

Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications

Dalia Dimitri

Centre de référence des maladies neuromusculaires "Garches-Necker-Mondor-Hendaye"; AP-HP, Consultation des pathologies neuromusculaires, Service d'histologie, INSERM U841; CHU Henri Mondor, F-94010 Créteil, France

Correspondance :

Dalia Dimitri, Centre de référence des maladies neuromusculaires "Garches-Necker-Mondor-Hendaye"; AP-HP, Consultation des pathologies neuromusculaires, Service d'histologie, INSERM U841; CHU Henri Mondor, 51 boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny, F-94010 Créteil, France.
dalia.dimitri@hmn.aphp.fr

Disponible sur internet le :
17 mars 2009

■ Key points

Inflammatory myopathies: diagnosis and classifications

There are five major types of idiopathic inflammatory myopathies: dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), inclusion body myositis (IBM), autoimmune necrotizing myopathy (AINM) and inflammatory myopathies associated with connective tissue diseases (overlap myositis). DM, PM and AINM are characterized by subacute, proximal and symmetrical weakness and respond to corticoids and immunosuppressants. Cutaneous involvement is specific for DM. IBM manifests by late onset, selective muscle weakness with early distal involvement and is unresponsive to immunosuppressants. PM is the rarest of these conditions.

Histological features characterize each entity: perivascular inflammation, microangiopathy with reduced capillary density, ischemia, and perifascicular atrophy for DM; endomysial inflammation with invasion of non-necrotic fibers and diffuse expression of major histocompatibility complex class I antigens for PM; rimmed vacuoles in IBM coexisting with immunological features similar to PM; and necrosis is the prominent feature of AINM, without inflammation but associated with microangiopathy.

The risk of malignant disease is increased in DM and AINM.

■ Points essentiels

Les myopathies inflammatoires comportent cinq entités : la dermatomyosite (DM), la polymyosite (PM), la myosite à inclusions (MI), la myopathie nécrosante auto-immune (MNAI) et les syndromes de chevauchement ou myosites de connectivites. Le déficit dans les PM, DM et MNAI est subaigu, proximal, et symétrique. La DM se distingue par une atteinte cutanée caractéristique ; la MI se caractérise par un début après 50 ans, une atteinte proximale et distale asymétrique, amyotrophiante et sélective. La PM, est l'entité la plus rare. Les PM, DM et MNAI répondent aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs à la différence de la MI.

Des lésions histologiques distinctes caractérisent chaque entité : inflammation périvasculaire, micro-angiopathie avec perte en capillaires, lésions ischémiques du muscle, et atrophie périfasciculaire pour la DM ; inflammation endomysiale avec invasion de fibres non nécrotiques, et positivité diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I pour la PM ; la MI comporte des lésions inflammatoires multifocales comparables à celles de la PM associées à des vacuoles bordées ; la MNAI est caractérisée par la présence de fibres en voie de nécrose/régénération, une inflammation absente ou minime, et par une micro-angiopathie.

La DM et la MNAI peuvent être paranéoplasiques.

Le syndrome des antisynthétases est associé à un tableau clinico-histologique particulier par la fréquence de la pneumopathie

Myopathy associated with antisynthetase antibodies is characterized by frequent interstitial lung disease, perifascicular atrophy and prominent perimysial pathology.

Myopathy associated with anti-SRP antibody is a necrotizing myopathy with rapid progression and partial resistance to corticoids. Inflammatory myopathies associated with connective tissue disease (CTD) are heterogeneous, involving all four major types (PM, DM, AINM, and IBM) and including additional pathological features. This category of myopathies has not yet been adequately characterized, because classification is usually replaced by the term "overlap myositis".

Les myopathies inflammatoires sont classiquement divisées en trois entités principales : la dermatomyosite, la polymyosite et la myosite à inclusions (*tableaux I, II et III*) [1,2]. La myopathie nécrosante auto-immune et les myosites de connectivites apparaissent dans les classifications récentes (*tableaux IV, V*) [3,4]. Cette décennie, les progrès de l'immunologie ont permis l'identification d'un nombre croissant d'anticorps spécifiques des myosites, et l'affinement de l'histologie. Il en résulte une complexité croissante des classifications. La polémique concernant le diagnostic de la polymyosite, la problématique de la classification des myopathies inflammatoires aux cours des connectivites, et la place nosologique des syndromes clinico-histologiques associés aux anticorps anti-synthétases et anti-SRP sont discutées. La place centrale de l'histologie comme outil de diagnostic et de classifications est détaillée.

Myopathies inflammatoires : caractéristiques communes

L'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 par million d'habitants. En terme de fréquence tout âge confondu, la dermatomyosite est la plus fréquente et la polymyosite la plus

interstitielle, la présence d'une atrophie perifasciculaire et de lésions périnmysiales.

Les anticorps anti-SRP sont associés à une MNAI rapidement évolutive et corticorésistante.

Les PM, DM, MNAI et MI peuvent s'associer aux connectivites qui présentent des lésions histologiques additionnelles. La caractérisation du spectre des myopathies inflammatoires dans les connectivites est insuffisante car les classifications sont rarement appliquées au profit de l'étiquette « myosites de connectivite ».

rare. La myosite à inclusions est la plus fréquente après l'âge de 50 ans. Chez l'enfant, la dermatomyosite est la myopathie inflammatoire la plus fréquente (avec un pic entre 5 et 14 ans) et la polymyosite est exceptionnelle (*tableau I*). Sauf dans la myosite à inclusions, il y a une prédominance féminine [5-7].

Manifestations cliniques

La faiblesse musculaire est subaiguë à chronique. La dermatomyosite et la myopathie nécrosante auto-immune peuvent être aiguës, la polymyosite est en général subaiguë et la myosite à inclusions très lentement progressive. Sauf dans la myosite à inclusions, le déficit est proximal, bilatéral, et symétrique. Il touche en premier et de façon prédominante la ceinture pelvienne par rapport à la ceinture scapulaire. La musculature axiale peut être atteinte. La sévérité est variable. L'atteinte distale est rare et discrète survenant dans les formes très évoluées, sauf dans la myosite à inclusions où l'atteinte est à la fois proximale et distale. Les myalgies sont rares et toujours au second plan par rapport au déficit. L'atrophie est rare sauf dans la myosite à inclusions. Les troubles de déglutition sont fréquents dans la myosite à inclusions, et surviennent dans les formes sévères ou évoluées dans les autres myopathies inflammatoires. Les troubles respiratoires sont divers : atteinte des muscles respiratoires et pneumopathies de déglutition dans les formes sévères ; pneumopathies interstitielles, plus fréquentes dans le syndrome des antisynthétases et exceptionnelles dans la myosite à inclusions [8]. L'atteinte cardiaque est rare et souvent asymptomatique (5 à 20 %), mais peut survenir à tous les stades : troubles du rythme et de la conduction, dysfonction myocardique et péricardite. La comorbidité cardiovasculaire n'est pas négligeable et peut être décompensée par la corticothérapie.

Association aux cancers

L'association entre cancers et myopathies inflammatoires a été étudiée dans deux larges cohortes (*tableau VI*) [9,10]. Le risque est plus élevé dans la dermatomyosite, dans les 5 années suivant le diagnostic (avec un pic dans la première année), et

Glossaire

CPK	créatine-phosphokinase
DM	dermatomyosite
EMG	électromyogramme
HTLV1	human T cell leukemia/lymphoma virus type 1
IRM	imagerie par résonance magnétique
MI	myosite à inclusions
MNAI	myopathie nécrosante auto-immune
PM	polymyosite
SRP	signal recognition particle
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

TABLEAU I
Principales caractéristiques des myopathies inflammatoires

	Dermatomyosite	Polymyosite	Myosite à inclusions	Myopathie nécrosante auto-immune
Âge de début	Enfant et adulte	Adulte	> 50 ans	Adulte
Déficit musculaire	Proximal	Proximal	Proximal et distal, sélectif	Proximal
Atteinte cutanée	Oui	Non	Non	Non
Association aux cancers	Oui	Faible	Non	Oui
Association aux connectivites	Oui	Oui	Oui	Oui
Anticorps spécifiques des myosites	Oui	Oui	Rares	Anti-SRP
Réponse aux immunosuppresseurs	Oui	Oui	Non	Oui
Évolution	Chronique > monophasique	Chronique > monophasique	Chronique	Chronique > monophasique
Inflammation	Oui	Oui	Oui	Non
- Type	LT CD4+, LB, macrophages, CD	LT CD8+, macrophages, CD	LT CD8+, macrophages, CD	-
- Siège	Pérимysial, périvasculaire	Endomysial	Endomysial	-
- Invasion de fibres non nécrotiques	Non	Oui	Oui	-
Micro-angiopathie (déplétion et altération capillaires, dépôts capillaires de C5b9)	Oui	Non	Non	Oui
Anomalies de la fibre musculaire				
- Nécrose/régénération	Oui	Oui	Oui	Oui, marquée
- Expression du CMH-I	Oui, renforcement périfasciculaire	Oui, diffuse	Oui, diffuse	Variable
- Atrophie	Périfasciculaire	Non périfasciculaire	Non périfasciculaire	Non périfasciculaire
- Vacuoles bordées, dépôts amyloïdes	Non	Non	Oui	Non

(LT : lymphocytes T ; LB : lymphocytes B ; CD : cellules dendritiques ; CMH-I : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I).

au-dessus de l'âge de 40 ans. Le cancer des ovaires est à chercher plus particulièrement. Dans les populations asiatiques, les cancers du nasopharynx sont fréquents. Ces deux études illustrent l'importance d'une définition stricte de chaque entité. En effet, ces résultats peuvent être mis en doute concernant la polymyosite, où le nombre de patients paraît étonnamment élevé ; la myopathie nécrosante auto-immune, entité classiquement décrite comme paranéoplasique n'apparaît pas [11].

Aspects évolutifs et pronostic

Après l'introduction de la corticothérapie, le taux de mortalité est passé de près de 50 %, à 15–20 % [4, 12]. Les causes de mortalité sont les cancers, les pneumopathies interstitielles, les complications septiques des immunosuppresseurs, et les complications cardiovasculaires ; des définitions des aspects évolutifs et de la réponse aux traitements (en dehors de la myosite à inclusions) ont été proposées par un panel d'experts [3].

Valeur diagnostique des examens paracliniques

Voir l'encadré 1.

Histologie musculaire

L'histologie permet le diagnostic positif et l'exclusion de certains diagnostics différentiels. L'étude des lésions des fibres musculaires, les caractéristiques de l'infiltrat inflammatoire, les anomalies du secteur vasculaire, et du secteur interstitiel permettent de caractériser et de différencier les myopathies inflammatoires.

- Le processus de nécrose/régénération est quasi constant dans les myopathies inflammatoires. Il est d'intensité variable, parfois focal. Les fibres nécrotiques sont souvent phagocytées par les macrophages accompagnés de quelques lymphocytes T. La nécrose/régénération est présente dans les dystrophies musculaires et certaines myopathies toxiques.

TABLEAU II

Critères de Bohan et Peter (1975) [1]

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atteinte symétrique et progressive (semaines ou mois) des muscles des ceintures et des fléchisseurs du cou, sans ou avec une atteinte des muscles respiratoires ou de la déglutition 2. Biopsie musculaire : nécrose, régénération, phagocytose, infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées souvent périvasculaires, atrophie périfasciculaire 3. Elévation des CPK 4. EMG : potentiels brefs, de faible amplitude, polyphasiques + fibrillation + ondes positives + activité d'insertion augmentée + salves répétitives complexes 5. Érythrodème péri-orbitaire avec lésions lilacées des paupières, signe de Gottron ; le type et la distribution du rash sont pathognomoniques de la dermatomyosite
Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atteinte du système nerveux périphérique ou central ; 2. Myosites granulomateuses ; 3. Infections musculaires actives ; 4. Myopathies toxiques ; 5. Rhabdomyolyse de cause connue ; 6. Myopathies métaboliques incluant le McArdle ; 7. Endocrinopathies ; 8. Dystrophies musculaires ; 9. myasthénie, traitement par pénicillamine
Classification diagnostique	<p>Polymyosite définie: 4 critères sauf rash, polymyosite probable: 3 critères sauf rash, polymyosite possible : 2 critères sauf rash</p> <p>Dermatomyosite définie: 3 ou 4 critères + rash, dermatomyosite probable: 2 critères + rash, dermatomyosite possible : 1 critère + rash</p> <p>Polymyosite/dermatomyosite idiopathique, polymyosite/dermatomyosite associée à un cancer, polymyosite/dermatomyosite associée à une connectivite (patient remplissant les critères à la fois d'une polymyosite ou d'une dermatomyosite et d'une connectivite), dermatomyosite (ou polymyosite) juvénile associée à une vascularite</p>

(CPK : créatine-phosphokinases ; EMG : électromyogramme).

