



HAL
open science

Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques

Julien Campagne

► **To cite this version:**

Julien Campagne. Facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932123

HAL Id: hal-01932123

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932123v1>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

CAMPAGNE Julien

Le 19 avril 2018

**FACTEURS DE RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE AU
COURS DES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES IDIOPATHIQUES**

Membres du Jury :

Président : Mr le Professeur Roland JAUSSAUD (Directeur de Thèse)

Juges : Mr le Professeur Ari CHAOUAT

Mr le Docteur Alain MEYER

Mme le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

Mme le Docteur Sabine REVUZ



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude
CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de
LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE -
Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER -
Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE
FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-
Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick
NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc
PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude
SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT -
Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE^{SEP} - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

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

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A mon Maître et Président du Jury, Monsieur le Pr Roland JAUSSAUD

Professeur de Médecine Interne

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de notre thèse.

Nous sommes très heureux de pouvoir continuer notre formation à vos côtés et nous espérons garder votre confiance.

Nous souhaitons pouvoir encore bénéficier de vos enseignements.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Professeur Ari CHAOUAT

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier de vos enseignements à la fois théoriques et très pratiques sur l'Hypertension Artérielle Pulmonaire et de vos conseils sur les dossiers difficiles lors des réunions mensuelles de Pneumologie – Médecine Interne.

Nous sommes très heureux de continuer cette collaboration enrichissante par la suite.

A mon Maître et Juge, Monsieur le Dr Alain MEYER

Docteur et Maître de Conférences en Rhumatologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ma thèse.

Nous vous remercions de votre disponibilité et de vos conseils avisés pour orienter ce travail.

Ce serait un honneur de pouvoir continuer à travailler ensemble sur cette thématique.

A mon Maître et Juge, Madame le Dr Anne-Claire BURSZTEJN

Docteur et Maître de Conférences en Dermatologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous sommes honoré de pouvoir bénéficier de vos connaissances et de votre expérience sur les pathologies complexes que nous avons en commun.

Nous espérons que notre collaboration se poursuive à l'avenir.

A mon Maître et Juge, Madame le Dr Sabine REVUZ

Docteur en Médecine Interne

Chère Sabine, nous vous remercions de tout ce que vous nous avez apporté ces dernières années, pour cette thèse mais aussi sur l'exercice de notre métier.

Vos connaissances et votre façon d'appréhender les problèmes nous ont toujours impressionné.

Vous êtes devenue plus qu'une collègue et nous souhaitons que cette relation amicale reste vivante encore longtemps.

Merci à tous les médecins ayant participé à ma formation :

- *En Hématologie* : au Dr A. PERROT (qui débutait son assistanat quand je débutais mon internat, merci pour tout), au Dr O. BALASANU, au Pr P. FEUGIER, au Dr C. BONMATI, au Dr C. HULIN, au Dr S. BOLOGNA.

- *En Néphrologie* : au Dr J. SANTINI (super ACC vraiment), au Dr J. CRIDLIG, au Dr N. PETERS, au Dr M. LADRIERE.

- *En Maladies Infectieuses* : au Dr G. ILLES (ACC excellente), au Dr F. GOERHINGER (quelles visites !), au Dr E. JEANMAIRE, au Dr S. HENARD, au Dr E. FRENTIU, au Pr T. MAY, au Pr C. RABOT.

- *En Réanimation Médicale* : au Dr N. DUCROCQ, au Dr A. KIMMOUN, au Dr P. PEREZ, au Dr K. THIVILIER, au Pr B. LEVY.

- *En Gériatrie* : au Dr A. KERNEY-SCHWARTZ.

- *En Médecine Interne à Bar-le-Duc* : au Dr P. EVON, le médecin à qui je voudrai ressembler plus tard, Dr M.-P. RAPT, et son humanité qui m'a profondément marqué.

- *En Médecine Interne aux Hôpitaux Privés de Metz* : au Dr F. MAURIER pour sa science ou son art, qu'il pousse toujours plus loin, au Dr H. KAWSKI pour sa rigueur et sa persévérance, au Dr J.-F. GUICHARD pour son pragmatisme.

- *En Médecine Interne à l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest* : au Dr L. KARKOWSKI et au Dr F. DUTASTA, jeunes et pourtant ils savaient tout, au Dr R. SIBIESCU, au Dr G. CINQUETTI.

