rhumatologique : arthralgies - Syndrome Raynaud	- CPK : normales	AAN 1/640 moucheté	SAE1/2 SRP	0	Absence de myopathie (arthrose)	0	Stable 4 ans
32	82 ans	F	HTA Diabète type II	0	- Pulmonaire : PID	- CPK : normales	AAN 1/160 moucheté	EJ TF1g NXP2 SAE1/2	Carcinome mammaire	Absence de myopathie (infection pulmonaire)	0	RP < 1 an
33	86 ans	F	AVC ischémique AC/FA	- Déficit moteur sévère des ceintures avec atteinte axiale - Amyotrophie	- Cutané : signe de Gottron	- CPK : normales	0	NXP2 SAE1/2	0	Absence de myopathie	0	< 1 an

? : données non récupérées ; 0 = absence ; SJR : syndrome des jambes sans repos ; ACA : anticorps anti-centromères ; PM : polymyosite ; DM : dermatomyosite cliniquement amyopathique ; SAS : syndrome des antisynthétases ; SLA : sclérose latérale amyotrophique ; IS : traitements immunosuppresseur introduits ; Ctc : corticoïdes ; AZT : azathioprine ; MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CYC : cyclophosphamide ; CSA : ciclosporine ; RTX : rituximab ; IgIV : immunoglobulines intra-veineux ; EP : échanges plasmatiques ; Basilix : basiliximab ; RP : réponse complète ; RC : réponse partielle ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; ACR : arrêt cardio-respiratoire

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

**Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.** Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



# Résumé

---

**Introduction :** La description des auto-anticorps spécifiques des myopathies inflammatoires idiopathiques (ASM) est une avancée majeure pour la compréhension, le diagnostic, la classification et la prise en charge des patients atteints de ces maladies rares mais potentiellement graves. L'utilisation en routine clinique de nouvelles méthodes de détection multiples des ASM aisément disponible comme l'immunoblot a fait émerger des profils sérologiques atypiques. Nous avons souhaité analyser de manière exhaustive l'utilisation de l'immunoblot au CHU de Marseille afin d'identifier et de décrire les patients ayant présenté une multipositivité de différents ASM classiquement considérés comme hétéro-exclusifs.

**Matériel et méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective sur l'ensemble des prélèvements adressés au laboratoire d'immunologie du CHU De Marseille pour réalisation d'un immunoblot entre le 01/01/2015 et le 19/04/2019. Les dossiers des patients avec une multipositivité des ASM ont été analysés.

**Résultats :** Le sérum de 3142 patients d'une moyenne d'âge de 53,7 ans a été analysé par immunoblot. 243 patients (7,7%) étaient retrouvés positifs pour au moins 1 ASM. La séroprévalence des ASM variait selon le service de provenance et l'ASM considéré ( $p<0,0001$ ). 533 immunoblots supplémentaires ont été réalisés après les résultats d'un premier immunoblot. Dans 461 cas (86,5%) le résultat demeurait inchangé. Parmi les 243 patients positifs, 33 patients (12,6%) présentaient 2 ou plus ASM positifs. Pour 14 d'entre eux (45%), il n'était pas retenu le diagnostic de myopathie inflammatoire. Le tableau clinico-biologique de ces patients permettant de se prémunir d'un surdiagnostic lié à une fausse positivité de l'immunoblot. 17 patients multipositifs présentaient un tableau classique de dermatomyosite ou de syndrome des anti-synthétase.

**Conclusion :** La prescription raisonnée et la collaboration entre le biologiste et le clinicien semblent primordiales pour se prévenir du taux important de fausse positivité lors d'une multipositivité des ASM à l'immunoblot. Des efforts d'optimisation et de standardisation des nouvelles techniques de mesures des ASM en collaboration avec les fabricants sont nécessaires pour améliorer la rentabilité de cet examen.

**Mots-clefs :** Myosite, Anticorps spécifique des myosites, Immunoblot, Multipositivité.