TABLEAU III

Critères diagnostiques de la myosite à inclusions (1995) [2,24]

I Critères d'inclusion	<p>A. Critères cliniques</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Durée de la maladie > 6 mois 2. Âge de début > 30 ans 3. Distribution du déficit : atteinte proximale et distale des 4 membres <i>et</i> au moins 1 des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> a) Faiblesse des fléchisseurs des doigts b) Faiblesse des fléchisseurs > extenseurs des poignets c) Faiblesse du quadriceps (MRC = ou < 4) <p>B. Critères paracliniques</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CPK < 12 N 2. Biopsie musculaire <ol style="list-style-type: none"> a) Myopathie inflammatoire : invasion de fibres musculaires non nécrotiques par des cellules mononucléées b) Fibres musculaires avec des vacuoles bordées c) Dépôts amyloïdes intracellulaires (par méthode fluorescente) ou tubulifilaments de 15-18 nm en microscopie électronique 3. EMG typique de myopathie inflammatoire (toutefois, les potentiels de longue durée n'excluent pas le diagnostic) <p>C. Histoire familiale</p> <p>La myosite à inclusions est rarement familiale. À distinguer des myopathies à inclusions où il n'y a pas d'inflammation</p>
II Maladies associées	La myosite à inclusions peut être associée à des maladies auto-immunes
III Classification diagnostique	<p>Myosite à inclusions définie: si tous les critères histologiques sont remplis (a, b et c), aucun autre critère n'est requis</p> <p>Myosite à inclusions probable : inflammation avec invasion et vacuoles bordées (critères a et b) + critères cliniques (A 1, 2, 3) + paracliniques (B 1, 3)</p> <p>Myosite à inclusions possible: inflammation et invasion (critère a)+ critères cliniques (A 1, 2, 3) + paracliniques (B 1, 3)</p>

(CPK : créatine-phosphokinases ; EMG : électromyogramme).

TABLEAU IV

Critères diagnostiques de l'ENMC (2004) [3]

I. Critères cliniques	Critères d'inclusion	<p>a) Âge de début \geq 18 ans, possible dans l'enfance pour la dermatomyosite et la myosite non spécifique</p> <p>b) Début subaigu ou insidieux</p> <p>c) Distribution du déficit</p> <ul style="list-style-type: none"> - symétrique - proximal > distal - flexion > extension du cou <p>d) Rash typique de dermatomyosite :</p> <ul style="list-style-type: none"> - érythrodème péri-orbitaire - papules ou macules de Gottron aux articulations MCP et IP ou en regard des proéminences osseuses - érythème de la face antérieure du tronc (signe du décolleté) ou du dos (signe du châle)
	Critères d'exclusion	<p>a) Caractéristiques cliniques de myosite à inclusions (critères de Griggs <i>et al.</i>, 1995)</p> <p>b) Faiblesse oculaire, dysarthrie isolée, faiblesse extension > flexion du cou</p> <p>c) Myopathie toxique, endocrinopathie active, amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire, neuropathie motrice proximale</p>
II. Elévation des CPK		
III. Autres critères paracliniques	Critères d'inclusion	<p>a) EMG</p> <p>I. Activité d'insertion ou spontanée augmentée sous la forme de potentiels de fibrillation, de potentiels lents ou de salves répétitives complexes</p> <p>II. Potentiels brefs, de faible amplitude, polyphasiques</p> <p>b) IRM : hypersignal en STIR diffus ou localisé (œdème) dans le muscle</p> <p>c) Anticorps spécifiques des myosites : anti-JO1, anti-SRP, autres</p>
	Critères d'exclusion	<p>EMG :</p> <p>I. Décharges myotoniques évocatrices de myotonie proximale, de dystrophie ou de channelopathie</p> <p>II. Potentiels de longue durée, de grande amplitude</p> <p>II. Décréments</p>
IV. Critères histologiques	Biopsie musculaire : critères d'inclusion et d'exclusion	<p>a) Infiltrat (lymphocytes T) endomysial entourant et envahissant des fibres musculaires non nécrotiques.</p> <p>b) Lymphocytes T CD8+ entourant, sans envahir des fibres musculaires non nécrotiques, ou expression diffuse de complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.</p> <p>c) Atrophie périfasciculaire.</p> <p>d) Dépôts du complexe d'attaque membranaire (C5b9) dans les capillaires, ou réduction de la densité capillaire, ou inclusions tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales en microscopie électronique. ou expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I par les fibres périfasciculaires.</p> <p>e) Infiltrat inflammatoire périvasculaire, pérимysial.</p> <p>f) Infiltrat T CD8+ endomysial épars n'entourant ni n'envahissant clairement les fibres musculaires</p> <p>g) Nombreuses fibres nécrotiques comme principale anomalie. Les cellules inflammatoires sont rares, périvasculaires; pas d'infiltrat pérимysial. Dépôts de C5b9 dans les capillaires ou capillaires « en tuyau de pipe », mais les inclusions tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales sont rares ou absentes.</p> <p>h) Vacuoles bordées, fibres rouges déchiquetées, fibres COX négatives évocatrices de myosite à inclusions.</p> <p>i) Dépôts de C5b9 sarcolemmiques sur les fibres non nécrotiques ou autres anomalies en immunohistochimie évocatrices de dystrophie musculaire.</p>
	Polymyosite	<p>Polymyosite définie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Elévation des CPK 3. BM : inclut critère a, exclut c, d, h, i <p>Polymyosite probable</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Elévation des CPK 3. Critères paracliniques (1 sur 3) 4. BM : inclut critère b, exclut c, d, h, i

TABLEAU IV (Suite)

Dermatomyosite	<p>Dermatomyosite définie</p> <p>Dermatomyosite probable</p> <p>Dermatomyosite amyopathique</p> <p>Possible dermatomyosite sine dermatitis</p>	<p>1. Tous les critères cliniques</p> <p>2. BM: inclut critère c</p> <p>1. Tous les critères cliniques</p> <p>2. BM: inclut critères d ou e, ou élévation des CPK, ou autres critères paracliniques (1 sur 3)</p> <p>1. Rash typique de dermatomyosite</p> <p>2. Biopsie cutanée: réduction de la densité capillaire + dépôts de C5b9 dans les petits vaisseaux le long de la jonction dermo-épidermique + dépôts de C5b9 kératinocytaires</p> <p>3. Pas de faiblesse musculaire</p> <p>4. CPK normales</p> <p>5. EMG normal</p> <p>6. BM, si effectuée, ne remplit pas les critères de dermatomyosite</p> <p>1. Tous les critères cliniques sauf le rash</p> <p>2. Élévation des CPK</p> <p>3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)</p> <p>4. BM : inclut critère c ou d</p>
Myosite non spécifique	<p>1. Tous les critères cliniques sauf le rash</p> <p>2. Élévation des CPK</p> <p>3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)</p> <p>4. BM: inclut critères e et f, exclut tous les autres</p>	
Myopathie nécrosante auto-immune	<p>1. Tous les critères cliniques sauf le rash</p> <p>2. Élévation des CPK</p> <p>3. Autres critères paracliniques (1 sur 3)</p> <p>4. BM : inclut critère g, exclut tous les autres</p>	
Myosite	<p>Isolée</p> <p>Associée à une connectivité</p> <p>Associée à un cancer</p>	

(BM : biopsie musculaire ; CPK : créatine-phosphokinases ; EMG : électromyogramme).

- L'inflammation est un critère indispensable au diagnostic des myopathies inflammatoires (en dehors de la myopathie nécrosante auto-immune). Sa composition et sa localisation (périmysiale et périvasculaire ou endomysiale) différencient les types de myopathies inflammatoires. Son caractère focal explique qu'elle peut être « manquée » par la biopsie. Elle est absente dans la myopathie nécrosante auto-immune, et peut être présente dans certaines dystrophies [13].
- L'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I est normalement absente sauf sur les fibres en régénération. Sa positivité a une sensibilité de 80–90 % et une spécificité de 90–95 % pour le diagnostic des dermatomyosite, polymyosite et myosite à inclusions [14,15]. La sensibilité reste bonne si l'immunosuppression est inférieure à 4 semaines, mais la positivité peut persister au-delà. L'expression est en général diffuse, même en l'absence d'inflammation. Elle est variable dans la myopathie nécrosante auto-immune et absente dans les myopathies génétiques.
- La fibrose endomysiale ou périmysiale est possible dans les formes chroniques et dans la sclérodémie.

Dermatomyosite

Forme typique

Les lésions prédominent sur les zones exposées avec une photosensibilité dans 20 % des cas. Deux lésions sont spécifiques, l'érythème lilacé des paupières et les papules de Gottron [3,5,7]. Au visage, l'érythème lilacé des paupières, œdémateux ou non, est typique. Un érythème en V du décolleté et du haut du dos peut s'y associer.

Les papules ou macules de Gottron, réalisent un aspect infiltré de bandes transversales érythémato-violacées sur la face dorsale des mains, en regard des articulations métacarphalangiennes et interphalangiennes ; elles sont parfois présentes sur la face d'extension des articulations.

Le signe de la manucure est un érythème péri-unguéal souvent douloureux à la pression.

L'atteinte cutanée est simultanée à l'atteinte musculaire dans 60 % des cas, elle la précède de plusieurs semaines à mois dans 30 %, et la suit (en général rapidement) dans 10 %.

Dans sa forme typique, la dermatomyosite est facile à diagnostiquer. Le seul diagnostic différentiel est le lupus, qui peut

TABLEAU V

Classification clinico-sérologique de Troyanov *et al.*, (2005) [4]

Polymyosite	Polymyosite pure selon Bohan et Peter
Dermatomyosite	Dermatomyosite pure selon Bohan et Peter
Myosite de chevauchement	Myosite avec au moins : <ul style="list-style-type: none"> • Une caractéristique clinique de chevauchement* et/ou • Un anticorps de chevauchement**
Myosite associée aux cancers	<ul style="list-style-type: none"> • Avec une caractéristique clinique paranéoplasique***et • Sans anticorps de chevauchement ni anti-Mi-2
*Caractéristiques cliniques de chevauchement	<ul style="list-style-type: none"> • Polyarthrite • Syndrome de Raynaud • Sclérodactylie • Sclérodémie proximale aux articulations métacarpophalangiennes • Calcinose des doigts typique de sclérodémie • Hypomobilité du bas œsophage • DLCO <70 % de la normale • Pneumopathie interstitielle à la radiographie ou au scanner thoraciques • Lupus discoïde, anticorps anti-DNA natif avec une hypocomplémentémie, ≥ 4 des 11 critères de lupus de l'ACR • Syndrome des antiphospholipides
**Anticorps de chevauchement	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorps antisynthétases : JO-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS • Anticorps associés à la sclérodémie : <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps spécifiques : centromères, topo I, RNA-polymérase I ou III, Th - Anticorps associés aux syndromes de chevauchement avec la sclérodémie : U1RNP, U2RNP, U3RNP, U5RNP, Pm-Scl, Ku • Autres : SRP, nucléoporphines
***Caractéristiques cliniques paranéoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer dans les 3 ans du diagnostic de la myosite et, • Absence de caractéristique clinique de chevauchement et, • Si le cancer est guéri, la myosite est guérie aussi

(DLCO : capacité de diffusion de l'oxyde de carbone).