- *En Médecine Interne à l'Hôpital Brabois* :

Au Dr S. MOHAMED : merci maman !

Au Dr J. DEIBENER-KAMINSKY : j'ai tellement appris à vos côtés je suis ravi de continuer à travailler avec vous, un grand merci !

Au Pr J.-D. DE KORWIN : cher Maître, merci pour votre encadrement de mon Mémoire de DES et pour nos travaux en cours et à venir.

Merci à mon future co-assistant : cher Thomas, ta présence dans le service et dans ma vie est une chance, tu assures et tu rassures, j'espère garder ta confiance à l'hôpital et en dehors, merci de ton soutien depuis quelques années maintenant, et à très vite pour de nouvelles aventures.

Merci à tous mes co-internes de Médecine Interne : certains ne sont plus internes mais que de souvenirs, quel plaisir de vous avoir côtoyer : à Caroline, pour son abnégation, à Joris, pour ces folles années sur Nancy avec la colocation, le M.I.E.L. etc etc, à Fatima, à Virginie (la team gériatrie), à Kim, aux plus vieux, à Elisabeth, à Manal, à Alexandre, à Rostane, aux plus jeunes, à Morgane, à Martin, à Lucie, qui ont rendu ce dernier stage bien agréable et qui m'ont laissé du temps pour travailler cette thèse.

Merci à tous mes co-internes d'autre spécialité : mention spéciale aux co-internes de Néphrologie, à Benji pour sa connaissance des Vosges mais surtout de sa discipline, à Emilie et à Arnaud, à ceux de réanimation, à Benoît, aux 2 Julie, à Nicolas, à Asma à Legouest pour ses goûts musicaux, à ceux de Bar-le-Duc, à Victor, à Mathilde, à Christelle, à Adrien, à Manon, à Sid Ali, pour ce semestre incroyable.

Merci aux infirmier(e)s, aide-soignant(e)s, ASH de tous les stages, impossible de toutes et tous les citer mais c'est vous qui me donnez envie de continuer à travailler à l'hôpital, vous m'apprenez des choses tous les jours.

Merci à mes amies et amis de longue date : à Virginie et à son compagnon Jonathan, qui traverse une épreuve atroce, je pense très fort à eux, Virginie, ma meilleur amie, tu ne m'as jamais oublié, merci pour tout, à Josépha et Sylvain, qui doivent être dans un bateau plus très loin des côtes mexicaines, merci votre amitié inaltérable depuis maintenant tant d'années, à Cécile et Mickaël, à Arnaud et Marie, à Laure-Line et Arnaud, à Momo et Carole, à Aude et Pascal, à Alexandre et Sarah, à Marie, à Jessy et Mareike, aux filles de CMF, à Anne-Laure, aux 2 Camille et à Karine, à Rudy, à Florie, à Mélanie, à Justine et Max, à Estelle et Alex, à Elsa et Ben, amis par alliance et bientôt amis tout court j'espère.

Merci à ma famille : c'est bien de l'écrire, c'est mieux de leur dire et je ne le fais pas assez, papa, maman, Guillaume et Carole je vous dois tellement, vous me faites avancer, vous me donnez de la force, mille mercis, sachant que ce n'est pas encore assez...

A Laura, ma lumière.

SERMENT

« Au moment d'être admis 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'informerai 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. 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 et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--------------------------|-----------|
| INTRODUCTION..... | 18 |
| ARTICLE..... | 25 |
| ABSTRACT | 26 |
| HIGHLIGHTS..... | 27 |
| INTRODUCTION..... | 27 |
| METHODS..... | 29 |
| RESULTS..... | 31 |
| DISCUSSION | 36 |
| CONCLUSION | 41 |
| REFERENCES..... | 42 |
| FIGURES AND TABLES | 55 |
| CONCLUSION..... | 64 |
| REFERENCES | 66 |

INTRODUCTION

Critères de classification des myopathies idiopathiques inflammatoires

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont un groupe hétérogène de maladies auto-immunes caractérisées par une perte progressive de la force musculaire au niveau des membres, symétrique et initialement proximale, accompagnée ou non de myalgies. Quatre grands sous-groupes ont été clairement définis : les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM), les myosites nécrosantes auto-immunes (MNAI) et les myosites à inclusions (MI). Les syndromes de chevauchement (SC) constituent un dernier sous-groupe de mieux en mieux connu, notamment grâce aux avancées en immunologie (anticorps spécifiques) et en histologie (biopsie musculaire) (1).