TABLEAU VI

Myopathies inflammatoires et cancers

	Critères utilisés : cliniques et histologiques [9]		Critères utilisés : cliniques [10]	
	N cancer (%)	Ratio d'incidence (IC, 95 %)	N cancer (%)	Ratio d'incidence (IC, 95 %)
Polymyosite	58/321 (18)	2,0 (1,4-2,7)	137/914 (15)	- Homme : 1,2 (0,9-1,6) ; femme : 1,4 (1,0-1,8) - LNH : 3,7 (1,7-8,2) - Poumons : 2,8 (1,8- 4,4) - Vessie : 2,4 (1,3- 4,7)
Dermatomyosite	36/85 (42)	6,2 (3,90-10,0)	198/618 (32)	3 (2,5-3,6) - Ovaires : 10,5 (6,1-18,1) - Poumons : 5,9 (3,7-9,2) - Pancréas : 3,8 (1,6-9,0) - Estomac : 3,5 (1,7-7,3) - Colorectaux : 2,5 (1,4- 4,4) - LNH : 3,6 (1,2-11,1)
Myosite à inclusions	12/52 (23)	2.4 (1,2-4,9)	-	-
Total	116/537 (22)	2,6 (2,1-3,3)	335/1532 (22)	

(LNH : lymphome non hodgkinien).

ENCADRÉ 1

Examens paracliniques dans le diagnostic des myopathies inflammatoires**• Enzymes musculaires**

L'élévation des créatine-phosphokinase (CPK) (présente dans 96 % des cas, avant traitement dans la série de Bohan et Peter [12]) traduit la nécrose de la fibre musculaire. Les CPK peuvent être normales ou peu élevées, quand la nécrose est modérée. En général, les CPK sont très élevées dans la myopathie nécrosante auto-immune, peu élevées dans la myosite à inclusions et variables dans la dermatomyosite et la polymyosite.

• Électromyogramme (EMG)

Montre un tracé myopathique et élimine un tracé neurogène. Il y a parfois des aspects neurogènes trompeurs dans la myosite à inclusions.

• Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Détecte l'atrophie, l'involution graisseuse et l'inflammation avec une bonne sensibilité sur les séquences STIR. Il y a de nombreux faux positifs car tout œdème donne des hypersignaux ; sa valeur diagnostique est insuffisamment validée dans les myopathies inflammatoires.

• Biopsie musculaire

- Indispensable pour le diagnostic, avant le traitement.

- Guidée par la clinique : muscle suffisamment atteint mais pas trop car risque de trouver une atrophie ou une involution adipeuse importante ; parfois guidée par l'EMG ou l'IRM.

- Interprétée en fonction de la clinique, dans un laboratoire spécialisé.

- Portant sur muscle, fascia, et pannicule adipeux ; de taille suffisante, avec plusieurs fragments en paraffine, en congélation, pour la microscopie électronique et pour les études en *Western blot*.

- Colorations standard : hémateine éosine, trichrome de Gomori (bonne visualisation de l'inflammation et des vacuoles bordées), cytochrome oxydase (Cox, complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale), NADH, PAS, Noir Soudan, Rouge Congo, phosphatase acide.

- Immunohistochimie : antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), complexe d'attaque membranaire (C5b9), lymphocytes B (CD20), lymphocytes T (CD3, CD4 et CD8), macrophages (CD68), plasmocytes (CD138).

- Immunomarquage pour les protéines membranaires et *Western blot* en cas de suspicion de dystrophie.

- Microscopie électronique rarement nécessaire.

donner une myopathie inflammatoire avec une histologie similaire ; la distribution des lésions cutanées est cependant différente.

Autres formes

- Lésions érythémateuses de l'ensemble du visage et du décolleté sans œdème des paupières ; formes érythrodermiques rares ; formes œdémateuses avec un érythème absent ou discret ; érythème malaire difficile à distinguer d'un lupus ; formes nécrotiques associées aux néoplasies ; lésions poikilodermiques, ou érythématosquameuses. Les lésions cutanées peuvent être très modestes (une simple dilatation veineuse, une légère décoloration des paupières ou un signe de la manucure).
- Dermatomyosite amyopathique : elle est estimée à 20–50 % de la population totale de DM vue dans un centre de référence tertiaire de dermatologie [16]. Une revue de la littérature (301 cas) a montré que la dermatomyosite amyopathique pouvait évoluer plusieurs décennies sans atteinte musculaire clinique ; l'atteinte pulmonaire pouvait survenir avant l'atteinte musculaire avec une mortalité importante, et ce en l'absence d'anticorps anti-JO1 (13 % des cas) ; les cancers étaient présents chez 14 % des cas, sans nécrose cutanée [16].

- La dermatomyosite *sine dermatitis* est très rare, difficile à affirmer car l'atteinte cutanée peut être fruste ou transitoire. L'histologie musculaire permet de poser le diagnostic.
- La dermatomyosite de l'enfant a certaines particularités : myalgies, arthralgies, fièvre et rétractions tendineuses sont plus fréquentes. La vascularite digestive (mélæna dans 10 % des cas) et la calcinose sont des complications classiques. L'association avec les cancers est exceptionnelle.

Associations

La dermatomyosite peut s'associer à toutes les connectivites et aux anticorps spécifiques des myosites [4,5,7,12]. Elle est de loin la myopathie inflammatoire la plus associée aux cancers. Elle est associée avec certains haplotypes HLA, notamment HLA DQA1*0501 dans la forme juvénile [7].

Évolution

La dermatomyosite est corticosensible, monophasique ou plus souvent chronique. Dans sa forme paranéoplasique, le traitement de la tumeur peut très rarement être à lui seul curatif. La corticothérapie est quasiment toujours nécessaire ; la rechute de la dermatomyosite fait suspecter celle du cancer.

Histologie musculaire (figure 1)

À la nécrose/régénération s'associe une triade typique [3,5,7].

- La micro-angiopathie : la déplétion capillaire multifocale est constante et s'associe typiquement à une dilatation des microvaisseaux restants. Des dépôts capillaires de complexe d'attaque membranaire (C5b9) sont typiques mais peu spécifiques. Ils sont essentiellement observés en début de maladie ; une vascularite avec microthrombi est rare, mais possible chez l'enfant. Les inclusions tubuloréticulaires endothéliales sont constantes en microscopie électronique.
- L'atrophie périfasciculaire est typique, quoique de mécanisme indéterminé. Elle s'accompagne d'un renforcement périfasciculaire de l'expression myocytaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Des zones de perte myofibrillaire à l'emporte pièce d'origine probablement ischémique sont typiquement observées. Les micro-infarctus sont plus inconstants.
- L'inflammation périmysiale et périvasculaire est constituée de cellules CD4 +, de lymphocytes B et de macrophages, sans invasion des fibres non nécrotiques. Les cellules CD4 + comportent des lymphocytes T CD4 + et des cellules dendritiques plasmacytoïdes récemment identifiées [17].

Polymyosite

Une polémique à propos du diagnostic voire de l'existence même de la polymyosite a marqué le début des années 2000 [18–22].

Clinique

Elle n'est pas spécifique, partagée par toutes les myopathies inflammatoires et nombre de myopathies génétiques à révélation tardive. La polymyosite était considérée comme la myopathie inflammatoire la plus fréquente dans la classification de Bohan et Peter où les critères histologiques sont imprécis [1]. La description de la myosite à inclusions a remis en cause les diagnostics établis. Une définition basée sur l'histologie a été privilégiée, mais avec des critères qui ne font pas consensus.

Associations

La polymyosite peut s'associer aux infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par le *human T cell leukemia/lymphoma virus type 1* (HTLV1), à toutes les connectivites et aux anticorps spécifiques des myosites [5,7]. L'association aux cancers est faible [9,10]. L'association avec certains allèles HLA, notamment les allèles DRB1*0301 a été décrite [5].

Évolution

La polymyosite est plus souvent chronique que monophasique. Elle est volontiers corticodépendante voire corticorésistante. L'adjonction d'autres immunosuppresseurs induit en général une réponse. En cas de résistance aux immunosuppresseurs, il faut suspecter une myosite à inclusions.

Histologie (figure 2)

L'histologie de la polymyosite n'est pas spécifique. Cependant, une triade est caractéristique [3,5] :

- processus de nécrose/régénération dispersé, d'intensité variable ;
- inflammation endomysiale constituée de lymphocytes T CD8 + et de macrophages entourant les fibres non nécrotiques avec une invasion focale. Les cellules dendritiques myéloïdes ont été récemment identifiées [17,23] ;
- expression myocytaire diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

Le diagnostic différentiel est facile avec la dermatomyosite du fait de l'absence de micro-angiopathie, d'atrophie périfasciculaire et du caractère endomysial de l'inflammation. Le diagnostic est plus délicat avec la myosite à inclusions, la myopathie nécrosante auto-immune et les myopathies inflammatoires associées aux connectivites, d'autant que les critères histologiques sont sources de polémique. Une étude utilisant le critère le plus évocateur (l'invasion des fibres non nécrotiques) comme obligatoire n'a retrouvé que 2 % de polymyosite parmi 165 patients [18,22]. Hengstman *et al.* contestent ce critère comme obligatoire pour le diagnostic de polymyosite [21]. En effet, seulement quatre publications originales ont étudié cette anomalie qui était soit inconstante, soit non quantifiée, soit présente dans d'autres myopathies inflammatoires ; l'invasion des fibres non nécrotiques est bien plus fréquente dans la myosite à inclusions [20]. La source des patients a également une importance capitale dans l'évaluation de la fréquence relative des myopathies inflammatoires. Une étude utilisant des critères moins restrictifs et se basant sur une population plus « neurologique » retrouvait plus de polymyosite (25 %) [20]. Une étude basée sur une population de « médecine interne » et qui n'utilisait pas de critère histologique retrouvait, en revanche, très peu de polymyosite [4]. Le *tableau VII* résume la fréquence des différentes myopathies inflammatoires selon les critères diagnostiques utilisés et la population source.

La polymyosite est rare, et son diagnostic reste un diagnostic d'exclusion. Cependant, les critères de diagnostic positif doivent être redéfinis et validés sur de grandes cohortes. Les critères de l'ENMC, permettent de poser le diagnostic de « polymyosite possible » si les CD8 + entourent mais n'envahissent pas les fibres musculaires [3].

Myosite à inclusions

Clinique

La myosite à inclusions est la myopathie inflammatoire la plus fréquente après l'âge de 50 ans. Le sexe *ratio* homme/femme est de 3/1. Le début est très insidieux. Le déficit débute en général aux membres inférieurs, en proximal. Il s'étend ensuite

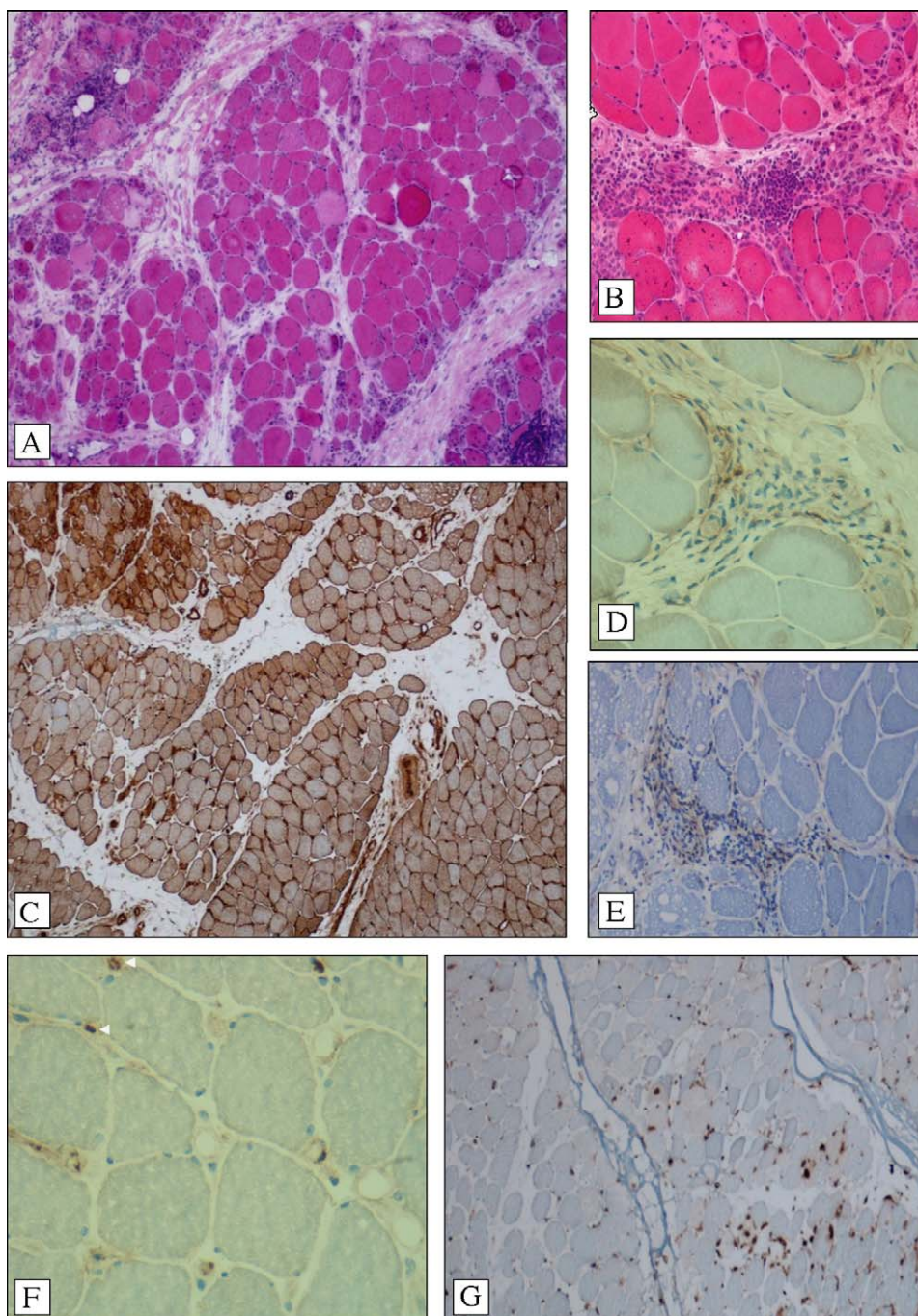


FIGURE 1

Lésions histologiques de la dermatomyosite

Processus de nécrose et de régénération avec atrophie perifasciculaire, et micro-infarctus (Hématéine Éosine, A). Infiltrat inflammatoire pérимыsial, périvasculaire (Hématéine Éosine, B), constitué de lymphocytes B (AC anti-CD20, D), et de lymphocytes T CD4 + (AC anti-CD4, E). Expression myocytaire diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I avec un renforcement périvasculaire (AC anti-CMH-I, C). Dépôts du complexe d'attaque membranaire au niveau des capillaires, béance capillaire (AC anti-C5b9, flèches, F), et zones de déplétion capillaire focales (immunomarquage des capillaires par des AC anti-HLA-DR, G).

aux membres supérieurs. Le patient consulte souvent à un stade évolué pour des chutes ou des difficultés de préhension. Les chutes, parfois inopinées, surviennent en terrain accidenté par atteinte des quadriceps et des jambiers antérieurs. Une atteinte faciale fruste et des fléchisseurs du cou est fréquente.

La dysphagie présente chez 2/3 des patients tout stade confondu, est responsable de pneumopathies d'inhalation. L'atteinte des muscles respiratoires est en général tardive. Plusieurs éléments sémiologiques distinguent l'atteinte musculaire de la myosite à inclusions [24] :

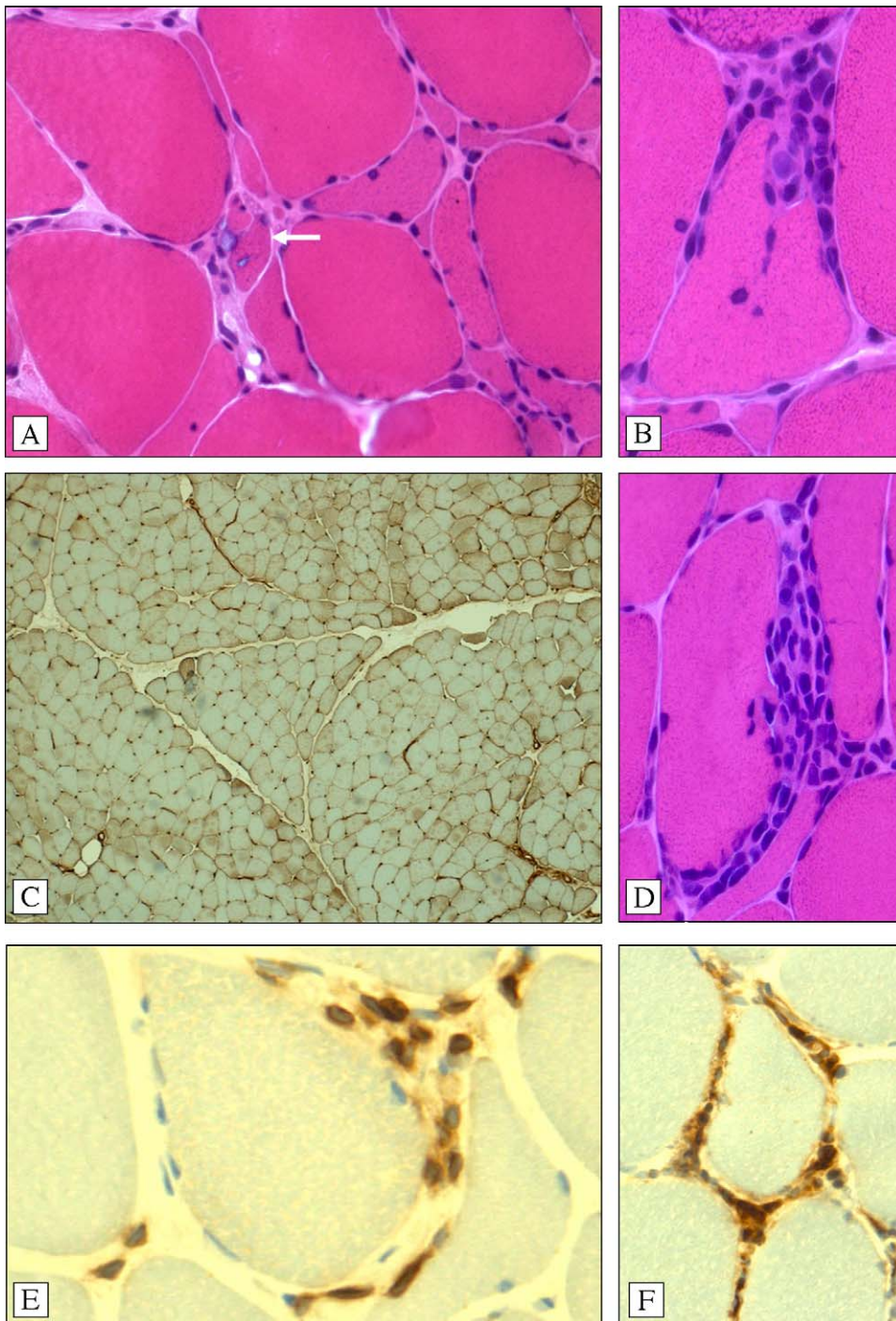


FIGURE 2

Lésions histologiques de la polymyosite et de la myosite à inclusions

Inégalité de taille des fibres avec de nombreuses fibres atrophiées dont une avec vacuoles bordées dans la myosite à inclusions (Hématéine Éosine, flèche, A). Invasion focale de fibres non nécrotiques dans la myosite à inclusions (Hématéine Éosine, B et D). Expression myocytaire diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (AC anti-CMH-I, C). Lymphocytes T CD8 + (AC anti-CD8, E) et macrophages (AC anti-CD68, F), entourant des fibres non nécrotiques sans les envahir dans la polymyosite.

- sélectivité évocatrice : atteinte des psoas, des quadriceps (prédominant sur celle des ischiojambiers) et des fléchisseurs des doigts (prédominant sur celle des extenseurs) ;
- asymétrie de l'atteinte ;

- présence d'une atteinte distale : au moment du diagnostic l'atteinte proximale est présente chez 90 % des patients, et l'atteinte distale chez 50 %, l'atteinte distale est plus importante que l'atteinte proximale chez 35 % des cas [25] ;

TABLEAU VII

Fréquence des différents types de myopathies inflammatoires selon les classifications utilisées et l'origine des patients

Réf	Critères diagnostiques utilisés	Population source	Nb	Polymyosite	Dermatomyosite	Myosite à inclusions	Myopathie nécrosante auto-immune	Myosite non spécifique	Myosite de connectivite
[12]	Bohan et Peter	Médecine	153 [*]	52 (34 %)	45 (29 %)	-	-	-	32 (21 %) ; 24 polymyosites, 8 dermatomyosites
[25]	Bohan et Peter	Neuropathologie Mayo clinic	170	53 (31 %)	31 (18 %)	48 (28 %)	-	14 (8 %)	12 (7 %)
[22]	Van der Meulen <i>et al.</i> ^{**}	Neurologie + rhumatologie	160	4 (2 %) ; I : 4	59 (35 %) ; I : 48 ; C : 4 ; N : 7	-	32 (21 %) ; I : 27 ; C : 3 ; N : 2	65 (40 %) ; I : 25 ; C : 36 ; N : 4	43
[20]	Chahin <i>et al.</i> ^{***}	Neuropathologie	107	27 (25 %) ; I : 23, C : 4	-	Myosite à inclusions : 64 (60 %) ; I : 56, C : 8 Polymyosite/ Myosite à inclusions : 16 (15 %)	-	-	12
[4]	Bohan et Peter (B&P) Troyanov (T)	Médecine	100	B&P: 45 T : 10	B&P: 28 T : 20	-	-	-	B&P : 24 T : 68

(N : néoplasie ; C : connectivite ; I : isolée).

^{*} les 11 % restants sont classés comme « polymyosite/dermatomyosite juvénile ».

^{**} Les critères de Van Meulen : Polymyosite définie (clinique + CPK > 2N + infiltrat endomysial avec invasion de fibres non nécrotiques). Dermatomyosite définie (*rash* ou atrophie périfasciculaire). Myosite non spécifique (infiltrat périmysial/périvasculaire sans infiltrat endomysial, ni atteinte cutanée, ni atrophie périfasciculaire). Myopathie nécrosante auto-immune (clinique + CPK > 2N + nécrose avec inflammation absente ou minime).

^{***} Les critères de Chahin : Polymyosite (clinique + infiltrat endomysial, avec ou sans invasion de fibres non nécrotiques, avec ou sans inflammation périmysiale ou périvasculaire). Myosite à inclusions (clinique évocatrice + vacuoles bordées + dépôts congophiliques + infiltrat endomysial, avec invasion de fibres non nécrotiques). Polymyosite/myosite à inclusions [clinique de myosite à inclusions mais histologie de polymyosite (absence de vacuoles bordées et de dépôts congophiliques)].

- amyotrophie quadricipitale, et en manchette aux membres supérieurs ;
- résistance aux corticoïdes (une réponse aux corticoïdes, souvent transitoire est cependant notée chez une minorité de patients) [26,27].

Il existe d'autres présentations cliniques :

- l'atteinte proximale peut être au premier plan, faisant porter à tort le diagnostic de polymyosite. Une présentation distale et amyotrophiant évoque une sclérose latérale amyotrophique, d'autant plus que les CPK sont modérément élevées ;
- un début vers 30 ans est possible et de rares formes juvéniles (vers 20 ans) ont été décrites [25,28] ;
- formes atypiques rares : atteintes isolées des muscles des avant-bras, formes scapulo-humérales, ou scapulo-péronières, camptocormie ou tête tombante isolées [29] ;
- des formes familiales ont été décrites, avec une atteinte dans la même fratrie, rarement sur deux générations [2,26]. Les diagnostics différentiels sont les myopathies à inclusions héréditaires.

Associations

L'association de la myosite à inclusions avec le HLA-DR3 (DRB1*0301/0302) est présente dans près de 70 % des cas. La myosite à inclusions est associée à une autre maladie auto-immune dans 15 à 30 % des cas. Toutes les connectivites ont été décrites [2,20,25,26,29]. Les anticorps associés aux myosites sont fréquents, les anticorps spécifiques des myosites beaucoup plus rares [27,30]. Des associations avec des gammopathies monoclonales et avec les infections VIH ou HTLV ont été rapportées. Dans le cadre de ces infections, l'âge de début est toujours inférieur à 50 ans [26]. Plus troublante est l'association avec d'autres myopathies inflammatoires : une polymyosite et une dermatomyosite initialement corticosensibles évoluant secondairement vers une myosite à inclusions ont été décrites [31]. La polymyosite avec fibres COX (cytochrome oxydase) négatives, qui a une présentation clinique de myosite à inclusions et une histologie inflammatoire sans vacuoles mais avec des fibres COX négatives (>3 %) pourrait être une forme frontière entre myosite à inclusions et polymyosite [32].