La présentation clinique polymorphe des MII rend difficile l'interprétation des études cliniques et l'extrapolation de leurs conclusions. Ce sont les raisons pour lesquelles les critères de classification, permettant de distinguer des groupes homogènes de patient, sont indispensables. Ces critères n'ont cessé d'évoluer depuis les années 70 (2).

Ainsi, Medsger *et al.* ont été les premiers à proposer une classification des PM/DM avec des critères simples issus de leur expérience personnelle : faiblesse musculaire, taux de créatine-phosphokinase (CPK) augmenté, syndrome myogène à l'EMG et inflammation à la biopsie (3).

Puis, les critères de Peter et Bohan, établis en 1975, ont marqué un tournant important avec comme points clés l'exclusion des autres formes de myopathies, la prise en compte des signes cutanés spécifiques de DM et la définition de sous-groupes tels que les syndromes de chevauchement et les « myosites associées au cancer » (4,5). Ils ont traversé les décennies suivantes pour être encore largement utilisés aujourd'hui et servir de base dans des études épidémiologiques récentes (6). Malheureusement, la sensibilité et la spécificité de ces critères pour distinguer les PM/DM des autres myopathies ont été peu étudiées.

La MI a été plus précisément décrite à cette même époque, sur des éléments cliniques (atteinte distale) et histologiques distincts (7).

Plus tard, en 1991, Dalakas a modifié les critères de Peter et Bohan et intégré la MI (8). La distinction entre PM/DM et MI est essentiellement fondée sur l'histologie. Les critères de MI se sont ensuite étoffés de façon indépendante (9).

Les avancées en immunologie ont permis de préciser d'avantage les critères de MII avec la mise en évidence d'anticorps spécifiques : anticorps anti-aminoacyl-tRNA synthétases, anti-Mi-2 et anti-SRP (10). Puis la description histologique a été intégrée, distinguant l'infiltrat péri-fasciculaire de la DM de l'infiltrat entourant mais n'affectant pas les fibres endomysiales de la PM (11). Ne répondant pas à ces nouveaux critères histologiques et immunologiques précis, un autre groupe, celui des « myosites non spécifiques » est défini, s'avérant plus large que prévu (11).

En 2003, les experts de l'*European Neuromuscular Centre* (ENMC) ont proposé d'autres critères très détaillés avec des critères d'inclusion et d'exclusion cliniques, biologiques ou surtout histologiques, en excluant la MI (12). Les MNAI sont ainsi définies, associées à des anticorps anti-SRP (13) et anti-HMGCR (14).

Trojanov *et al.* ont ensuite proposé une classification clinico-sérologique qui fait la part belle aux syndromes de chevauchement (15). Ces derniers comprennent à la fois des signes cliniques de chevauchement tels que le phénomène de Raynaud, les mains de mécaniciens ou les arthrites, mais aussi des atteintes d'autres organes tels que l'œsophage (hypomotilité) ou le poumon (pneumopathie interstitielle) et enfin des anticorps de chevauchement avec toujours les anti-aminoacyl-tRNA synthétases mais également ceux du spectre de la sclérodermie comme les anti-centromères, les anti-Pm/Scl ou les anti-Ku (15). Certains de ces SC ont pu être individualisés : syndrome des anti-synthétases (16) et scléromyosite (17).

En 2017, l'*European Ligue Against Rheumatism* (EULAR) et l'*American College of Rheumatology* (ACR) ont simplifié les critères de classification en distinguant les patients avec une MII « définie », « possible » ou « probable », puis en précisant le sous-type : DM, PM et IBM mais aucun autre, en raison de la faible taille des échantillons (18).

Récemment, des classifications plus intégratives ont été proposées (19,20). Elles incluent les caractéristiques cliniques (musculaires et extra-musculaires), sérologiques et histologiques. La PM n'est plus une entité à part entière, mais une manifestation d'une MII à définir, et tend donc à disparaître (20).

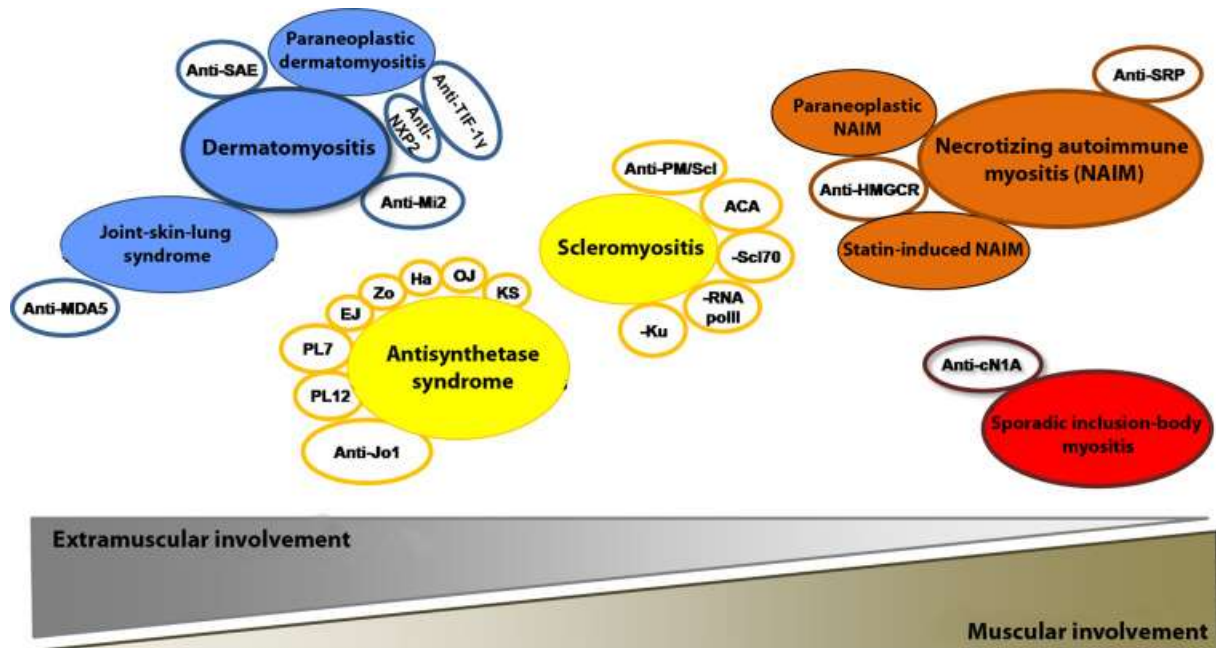


Figure 1. Distinction des sous-types de myopathies inflammatoires idiopathiques. La présence des auto-anticorps permet de classer les patients en groupe homogène. Extrait de (20).

Manifestations cliniques des myopathies idiopathiques inflammatoires

La faiblesse musculaire est un trait commun des MII. Volontiers proximale, d'installation progressive, elle entraîne des difficultés à monter les escaliers ou à se lever d'une chaise (« signe du tabouret »). L'atteinte des muscles du cou entraîne une tête tombante tandis que celle des muscles pharyngés se manifestent par une dysphagie ou une dysphonie (1).

Les manifestations extra-musculaires, parfois prédominantes en cas de SC, comprennent : fièvre, arthralgies, phénomène de Raynaud, pneumopathie interstitielle et plus rarement atteinte cardiaque avec arythmie ou dysfonction ventriculaire (6).

Dans les DM, des signes cutanés spécifiques ont été décrits, comme l'érythème violacé périorbitaire, l'érythème de la face, des genoux, des coudes, des malléoles, du cou, du torse (« en V »), ou du dos et des épaules (« signe du châle »), l'éruption violacée en regard des articulations des doigts (papules de Gottron) ou encore l'érythème péri-unguéal (« signe de la manucure ») (21). Les DM sont souvent paranéoplasiques (22).

La MI touche des individus plus âgés. L'atteinte musculaire est asymétrique, distale (doigts > épaules, genoux > hanche) et parfois axiale (camptocormie, tête tombante). La dysphagie est fréquente (23).