Histoire naturelle

La résistance aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs est la règle. L'évolution de la myosite à inclusions est lente mais inexorable, avec des périodes de stabilité spontanée [33]. Le recours au fauteuil roulant est rare et tardif [25]. Une étude a montré l'influence de l'âge dans la progression : le délai pour utiliser un déambulateur pour un début de la maladie entre 40 et 59 ans était de 10 ans contre 5 ans pour un début entre 60 et 79 ans [34]. La mortalité était de 7 %, liée aux complications septiques et cardiovasculaires.

Histologie (figure 2) [2]

Le muscle le plus informatif est le quadriceps. Cependant l'atrophie et/ou l'involution graisseuse peut rendre le diagnostic difficile. Le deltoïde, le jambier antérieur, ou le radial sont d'autres sites possibles, notamment si l'EMG est pathologique. Le diagnostic est posé devant l'association de la triade caractéristique de la polymyosite avec des vacuoles bordées. Des dépôts amyloïdes intracellulaires et des inclusions nucléaires ou cytoplasmiques de tubulofilaments de 15–18 nm en microscopie électronique sont classiques mais souvent difficiles à mettre en évidence. Les difficultés diagnostiques sont nombreuses ; aucun élément pris séparément n'est spécifique, notamment les vacuoles bordées qui sont présentes dans les processus neurogènes et de nombreuses myopathies. Il n'est pas rare qu'au stade précoce, toutes les caractéristiques cliniques et histologiques ne soient pas présentes. Le diagnostic de polymyosite est parfois posé. Dans ce cas, c'est la corticorésistance qui fait suspecter le diagnostic et c'est une deuxième, voire une troisième biopsie qui redresse le diagnostic. Une étude a montré une inflammation avec invasion de fibres non nécrotiques dans 84 % des biopsies mais l'inflammation n'était associée aux vacuoles bordées que dans 78 % des cas. Les vacuoles bordées étaient présentes dans 90 %, les fibres déficientes en activité COX dans 98 %, et la positivité du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I dans 100 % des cas [35]. En tout, 15 % des biopsies auraient conduit à un diagnostic erroné [inflammation sans vacuoles (5 %), vacuoles sans inflammation (5 %) et absence de vacuoles et d'inflammation mais expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (5 %)]. La présence de fibres déficientes en COX est sensible mais n'est pas spécifique puisque fréquente chez le sujet âgé. L'invasion des fibres non nécrotiques et les fibres déficientes en COX sont plus fréquentes dans la myosite à inclusions que dans la polymyosite [20]. Le nombre de fibres envahies est bien plus important que celui des fibres nécrotiques et des fibres ayant des dépôts amyloïdes [36].

Myopathie nécrosante auto-immune

La myopathie nécrosante auto-immune a souvent été classée comme une polymyosite. Son individualisation comme entité

autonome est très récente [3]. L'histologie est trompeuse, puisque l'inflammation est typiquement absente.

Association aux cancers

Près d'une quarantaine de cas de myopathies nécrosantes auto-immunes paranéoplasiques ont été décrits [11]. Le déficit était aigu (ou subaigu), et sévère avec une élévation très importante des CPK. Le diagnostic était simultané avec celui du cancer. La myopathie était corticosensible. Le pronostic vital était lié au cancer [11,37]. Les adénocarcinomes mammaires, bronchiques, colorectaux et gastriques sont les plus fréquemment rapportés [11,38]. Le risque de cancers associés aux myopathies nécrosantes auto-immunes n'a malheureusement pas été évalué dans les grandes cohortes [9,10].

Association aux anticorps anti-SRP

Près de 70 cas de myopathie associée aux anticorps anti-SRP (*signal recognition particle*) ont été rapportés. Cette myopathie était décrite initialement comme une polymyosite aiguë et sévère, avec hyperCKémie importante, atteinte cardiaque et résistance aux immunosuppresseurs aboutissant à une mortalité élevée [40,41]. Dans les descriptions plus récentes, la sévérité est variable, l'atteinte cardiaque rare, la pneumopathie interstitielle fréquente, et le pronostic peu différent de celui des autres myopathies inflammatoires. La corticodépendance est fréquente, et les rémissions sont obtenues au prix d'une association d'immunosuppresseurs au long cours [42–46]. Quelques rares cas associés avec une dermatomyosite ou une connectivite ont été décrits [42,43]. Il n'y a pas d'association avec les cancers. Enfin, des anticorps anti-SRP sans myopathie ont été décrits dans la sclérodermie [43].

Spectre de la myopathie nécrosante auto-immune (tableau VIII)

Dans une cohorte de 165 patients, 32 (21 %) avaient une myopathie nécrosante auto-immune (isolée chez 27, associée à une connectivite chez 3, et à un cancer chez 2) [22]. Les CPK étaient significativement plus élevées par rapport aux autres myopathies inflammatoires. Seulement 10 patients avaient un déficit sévère et 3 avaient une fatigabilité sans déficit objectif. Devant l'absence d'inflammation ou une réponse retardée au traitement, le diagnostic de myopathie acquise est parfois remis en cause et le traitement arrêté. Dans les formes corticorésistantes, l'adjonction d'immunosuppresseurs induit une réponse favorable chez la majorité des patients.

Histologie (figure 3)

Le diagnostic particulièrement difficile du fait de l'absence de l'inflammation repose sur des éléments positifs et négatifs pour exclure les (nombreux) diagnostics différentiels.

- La nécrose est constante et importante touchant 8 à 100 % des fibres, associée à la régénération. Elle est focale, dispersée ou diffuse.

TABLEAU VIII

Myopathies nécrosantes auto-immunes

Séries	Myopathies nécrosantes auto-immunes				Myopathies nécrosantes auto-immunes avec anticorps anti-SRP				
	Références	[38]	[11]	[37]	[22]	[41]	[40]	[44]	[43]
Nombre de cas	3	4	8	32	12	7	7	16	23
Âge moyen de début	63 (58-67)	65 (38-71)	54 (40-69)	49	36 (19-59)	37	48 (32-70)	51 (25-78)	48
Sexe	2F/1H	4H	3F/5H	21F/11H	7F/5H	6F/1H	5F/2H	8F/8H	18F/5H
Déficit sévère	0	2	7	10	12	7	7	8	22
Mode d'installation	subaigu	aigu (< 3 m)	subaigu (< 6 m)	subaigu (3 m)	subaigu	subaigu (4 m)	subaigu (5 m)	subaigu (4 m)	subaigu (6 m)
Rash de DM	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Syndrome de Raynaud	0	0	0	ND	1	2	0	3	6
Arthrite	0	0	0	ND	0	0	0	2	3
Atteinte cardiaque	Myocardite avec anti-JO1	0	0	ND	4 (arythmie, insuffisance cardiaque, fibrose myocardique)	ND	0	2	coronaropathie (4); troubles asymptomatiques de la conduction (4)
Pneumopathie interstitielle	1 avec anti-JO1	0	0	ND	1	0	ND	3	5
Cancer	1 vessie	poumons, vessie, colon, estomac + prostate	2 rectum, 1 cavité buccale	2	0	0	0	0	0
Maladies auto-immunes	1 vascularite cérébrale	0	0	2 connectivites mixte, 1 Sjögren	2 syndrome sec	0	0	2 sclérodermie	3 dermatomyosites cliniques
Anticorps	1 JO1			2 JO1, 2 SRP, 3 Mi 2	12 SRP	7 SRP	7 SRP	16 SRP, 1 PL12	23 SRP
Corticoïdes	3	2	8	10	11	7	7	16	23
Immunosuppresseurs	0	0	5	0	7	6	4	16	21
Réponse globale au traitement	Bonne	Bonne	Bonne, cortico-dépendance (6)	Bonne	Absente	Absente	Bonne : 3, Partielle : 3, absente : 1	Bonne : 6, partielle ou absente : 10	Bonne : 6, Partielle : 14, Absente : 3
Mortalité	3	2	2	ND	2	3	0	4	5
Taux de CPK (UI/L)	15-50 N	10 490 (2 000-22 540)	7 025 (1 993-14 317)	4 038	ND	ND	12946 (3 064- 25 000)	26,5 N	6 872

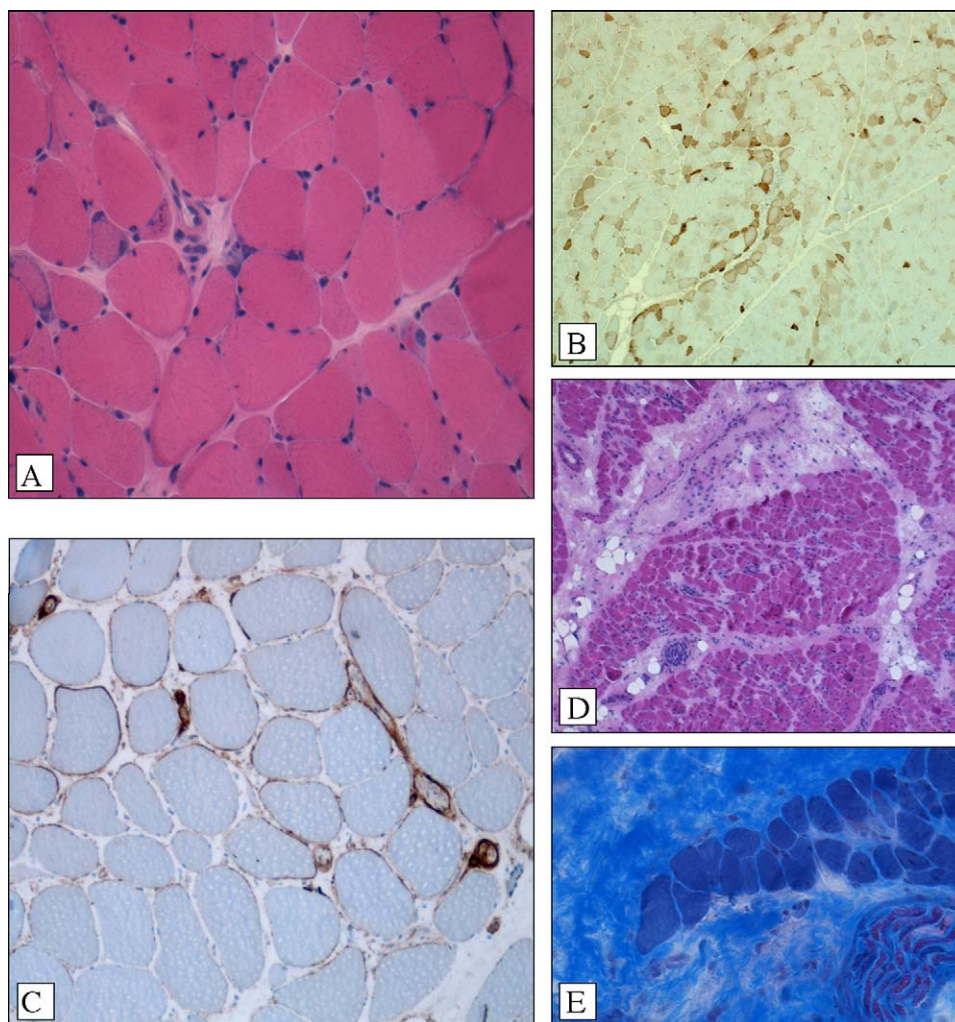


FIGURE 3

Lésions histologiques dans la myopathie nécrosante auto-immune

Processus de nécrose et de régénération diffus (Hématéine Éosine, A ; AC anti-CD56/NCAM marquant les fibres en régénération, B). Dépôts de complexe d'attaque membranaire au niveau capillaire et sarcolemmique, et béance capillaire (AC anti-C5b9, C). Myopathie nécrosante associée à la sclérodémie avec une fibrose pérимыsiale marquée (Hématéine Éosine, D, trichrome de Gomori, E).