Les MNAI se manifestent de façon aiguë ou subaiguë et comprennent une atteinte musculaire généralement sévère, des myalgies et un taux de CPK très élevé. Elles sont associées aux cancers, aux infections virales (VHC, VIH) ou à une connectivite (sclérodermie systémique), en plus des formes à anticorps anti-SRP et anti-HMGCR (24). Elles répondent mal aux corticoïdes.

Les SC sont l'association d'une myosite à une connectivite bien définie, comme le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodermie systémique (SSc) ou la connectivite mixte (CM) (15). Mais de nouvelles entités ont été récemment individualisées, comme le syndrome des anti-synthétases (SAS), qui repose sur la présence d'anticorps anti-tRNA synthétases associée à une des manifestations suivantes : une pneumopathie interstitielle, un phénomène de Raynaud, une fièvre inexplicée ou des « mains de mécaniciens » (16). Un tableau associant une myosite et des signes de sclérodermie (Raynaud, sclérodactylie, calcinose, ulcérations) correspond à la scléromyosite (SCM) (17).

La PM est finalement devenue un diagnostic d'exclusion, car une atteinte musculaire isolée est rarement retrouvée. Ce groupe se réduit progressivement au fur et à mesure de l'individualisation de nouvelles entités (20).

Outils diagnostiques dans les myopathies inflammatoires idiopathiques

Le diagnostic de MII repose non seulement sur des critères cliniques mais aussi sur des critères biologiques, histologiques et d'imagerie.

Sur le plan biologique, une augmentation du taux de CPK, de lactate déshydrogénase (LDH), d'aspartate transaminase (ASAT) and alanine transaminase (ALAT) ou d'aldolase. La présence d'auto-anticorps spécifiques oriente vers un sous-type précis (Fig. 1).

La biopsie musculaire permet de distinguer les différents groupes de MII. Ainsi, une atrophie ou un infiltrat inflammatoire périfasciculaire signe une DM, une nécrose peu inflammatoire une MNAI et la présence de vacuoles bordées une MI (12).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) retrouve un œdème musculaire en hypersignal T2 mais aussi une involution graisseuse et une atrophie.

L'électromyogramme (EMG) met en évidence un tracé myogène anormalement riche en unités motrices par rapport à l'effort fourni (sommation spatiale) et des potentiels polyphasiques, de durée brève et de faible amplitude.

La tomographie par émission de positons (TEP) met en évidence un hypermétabolisme des muscles inflammatoires, qui de plus est corrélé à l'atteinte histologique, au taux de CPK et à l'atteinte visualisée à l'IRM (25). C'est surtout un outil indispensable pour la recherche d'une néoplasie sous-jacente (26).

Epidémiologie et physiopathologie des myopathies inflammatoires idiopathiques

L'incidence des MII est comprise entre 1,16 à 19/millions/an et leur prévalence entre 2,4 à 33,8/100000 habitants (27). La prévalence du syndrome des anti-synthétases à anticorps anti-Jo-1 est estimée à 1,5/100000 habitants (28). Les MNAI à anticorps anti-SRP représentent 5% des IIM (29). L'incidence des MNAI à anticorps anti-HMGCR serait de 4/100000 patients-années (30). L'épidémiologie des MI est mieux connue avec prévalence de 51,3 à 70/millions d'habitants en Australie et aux Etats-Unis (23,31).

Certains virus pourraient être des facteurs déclenchants des MII, avec plusieurs arguments en faveur. Tout d'abord, la survenue des MII connaît une variation saisonnière. Leff *et al.* ont montré en particulier que les SAS apparaissaient au printemps et les MNAI à anticorps anti-SRP à l'automne (32). De plus, des anticorps dirigés contre Coxsackie B et HTLV-1 sont plus fréquemment retrouvés chez des patients souffrant de MII que chez des sujets sains (33,34).

L'hypothèse avancée est celle d'une infection virale latente induisant une réponse auto-immune, mais aucun ADN viral n'a été retrouvé dans le muscle (35). Toutefois, l'infection pourrait déclencher l'inflammation qui évoluerait ensuite par elle-même (35). D'autre part, le pathogène peut altérer certaines protéines qui vont être reconnues par le système immunitaire. Ainsi, la présentation de l'ARN de l'hôte, utilisée pour la réplication virale, associée à une protéine virale peut casser la tolérance immunitaire (36). Le mimétisme moléculaire reste une hypothèse séduisante. Des séquences similaires entre pathogène et protéine de l'hôte peuvent induire une réactivité croisée entre réponse spécifique contre l'antigène et auto-anticorps (37). Il existe par exemple une homologie de séquence entre les autoantigènes histidyl-tRNA synthetase (Jo-1), alanyl-tRNA synthetase (PL-12) et plusieurs virus comme EBV, adénovirus et influenza (38).