- La micro-angiopathie associant déplétion capillaire, élargissement microvasculaire et dépôts capillaires de C5b9 est très fréquente dans les formes avec anti-SRP, et inconstamment décrite dans les autres myopathies nécrosantes auto-immunes [11,37,42,44,46]. Un aspect « en tuyau en pipe » des capillaires a été décrit [39,47]. L'absence d'atrophie périfasciculaire, d'inflammation et d'inclusions tubuloréticulaires distingue cette micro-angiopathie de celle de la dermatomyosite.
 - L'inflammation est absente ou modeste. La phagocytose des fibres nécrotiques par les macrophages est constante, parfois massive mais il n'y a pas d'invasion de fibres non nécrotiques. De rares lymphocytes T (et lymphocytes B) peuvent être présents à proximité des fibres nécrotiques et des macrophages.
 - L'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I par les fibres non nécrotiques est variable. L'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I est un critère d'exclusion dans la classification l'ENMC [3] ; elle a cependant été observée (sur 10 à plus de 50 % des fibres [37,46]).
 - L'expression sarcolemmique de C5b9 par les fibres non nécrotiques, considérée comme évocatrice de dystrophies est un critère d'exclusion dans la classification de l'ENMC [3]. Elle est cependant fréquemment observée [11,46].
- Les diagnostics différentiels les plus importants sont les dystrophies, les myopathies toxiques et les myopathies inflammatoires où la nécrose peut être prédominante et l'inflammation focale, « manquée » par la biopsie.

La myopathie nécrosante auto-immune est une entité relativement fréquente, souvent méconnue, ayant un large spectre clinique, dont les critères histologiques sont insuffisamment validés. Le choix de critères trop restrictifs, risque d'exclure certains patients d'un traitement efficace.

Anticorps et syndromes de chevauchement

Anticorps spécifiques des myosites

On distingue les anticorps associés aux myosites, observés dans d'autres connectivites et les anticorps spécifiques des myosites (*tableau IX*) [30]. Ces anticorps sont pour la plupart dirigés contre des complexes nucléoprotéiques impliqués dans la synthèse, la translocation et l'élongation des protéines, et dans la réparation de l'ADN. Le dépistage se fait en immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2 sous la forme de fluorescence cytoplasmique (ou nucléaire). L'étape d'identification est complexe et peu standardisée.

En ce qui concerne les cancers, la présence d'anticorps spécifiques des myosites exclut en général une myopathie inflam-

matoire paranéoplasique [48]. Cependant, la positivité d'anticorps anti-P155/P-140 est associée à un haut risque de cancer dans la DM [49].

Les anticorps anti-Mi-2 étaient considérés comme très spécifiques de la dermatomyosite. Une étude utilisant une méthode de détection plus sensible les a mis en évidence chez 48 patients : 50 % de dermatomyosite, 40 % de polymyosite, 8 % de myosite à inclusions et 2 % de biopsie normale. Un cancer était présent chez 8 patients [50].

Les anticorps anti-CADM-140 ont été détectés dans des dermatomyosites amyopathiques avec une pneumopathie interstitielle rapidement évolutive [51]. Les anticorps anti-SUMO-1 (*small ubiquitin-like modifier 1*) ont été décrits dans des dermatomyosites avec une atteinte cutanée prédominante et une pneumopathie interstitielle [52].

Syndrome des antisynthétases

Clinique

Les anticorps anti-JO1 sont les plus fréquents. Dans sa forme complète, le syndrome comporte 5 signes dont la fréquence dépend de la provenance des patients (*tableau X*) [4,40,53] :

TABLEAU IX

Anticorps spécifiques et associés aux myosites [30]

Cible antigénique	Polymyosite, n = 198	Dermatomyosite, n = 181	Myosite à inclusions, n = 38
Anticorps spécifiques des myosites			
Anti-cytoplasmiques			
Anti-ARN-t synthétases	Amino-acyl-ARNt synthétase		
Anti-JO1	Histidyl-ARNt synthétase	43 (22 %)	28 (16 %)
Autres : anti-PL7, -PL12, -EJ, -JS, -KS, -OJ	Thréonyl-, Alanyl-, Glycyl-, Glutaminyl-, Asparaginyl-, Isoleucyl- ARNt synthétases	6 (3 %)	5 (3 %)
Anti-SRP (« <i>signal recognition particle</i> »)	Ribonucléoprotéine associée aux ribosomes ; facteur de régulation de la translocation	14 (7 %)	5 (3 %)
Anti-Mas	ARNt formant un complexe serine-ARNt-protéine	6 (3 %)	2 (1 %)
Anti-nucléaires			
Anti-Mi-2	Complexe peptidique intervenant dans la transcription (activités hélicase, ATPase...)	17 (9 %)	38 (21 %)
Anti-PM/Scl	Complexe peptidique formant un exosome	17 (9 %)	38 (21 %)
Anticorps associés aux myosites			
- Anti-Ro60 (SSA)	Ribonucléoprotéine	5 (3 %)	8 (4 %)
- Anti-Ro52		24 (27 %)	44 (24 %)
- Anti-La (SSB)		12 (6 %)	6 (3 %)
- Anti-U1 RNP	Complexe ribonucléique	17 (9 %)	7 (4 %)

TABLEAU X

Syndrome des antisynthétases

	[40]	[53]	[4]
N	48 (36 J01, 5 EJ, 4 PL7, 2 OJ, 1 PL12)	11 J01	20 (16 J01, 2 PL7, 1 PL12, 1 KS)
F/H	2,7	10	ND
Âge moyen	41	46 (18-61)	ND
Types de myopathies inflammatoires	40 % polymyosite 54 % dermatomyosite 6 % myosite de connectivite (critères cliniques)	Histologie différente de la polymyosite et de la dermatomyosite	60 % polymyosite 20 % dermatomyosite 20 % myosite de connectivite (critères cliniques)
Pneumopathie interstitielle	89 %	10 %	55 %
Arthrite/arthralgie	94 %	63 %	50 %
Syndrome de Raynaud	62 %	18 %	15 %
« Mains de mécanicien »	71 %	27 %	25 %
Fièvre	87 %	-	« Fréquent »
Atteinte cardiaque	Palpitations : 33 %	-	Palpitations : 10 %
CPK (UI/L)	ND	110-35 000	> 9000 dans 50 %
Réponse au traitement	Modérée, corticodépendance	Bonne, corticodépendance (2)	Bonne, chronicité dans 95 %
Décès	21 %	18 %	10 % (1 PL7 et 1 PL12)

ND : non déterminé.

- une myopathie inflammatoire (60 à 90 % des cas) de sévérité variable (de myalgies isolées à un déficit sévère) ;
- une pneumopathie interstitielle, parfois inaugurale, potentiellement rapide et sévère. Elle peut survenir tout au long de l'évolution. Elle conditionne le pronostic, son évolution étant indépendante de celle de la myopathie [8] ;
- une atteinte articulaire variable, d'arthralgies isolées à une arthrite bilatérale et symétrique. L'arthrite est parfois déformante mais rarement érosive et affecte électivement les articulations métacarpophalangiennes ;
- un syndrome de Raynaud ;
- une hyperkératose fissuraire réalisant l'aspect de « mains de mécaniciens ». Un œdème généralisé évocateur d'un syndrome de fuite capillaire est possible [4].

Les anticorps antisynthétases sont rares dans les myopathies inflammatoires associées aux connectivites et exceptionnels dans la myosite à inclusions et la myopathie nécrosante auto-immune.

Évolution

L'atteinte musculaire est corticosensible. L'évolution est chronique, avec des rechutes nécessitant souvent une immunosuppression au long cours, notamment pour l'atteinte pulmonaire. La mortalité, liée à la pneumopathie est entre 10 et 20 % [4,40].

Histologie (figure 4)

Une étude histologique portant sur 11 biopsies, a montré une pathologie proche de celle de la dermatomyosite avec comme particularités des lésions périnysiales prédominantes [53] :

- nécrose/régénération à prédominance périfasciculaire, parfois diffuse ;
- inflammation périnysiale majoritairement macrophagique, avec des lymphocytes T CD8+ et des cellules dendritiques plasmacytoïdes contrastant avec la rareté des cellules inflammatoires dans les régions périvasculaires (comme dans la dermatomyosite) et dans l'endomysium (comme dans la polymyosite et la myosite à inclusions) [54] ;
- invasion de fibres non nécrotiques peu fréquente (18 %) ;
- fragmentation et raréfaction du tissu conjonctif périnysial ;
- atrophie périfasciculaire à proximité des anomalies du tissu périnysial comme dans la dermatomyosite ;
- la micro-angiopathie : l'absence de déplétion capillaire a été notée [53]. Dans notre expérience, il existe une déplétion capillaire d'intensité variable et les dépôts capillaires de C5b9 sont très fréquents.

L'histologie du syndrome des antisynthétases est insuffisamment caractérisée ; une étude portant sur 20 biopsies a retrouvé des profils histologiques plus hétérogènes : 45 % de dermatomyosite, 45 % de « myosite non spécifique », et 10 % de myopathie nécrosante auto-immune [22].

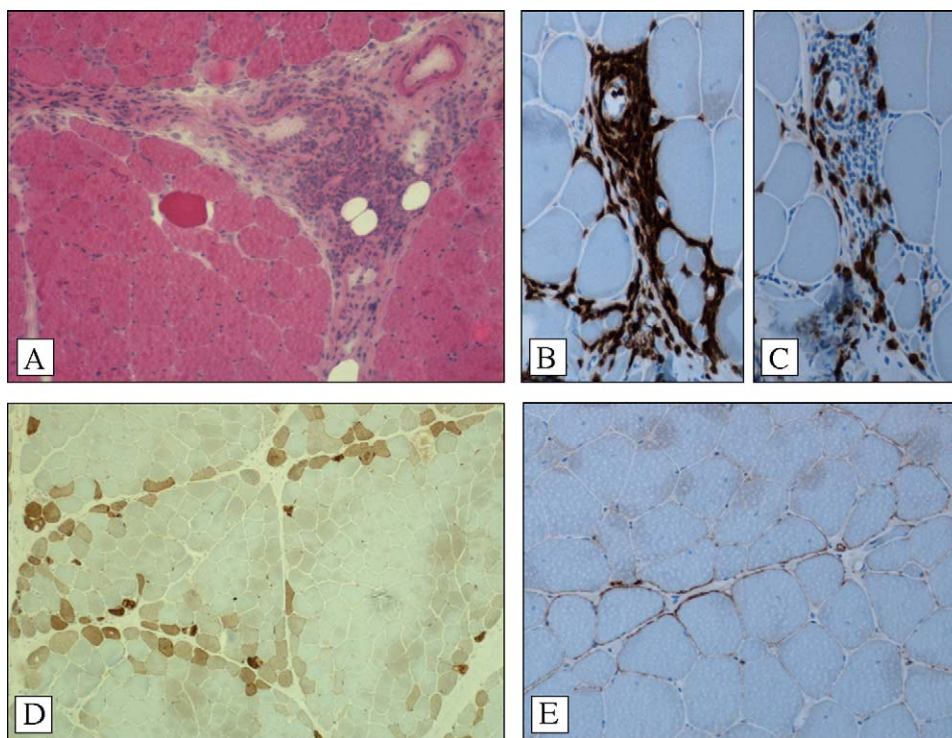


FIGURE 4

Lésions histologiques dans le syndrome des anticorps antisynthétases

Processus de nécrose et de régénération à prédominance périfasciculaire, atrophie périfasciculaire, infiltrat inflammatoire périmysial (Hématéine Éosine, A ; AC anti-CD56/NCAM marquant les fibres en régénération, D). Infiltrat macrophagique (AC anti-CD68, B) et lymphocytaires TCD 8+ (AC anti-CD8, C). Dépôts de C5b9 capillaires et sarcolemmiques (AC anti-C5b9, E).

Syndromes de chevauchement

Il y a deux définitions du syndrome de chevauchement ou de la myosite de connectivites : soit tableau répondant aux critères diagnostiques d'une myopathie inflammatoire et à ceux d'une connectivite [1,3] soit tableau de myopathie inflammatoire associé à des signes systémiques [4]. Les implications sont importantes en termes de pronostic, de traitement et de physiopathologie.

Les points suivants sont communs à toutes les connectivites [5] :

- dans les séries de myopathies inflammatoires, les 4 types de myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions et myopathie nécrosante auto-immune) et la catégorie « myosite non spécifique » (qui comporte des lésions de polymyosite et de dermatomyosite) sont décrits avec toutes les connectivites [12,20,22,25]. Dans les séries de connectivites, l'atteinte musculaire est en revanche souvent peu ou pas décrite sur le plan histologique [4] ;
- dans les connectivites, une atteinte musculaire histologique asymptomatique est décrite notamment dans les séries autopsiques : les lésions caractéristiques de la connectivite peuvent être retrouvées dans le muscle. L'atrophie de type 2 est fréquente, liée à la corticothérapie ou à l'immobilisation (atteinte articulaire) ;

- les anticorps associés aux myosites sont parfois associés à certains syndromes de chevauchement avec une certaine valeur pronostique [4] ;
- des myopathies d'autres origines se rencontrent dans les connectivites : myopathies cortisoniques, toxiques ou myopathies inflammatoires induites par certains médicaments ;
- certaines myopathies inflammatoires d'apparence isolées peuvent comporter certains signes systémiques (Raynaud, sclérodactylie, arthrite..) ; la présence de ces signes augmente le risque de développer une connectivite au cours de l'évolution [4,12].

Sclérodermie systémique [55]

La sclérodermie représente près de 40 % des syndromes de chevauchement [4,12]. Un déficit musculaire de sévérité variable est présent chez 90 % des patients, parfois associé à une cardiomyopathie. L'atteinte histologique est souvent mal définie. Schématiquement, on distingue les myopathies non inflammatoires, où le déficit serait modéré et corticorésistant, et les myopathies inflammatoires, où le déficit serait sévère et corticosensible. Les lésions histologiques typiques de sclérodermie, peuvent être asymptomatiques. Elles comportent une fibrose périmysiale, une micro-angiopathie endomysiale, une atrophie de type 2, la nécrose et l'inflammation étant absentes

ou minimales. À ces anomalies peuvent se surajouter des lésions de myopathie inflammatoire caractérisée.

Certains anticorps ont une valeur pronostique : Les anticorps anticentromères seraient associés aux myopathies non inflammatoires et « protecteurs » contre les myopathies inflammatoires. Les anticorps anti-PM/Scl sont associés à une sclérodémie limitée et à une myopathie inflammatoire. Une calcinose, des lésions cutanées proches de la DM, parfois des « mains de mécanicien » complètent le tableau. La myopathie inflammatoire est peu sévère, monophasique et répond aux faibles doses de corticoïdes [4]. Les anti-PM/Scl sont présents dans 10 % des sclérosidermies sans myopathie inflammatoire et dans 5-8 % des myopathies inflammatoires sans sclérodémie. Ils ont également été retrouvés dans d'autres connectivites. Les anti-U1RNP sont classiquement des marqueurs de la connectivite mixte, qui associe dans des proportions variables des caractéristiques cliniques de lupus, de sclérodémie et une myopathie inflammatoire. Ils sont associés à un bon pronostic. La distinction entre myopathie non inflammatoire et inflammatoire est importante pour décider de la corticothérapie qui peut induire une crise rénale. Cette distinction est cependant trop schématique et est insuffisante pour définir le spectre complexe de l'atteinte musculaire dans la sclérodémie.

Polyarthrite rhumatoïde [5]

Les lésions extra-articulaires, parfois asymptomatiques, atteignent fréquemment le muscle, le nerf, le cœur et les tissus sous-cutanés. Elles comportent des anomalies vasculaires et une inflammation. La vascularite nodulaire riche en plasmocytes est typique. Parfois une artérite nécrosante du type de la périartérite noueuse est observée dans le muscle et le nerf. Des infarctus dans le muscle (et le nerf) sont possibles. L'inflammation est endomyosiale et périmysiale et comporte des lymphocytes T, des lymphocytes B, des plasmocytes et des histiocytes. La lésion spécifique de la polyarthrite, le granulome rhumatoïde, est surtout observé dans les tissus sous-cutanés et rarement dans les autres tissus et le muscle. Les lésions dans le syndrome de Sjögren sont très proches de celles de la polyarthrite.

Lupus érythémateux disséminé [5]

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

Classification clinicosérologique de Troyanov et al. [4]

Une étude a évalué la valeur diagnostique des critères cliniques de chevauchement, comme le centre d'une nouvelle classifica-

tion des myopathies inflammatoires (*tableau V*). L'apport additionnel des anticorps en termes de diagnostic et de pronostic a été étudié. Le diagnostic de syndrome de chevauchement est passé de 24 % avec la classification de Bohan et Peter à 60 % avec cette classification. Il y avait une corrélation entre caractéristiques cliniques de chevauchement et présence d'anticorps. De plus, cette classification prédisait la réponse au traitement : la PM était associée à une évolution chronique et à une corticorésistance dans 50 % ; la dermatomyosite à une évolution chronique (92 %) et à une réponse aux corticoïdes (87 %). Les syndromes de chevauchement étaient toujours associés à une réponse aux traitements (89 à 100 %). Les anticorps antisynthétases, anti-SRP, et antinucléopore étaient associés à une maladie chronique. Les anticorps anti-U1RNP, PM/Scl ou Ku, des marqueurs de maladie monophasique. Cette classification oppose les myopathies inflammatoires « pures » aux myopathies avec signes systémiques (Raynaud, pneumopathie interstitielle...), sans que cette opposition n'ait une base physiopathologique. Nous avons vu la diversité des atteintes dans les connectivites et leur implication thérapeutique. L'absence de classification histologique est la limite majeure de cette étude.

Diagnostiques différentiels (encadré 2)

La dermatomyosite est de loin la myopathie inflammatoire dont le diagnostic est le plus aisé du fait d'une éruption cutanée caractéristique et d'une formule histologique spécifique. En pratique, seule une myopathie inflammatoire associée à un lupus peut poser des difficultés diagnostiques avec la dermatomyosite.

Le diagnostic de polymyosite est revanche souvent porté par excès : il doit rester un diagnostic d'exclusion. On observe deux types d'erreurs diagnostiques :

- la confusion classique avec la myosite à inclusions, et avec la myopathie nécrosante auto-immune a été détaillée plus haut ;
- une confusion avec une autre affection neuromusculaire : parmi les affections acquises, la myasthénie et le syndrome de Lambert-Eaton peuvent avoir une présentation pseudomyopathique. La myopathie à bâtonnet acquise, dont l'évolution peut être rapide peut être confondue avec la polymyosite. Concernant les affections héréditaires, les dysferlinopathies sont prises pour des polymyosites dans la moitié des cas [56]. Le début vers 20 ans, l'absence fréquente d'antécédent familial, l'élévation majeure des CPK, l'évolution rapide et la présence possible d'infiltrats inflammatoires à la biopsie induisent en erreur [13]. L'atteinte distale des membres inférieurs (fonte des mollets) et la résistance aux traitements doivent évoquer le diagnostic. Il est confirmé par l'absence de dysferline dans le muscle en immunomarquage et en *Western blot*.

Les diagnostics différentiels de la myosite à inclusions sont la polymyosite, la sclérose latérale amyotrophique, et les myopathies à inclusions héréditaires [2,28].

ENCADRÉ 2

Diagnostics différentiels des myopathies inflammatoires [2,6,7]**Affections acquises**• **Autres myopathies inflammatoires :**

- Myosites granulomateuses
- Myosites focales
- Myosites distales [57]
- Myosite à éosinophiles
- Myosite du greffon contre l'hôte

• **La myasthénie peut avoir une présentation pseudomyopathique. L'association myasthénie/myosite (granulomateuse) doit faire chercher un thymome. Le syndrome de Lambert-Eaton comporte un déficit permanent des membres inférieurs avec signes oculobulbaires inconstants. Les signes associés, l'EMG et le dosage des anticorps spécifiques redressent le diagnostic.**

• **Myosites infectieuses**

• **Myopathies à bâtonnets acquises :** association au VIH et aux gammopathies monoclonales. Parfois rapidement évolutives. Atteinte de la ceinture scapulaire prédominante et tête tombante évocatrices. Bâtonnets visibles au trichrome à la biopsie.

• **Myopathies des endocrinopathies**• **Myopathies médicamenteuses :**

- Myopathie cortisonique
- Myopathies inflammatoires induites par des médicaments : [D-pénicillamine (Trolovol[®]) : dermatomyosite, polymyosite ou myosite avec anti-JO1 ; interféron- α : polymyosite, myosite lupique ; statines]
- Myopathies toxiques : vacuolaire sous hydroxychloroquine (Plaquenil[®]), et colchicine ; mitochondriale sous zidovudine (Retrovir[®]). Sous statines, myalgies avec élévation modérée des CPK ou rarement déficit, et CPK > 2 000 UI/L (0,5 % des cas ; myopathie nécrosante)

Myopathies génétiques

• **Dystrophies musculaires :** absence d'histoire familiale, et inflammation à la biopsie sont possibles. Les dysferlinopathies souvent prises pour des polymyosites [56] ;

• **Myopathies métaboliques :** lipidoses, mitochondriopathies et glycogénoses peuvent se manifester à l'âge adulte par un déficit des ceintures évolutif, sans antécédent familial.

(CPK : créatine-phosphokinase ; EMG : électromyogramme ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine)

Les diagnostics différentiels des myopathies nécrosantes auto-immunes sont les dystrophies musculaires, les myopathies toxiques et la polymyosite.

Nous avons rapporté 3 cas d'une myopathie inflammatoire à présentation distale et retrouvé 7 autres cas dans la littérature

[57]. L'histologie est celle d'une polymyosite mais la présentation clinique ne remplit ni les critères cliniques de la polymyosite, ni ceux de la myosite à inclusions. Il est important de reconnaître cette présentation atypique de myopathie inflammatoire car elle répond aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

Chez un patient atteint d'une myopathie inflammatoire traitée par corticoïdes, une aggravation musculaire peut évoquer une rechute ou une myopathie cortisonique. La normalité des CPK, et les données de la biopsie (absence d'inflammation, négativité de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, et présence d'une atrophie de type 2) orientent vers ce dernier diagnostic. La myopathie cortisonique est cependant rare, et est prévenue par la kinésithérapie.

Hypothèses physiopathologiques à la lumière de l'histologie (encadré 3)

Classiquement, la physiopathologie de la dermatomyosite implique l'immunité humorale, qui induit une vasculopathie et des lésions ischémiques responsables de l'atrophie péri fasciculaire et de la nécrose myocytaire. La physiopathologie de la polymyosite (et de la myosite à inclusions) implique une cytotoxicité des lymphocytes T CD8 + [7].

Ces hypothèses physiopathologiques reposent sur les études histologiques anciennes. Des études récentes ont identifié les cellules dendritiques, confondues jusque là avec des lymphocytes et les macrophages parce qu'elles expriment des marqueurs communs (CD4 et CD68). Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigène les plus puissantes et sécrètent l'interféron α/β [17,23,54,58]. Dans la dermatomyosite, la présence de cellules dendritiques plasmacytoïdes dans l'infiltrat périvasculaire et l'hyperexpression de protéines inductibles par l'interféron α/β dans les régions périfasciculaires suggèrent l'implication des cellules dendritiques dans l'atrophie périfasciculaire et la vasculopathie. Dans la polymyosite et la myosite à inclusions, les cellules dendritiques myéloïdes de localisation endomyosiale joueraient un rôle important dans l'activation locale des lymphocytes T CD8 +.