Le cancer serait impliqué dans la survenue des MII (22). Une myosite associée au cancer (MAC) est définie par la survenue d'un cancer dans les 3 ans suivants ou précédents le diagnostic de MII, et surtout une évolution de la myosite parallèle au cancer i.e. régression de la myosite si évolution favorable de la néoplasie (39). Certains anticorps sont fortement associés au cancer comme les anticorps anti-TIF1 γ et les anticorps anti-NXP-2, les anticorps anti-SAE et parfois anti-HMGCR (40–42). En exprimant des protéines normales mutées ou néoantigènes, le cancer peut déclencher une réaction immunitaire disproportionnée avec réaction croisée contre des tissus normaux. Pinal-Fernandez *et al.* ont retrouvé des mutations du gène codant pour TIF1 γ dans les tumeurs des patients avec MAC et anticorps anti-TIF1 γ (43). L'immunité anti-tumorale peut aussi se développer contre des protéines normales de l'hôte fortement exprimées par la tumeur, ou antigènes associés à la tumeur. Dans les MAC, le cancer peut exprimer des antigènes musculaires, conduisant ainsi à la myosite (44).

Il existe également des myosites induites par les médicaments. L'exemple le mieux documenté est celui des MNAI à anticorps anti-HMGCR après exposition aux statines. L'HMGCR est la cible des statines avec comme hypothèse principale une modification de la conformation de la protéine et exposition d'épitopes cryptiques (45). Contrairement MAC qui suivent l'évolution du cancer, la MNAI à anti-HMGCR continue à progresser même après arrêt des statines. C'est la forte expression d'HMGCR par le muscle en régénération qui procurerait une source continue d'antigène et perpétuerait la réponse immunitaire (14).

Maladie thromboembolique veineuse dans les myopathies inflammatoires idiopathiques

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) comprend la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). Il s'agit d'un problème de santé publique avec des conséquences potentiellement graves et un impact économique non négligeable (46). Il existe des facteurs de risque bien identifiés tels qu'une immobilisation prolongée ou le cancer (47).

Les patients souffrant de maladies auto-immunes sont plus à risque que la population générale, les patients atteints de MII y compris (48,49).

Il existe des études reposant sur des cohortes nationales (48–54) ou les études monocentriques (55,56), dont les objectifs étaient d'étudier la prévalence de la MTEV dans les MII, les facteurs de risque de survenue et le pronostic. Or, ces études comportent des limites :

- 1- Elles séparent les cas en PM et DM uniquement, selon la classification de 1975 de Peter et Bohan (4,5) et n'incluent pas les sous-groupes plus récemment décrits.
- 2- Elles n'analysent pas ou peu les facteurs de risque classiques : immobilisation, cancer, traitement hormonal, obésité etc.
- 3- Elles n'analysent pas ou peu les facteurs de risques inhérents aux MII : syndrome inflammatoire, traitements, glucocorticoïdes et immunoglobulines intraveineuses (IVIG) entres autres.

Or l'identification des situations à risque de MTEV ou la stratification des sous-groupes de patients plus à risque de MTEV est un enjeu crucial dans la prise en charge des MII afin de renforcer la surveillance et mettre en place des mesures préventives nécessaires.

C'est dans ce but que nous avons conduit une étude rétrospective multicentrique et recueilli les cas de MII dans les hôpitaux de Nancy (54), Strasbourg (67), Metz (57), Epinal (88) et Bar-le-Duc (55).

ARTICLE

Risk Factors of Venous Thromboembolism in Idiopathic Inflammatory Myopathies

Julien Campagne¹, Thomas Moulinet¹, Jonathan Epstein², Sabine Revuz³, François Maurier³, Marie-Hélène Schuhmacher⁴, Philippe Evon⁵, Alain Meyer⁶, Roland Jausaud¹.

¹ Internal Medicine and Clinical Immunology Department, Brabois University Hospital, Nancy, France.