La myosite à inclusions est-elle une maladie primitivement auto-immune ou une maladie dégénérative, avec une réaction inflammatoire secondaire ? En faveur de l'origine dégénérative, l'accumulation de la protéine β amyloïde de la maladie d'Alzheimer et de ses précurseurs dans les fibres vacuolisées et la résistance aux traitements [28]. Cependant, de nombreux arguments plaident en faveur de l'origine auto-immune : une histologie identique à la polymyosite, une restriction d'hétérogénéité du répertoire T dans le muscle et la périphérie comme dans la polymyosite, une fréquence moindre des vacuoles bordées par rapport à l'inflammation, l'association avec d'autres maladies auto-immunes, avec le VIH/HTLV et le

ENCADRÉ 3

Hypothèses physiopathologiques des myopathies inflammatoires [7,58]

- Expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) par les fibres musculaires non nécrotiques : précoce, précède l'inflammation. Souris transgéniques exprimant le CMH-I : atteinte musculaire inflammatoire et présence d'anticorps antisynthétases (30 %) ; grâce au CMH-I, synapse immunologique entre fibre musculaire et lymphocytes T (LT) CD8 + ; accumulation du CMH-I dans le réticulum endoplasmique à l'origine d'un stress cellulaire.
- Hyperexpression d'antigènes musculaires (J01) sur les fibres en régénération dans les myosites : induirait une propagation de la réponse immune [62].
- Les cellules dendritiques (CD) : cellules présentatrices d'antigène les plus puissantes, sont présentes dans l'infiltrat inflammatoire; elles sécrètent l'interféron α/β [17,23,54].
- L'apoptose est inhibée dans le muscle.

- **Dermatomyosite**

- Hypothèse humorale : réaction anticorps dirigée contre un antigène endothélial inconnu → activation du complément → altérations capillaires → ischémie aboutissant à la nécrose myocytaire et à l'atrophie périfasciculaire et afflux des cellules inflammatoires.
- Hypothèse impliquant les CD et l'interféron α/β : l'atrophie périfasciculaire considérée comme d'origine ischémique n'est pas présente dans les modèles d'ischémie musculaire, ni dans les vascularites ; hyperexpression de protéines inducibles par l'interféron α/β dans les zones périfasciculaires et dans les capillaires ; présence de CD plasmacytoïdes dans l'infiltrat périvasculaire. Le nouveau modèle s'inspire de la physiopathologie du lupus : présence d'anticorps liés à certaines séquences de l'ADN ou de l'ARN dans le muscle → recrutement et activation des CD → sécrétion de l'interféron α/β → induction de l'expression de nombreuses protéines → atrophie périfasciculaire et altérations capillaires (conduisant à l'ischémie). Les dépôts de C5b9 dans ce modèle sont la conséquence et non la cause de l'atteinte endothéliale.

- **Polymyosite et myosite à inclusions**

- Cytotoxicité des CD8+ : Invasion des fibres non nécrotiques exprimant le CMH-I et des molécules de costimulation ; caractère oligoclonal de certains LT CD8 + invasifs suggérant leur recrutement par un nombre limité d'auto-antigènes et leur expansion *in situ* [59] ; Présence des molécules cytotoxiques (perforines et granzyme) impliquées dans la nécrose myocytaire.
- Données récentes : présence de CD myéloïdes endomysiales; augmentation de l'expression des certaines immunoglobulines dans le muscle de la polymyosite et de myosite à inclusions (plus que dans la dermatomyosite), présence de plasmocytes.

- **Myosite à inclusions**

- Hypothèse degenerative [28] : accumulation de la protéine β amyloïde de la maladie d'Alzheimer et de ses précurseurs dans les fibres vacuolisées, présence de la protéine tau phosphorylée et de l'apoE dans les tubulofilaments, anomalies mitochondriales, résistance aux traitements.
- Lien entre protéine β amyloïde et inflammation [26] : la production de l'IL-1 β par les LT et les macrophages, est stimulée par la protéine β amyloïde. L'IL1 augmente à son tour l'expression des gènes de la protéine β amyloïde.

- **Myopathies nécrosantes auto-immunes**

L'absence d'infiltrat inflammatoire et d'expression du CMH-I suggère un mécanisme humoral et l'implication du système du complément.

- **Anticorps spécifiques des myosites**

- Les auto-antigènes sont clivables par les enzymes de l'apoptose (granzyme et caspases)
- Modèle proposé pour les anti-J01 : agression initiale non spécifique du muscle ou des poumons → libération des auto-antigènes → clivage par le granzyme B → nouveaux fragments avec une activité chimiotactique (afflux de lymphocytes, monocytes, CD) → présentation des auto-antigènes par les CD : activation des LT CD8 + et sécrétion d'interféron α/β → initiation de la réponse auto-immune → hyperexpression des auto-antigènes par les cellules en régénération → propagation et entretien de la réponse auto-immune. L'épithélium alvéolaire est enrichi en formes clivables de J01 par le granzyme B : il pourrait être le site d'initiation de la maladie [62,63].

HLA-DR3 [26,36,59]. De plus, les fibres envahies ne sont jamais vacuolisées et les fibres vacuolisées ne sont jamais entourées par les cellules inflammatoires : les deux processus sont parallèles. La présence d'éléments dégénératifs n'élimine pas l'origine auto-immune ; par analogie, dans la sclérose en plaques, les processus dégénératifs sont prédominants dans les phases

tardives, alors que l'inflammation est prédominante dans les phases précoces.

La physiopathologie de la myopathie nécrosante auto-immune a été très peu étudiée. L'absence d'inflammation et la vasculopathie suggèrent un mécanisme humoral et l'implication du système du complément.

Quelles classifications pour les myopathies inflammatoires?

L'élaboration des différents critères de diagnostic et de classifications des myopathies inflammatoires se heurte à la complexité et aux particularités de celles-ci :

- absence de test de référence, les critères ne peuvent être qu'une combinaison de critères cliniques et biologiques ;
- spectre extrêmement large de présentations cliniques concernant quatre spécialités, médecine interne, neurologie, rhumatologie, et pneumologie : les myopathies inflammatoires sont des maladies systémiques.

Une classification idéale, devrait refléter ce large spectre clinique et physiopathologique [60]. Aucune classification n'est

actuellement optimale [61]. La clinique et l'histologie sont des outils puissants pour définir les différentes entités. Elles sont à la base des critères de Griggs *et al.*, et de l'ENMC, qui représentent une avancée indéniable dans la classification des myopathies inflammatoires [2,3]. Les critères histologiques doivent cependant être précisés et validés pour la polymyosite, la myopathie nécrosante auto-immune et le syndrome des anti-synthétases. Une telle approche permettrait d'améliorer le diagnostic mais également la compréhension de la physiopathologie.

Conflits d'intérêts : aucun

Remerciements : Pr Romain Ghérardi, Dr Christian Pagnoux, Dr Patrick Meshaka.

Références

- [1] Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- [2] Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR *et al.* Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* 1995;38:705-13.
- [3] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR *et al.* 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004;14:337-45.
- [4] Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:231-49.
- [5] Engel AG, Hohlfield R. The Polymyositis and Dermatomyositis syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology, Basic and Clinical*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1321-66.
- [6] Eymard B. Polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusions, aspects nosologiques. *Presse Med* 2003;32:1656-67.
- [7] Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
- [8] Marie I, Dominique S. Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites. *Presse Med* 2006;35:683-95.
- [9] Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087-95.
- [10] Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airing A *et al.* Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
- [11] Levin MI, Mozaffar T, Al Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. *Neurology* 1998;50:764-7.
- [12] Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:255-86.
- [13] Gallardo E, Rojas-Garcia R, de Luna N, Pou A, Brown RHjr, Illa I. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* 2001;57:2136-8.
- [14] Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Handa R. Major histocompatibility complex class I and II detection as a diagnostic tool in idiopathic inflammatory myopathies. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1070-6.
- [15] van der Pas PJ, Hengstman GJ, ter Laak HJ, Borm GF, van Engelen BG. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:136-9.
- [16] Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:597-613.
- [17] Page G, Chevrel G, Miossec P. Anatomic localization of immature and mature dendritic cell subsets in dermatomyositis and polymyositis: Interaction with chemokines and Th1 cytokine-producing cells. *Arthritis Rheum* 2004;50:199-208.
- [18] Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 2003;61:288-9.
- [19] Bronner IM, Linssen WH, van der Meulen MF, Hoogendijk JE, de Visser M. Polymyositis: an ongoing discussion about a disease entity. *Arch Neurol* 2004;61:132-5.
- [20] Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology* 2008;70:418-24.
- [21] Hengstman GJ, van Engelen BG. Polymyositis, invasion of non-necrotic muscle fibres, and the art of repetition. *BMJ* 2004;329:1464-7.
- [22] van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE *et al.* Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003;61:316-21.
- [23] Greenberg SA, Pinkus GS, Amato AA, Pinkus JL. Myeloid dendritic cells in inclusion-body myositis and polymyositis. *Muscle Nerve* 2007;35:17-23.
- [24] Tawil R, Griggs RC. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:653-7.
- [25] Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain* 1989;112:727-47.
- [26] Dalakas MC. Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology* 2006;66:533-8.
- [27] Hengstman GJ, ter Laak HJ, van Engelen BG, van Venrooij BG. Anti-Jo-1 positive inclusion body myositis with a marked and sustained clinical improvement after oral prednisone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:706.
- [28] Engel WK, Askanas V. Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology* 2006;66:520-9.
- [29] Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2007;6:620-31.
- [30] Brouwer R, Hengstman GJ, Vree EW, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A *et al.*

- Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
- [31] Bradley WG. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2004;63:402.
- [32] Blume G, Pestronk A, Frank B, Johns DR. Polymyositis with cytochrome oxidase negative muscle fibres. Early quadriceps weakness and poor response to immunosuppressive therapy. *Brain* 1997;120:39-45.
- [33] Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, Palenski C, Martens WB, Griggs RC. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neurology* 2001;57:548-50.
- [34] Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology* 2000;55:296-8.
- [35] Dahlbom K, Lindberg C, Oldfors A. Inclusion body myositis: morphological clues to correct diagnosis. *Neuromuscul Disord* 2002;12:853-7.
- [36] Pruitt JN, Showalter CJ, Engel AG. Sporadic inclusion body myositis: counts of different types of abnormal fibers. *Ann Neurol* 1996;39:139-43.
- [37] Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MF, Linssen WH, Wokke JH *et al*. Necrotizing myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003;250:480-5.
- [38] Vosskamper M, Korf B, Franke F, Schachenmayr W. Paraneoplastic necrotizing myopathy: a rare disorder to be differentiated from polymyositis. *J Neurol* 1989;236:489-90.
- [39] Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology* 1991;41:936-9.
- [40] Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH *et al*. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:360-74.
- [41] Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-70.
- [42] Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J *et al*. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.
- [43] Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:209-15.
- [44] Miller T, Al Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-8.
- [45] Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonnobe T, Authier FJ *et al*. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord* 2006;16:334-6.
- [46] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, Hosseini H, Humbel RL, Authier FJ. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007;35:389-95.
- [47] Authier FJ, Kondo H, Ghnassia RT, Revuz J, Gherardi RK. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries and minimal cellular infiltration: a case associated with cutaneous signs of dermatomyositis. *Neurology* 1996;46:1448-51.
- [48] Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WE, Cooper RG. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1345-9.
- [49] Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, Perurena O, Koneru B, O'Hanlon TP *et al*. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3682-9.
- [50] Hengstman GJ, Vree Egberts WT, Seelig HP, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Doria A *et al*. Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. *Ann Rheum Dis* 2006;65:242-5.
- [51] Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T *et al*. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2005;52:1571-6.
- [52] Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:3132-7.
- [53] Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:472-8.
- [54] Eloranta ML, Helmers SB, Ulfgrén AK, Ronnblom L, Alm GV, Lundberg IE. A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies. *Arthritis Rheum* 2007;56:3112-24.
- [55] Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillemin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:268-82.
- [56] Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V *et al*. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* 2007;64:1176-82.
- [57] Dimitri D, Dubourg O, Maisonnobe T, Fournier E, Ranque B, Laforet P *et al*. Distal inflammatory myopathy: unusual presentation of polymyositis or new entity? *Neuromuscul Disord* 2008;18:493-500.
- [58] Greenberg SA. Proposed immunologic models of the inflammatory myopathies and potential therapeutic implications. *Neurology* 2007;69:2008-19.
- [59] Dimitri D, Benveniste O, Dubourg O, Maisonnobe T, Eymard B, Amoura Z *et al*. Shared blood and muscle CD8+ T-cell expansions in inclusion body myositis. *Brain* 2006;129:986-95.
- [60] Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum* 2007;57:1112-5.
- [61] Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT *et al*. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007;57:1119-33.
- [62] Casciola-Rosen L. Autoimmune myositis: new concepts for disease initiation and propagation. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:699-700.
- [63] Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M *et al*. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2729-39.