² Public Health Department, Brabois University Hospital, Nancy, France.

³ Internal Medicine Unit, Private Hospitals of Metz, Metz, France.

⁴ Internal Medicine Unit, Emile Durkheim Hospital, Epinal, France.

⁵ Internal Medicine Unit, Jeanne d'Arc Hospital, Bar-le-Duc, France.

⁶ Rheumatology Unit, Hautepierre University Hospital, Strasbourg, France.

Corresponding author

Julien Campagne, Internal Medicine and Clinical Immunology Department, Brabois University Hospital, Nancy, France.

Tel: +33 383 157 243

Fax: + 33 383 153 406

E-mail: j.campagne@chru-nancy.fr

ABSTRACT

Introduction. Idiopathic inflammatory myositis (IIM) are heterogeneous disorders characterised by skeletal muscle weakness and muscle inflammation. IIM can be classified in dermatomyositis (DM), polymyositis (PM), antisynthetase syndrome (ASS), scleromyositis (SCM), inclusion body myositis (IBM) and immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM). Several population-based studies demonstrated a higher risk of venous thromboembolism (VTE) compared to healthy controls. In these works, myositis were divided in PM and DM but never in newly defined subgroups, and risk factors of VTE have not been precisely analyzed.

Objective. Identify VTE specific risk factors in IIM and analyse this disease in different subtypes of myositis.

Patients and methods. All adults with IIM hospitalized at least once in Internal Medicine units of 5 hospitals from Eastern France, from 01/31/2004 to 01/31/2018, were included. We reclassified patients in subgroups of myositis, according to well-accepted and recent criteria.

Results. VTE occurred in 12% of cases, mostly within the first-year of follow-up. Immobilization (20%), infection (10%), malignancy (20%), disease activity (31%), intravenous immunoglobulins (17%) and glucocorticoids (55%) were conditions observed at VTE diagnosis. In univariate analysis, we found that patients with VTE were older than those without VTE and they had more frequently a personal history of venous thromboembolism. These patients experienced significantly more dysphonia, received more ciclosporin and a greater number of previous therapeutic lines, compared to patients without VTE. We compared VTE-free survival in 2 clusters : DM, PM, ASS, Overlap syndrome, IMNM versus SCM, IBM and unspecified myositis. Hazard ratio was 4,21 (CI95% 1,012-17,50, $p < 0,05$).

Conclusion. Common risk factors were reported but also unexpected others, reflecting a more severe disease. VTE risk seemed to be different between different subtypes of IIM. Identification of clusters allow us to target patients with such signs and start early prophylactic measures.

HIGHLIGHTS

1. Venous thromboembolism is a quite frequent but not severe complication during inflammatory myopathies, occurring in 12% of cases in our population, mostly within the first-year of follow-up.
2. Conditions associated with venous thromboembolism included immobilization, malignancy, medication and thrombophilia.
3. Comparison between patients with and without venous thromboembolism allowed identification of potential risk factors: age, personal history of venous thromboembolism, dysphonia, ciclosporin and number of previous therapeutic lines.
4. A particular cluster, including dermatomyositis, polymyositis, anti-synthetase syndromes, overlap syndromes and immune-mediated necrotizing myopathies had a higher risk of venous thromboembolism (HR=4,21 (CI95% 1,012-17,50, p<0,05) than a subgroup with scleromyositis, inclusion body myositis and unspecified myositis.

INTRODUCTION

Idiopathic inflammatory myositis (IIM) are acquired and heterogeneous disorders characterised by skeletal muscle weakness and muscle inflammation in adults. IIM is an extremely rare condition with an estimated incidence at 7.98/million/year and prevalence at 14/100000 (1). Peter and Bohan were the first to separate IIM in two main subgroups: dermatomyositis (DM) and polymyositis (PM), mostly based on cutaneous involvement with or without muscle impairment (2,3). Later, inclusion body myositis (IBM) was described. IBM differed from DM or PM by clinical presentation (distal muscle impairment) and by histology (rimmed vacuoles in muscle biopsy) (4,5). Immunological advances dramatically changed the case definition with a first classification based on antibodies by Love *et al.* (6),

later updated by Troyanov *et al.* (7). Overlap myositis was considered as a major subgroup, including patients with clinical features or antibodies of antisynthetase syndrome or systemic sclerosis (7). By 2003, European Neuro Muscular Center workshop led to a new classification of PM and DM, providing an important place for pathological findings (8). Thus, immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) could be distinguished (8). Nowadays, 20 antibodies have been discovered and most of them are highly specific of IIM (9). By 2017, EULAR/ACR criteria allowed classification of 'definite', 'probable' and 'possible' IIM (10) and separated IIM in DM, amyopathic DM, PM and IBM but not in more subtypes. Recently, Meyer *et al.* proposed a new classification based on symptoms, autoantibodies and muscle histology (9) with a division of IIM in 6 subgroups : DM, IMNM, antisynthetase syndrome (ASS), scleromyositis (SCM) and IBM.

Venous thromboembolism (VTE) consists in pulmonary embolism (PE) and deep venous thrombosis (DVT). Strong evidence has emerged for an association between autoimmune diseases (AID) and VTE. Although this link could still be debated in the most common AID, type 1 diabetes and Grave's disease, it appears to be robust in others, based on their prevalence in industrialized countries (11) (**Tab. 1**).

Mechanisms of thrombosis remain unclear. Inflammation and coagulation pathways are very close from each other with complex interactions (12). Inflammation provokes hypercoagulable state by induction of Tissue Factor, endothelial dysfunction, inhibition of Protein C pathway or inhibition on fibrinolysis by an increase in Plasminogen Activator Inhibitor 1 (13–15).

In IIM, VTE risk has been studied in large nationwide studies, demonstrating that this risk is higher in patients suffering from myositis than in the rest of the population (16–21). Pregnant women with PM or DM (22) experienced more VTE than healthy controls. VTE were also studied in smaller cohorts (23,24). Two meta-analysis on this topic were recently

performed (25,26). Interestingly, in all these studies, IIM were divided in PM and DM but never in newly defined subgroups. Otherwise, risk factors of VTE have not been precisely studied in these works. In IIM, classical risk factors are mixed with more specific ones : immobilization, possibly due to muscle weakness, cancer, which is strongly associated with some IIM subgroups (27) or corticosteroid therapy, almost always used in first line treatment (28).

The aim of our study was to identify VTE specific risk factors in recently defined different subgroups of IIM. To achieve this goal, we performed a retrospective and multi-center cohort study in East of France.

METHODS

This multicentric retrospective study was based on data from Internal Medicine units in 5 hospitals from Eastern France (Nancy, Strasbourg, Metz, Epinal and Bar-le-Duc). We used the Program for Medicalization of Information Systems (PMSI (29), www.atih.sante.fr) and identified cases according to the WHO International Classification of Diseases (ICD) codes for myositis (M60), dermatomyositis (M33.1), polymyositis (M33.2), antisynthetase syndrome (D89.89), IBM (G72.41) and we added Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) (M35.1). Study design was accepted by ethics committees.

Patient selection

All adult hospitalized at least once for the diagnosis or the follow-up of an IIM, from 01/31/2004 to 01/31/2018 were included. Individuals with a diagnosis under 18 years of age and those with an other diagnosis were excluded.

Groups and definitions

As performed in the recent analysis of EuroMyositis registry (30), we operated a reclassification to define each subgroup of IIM. ‘Definite’ or ‘probable’ DM and PM were

first identified by applying Peter and Bohan criteria (2,3). IBM cases had to fulfill the Medical Research Council, Griggs et al. or European Neuromuscular Centre diagnostic criteria (31–33). Any case of PM with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (anti-HMGCR) or anti-Signal Recognition Particle (anti-SRP) antibodies were classified as IMNM (34). Anti-synthetase syndrome (ASS) subgroup was defined in accordance with Connors et al. criteria (35), pivotally based on the presence of anti-Jo1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ or anti-OJ antibodies. After that, the lasting myositis were identified as ‘overlap syndrome’ (OS) if associated with the following connective tissue diseases: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (36), Systemic Sclerosis (SS) (37), Rheumatoid Arthritis (RA) (38), Sjögren’s syndrome (SGS) (39), or MCTD (40,41). With ASS and MCTD, scleromyositis is another scleroderma overlap syndrome (42,43). Thus, patients with myositis associated with anti-Pm/Scl (44) and anti-Ku (9,45) antibodies were isolated patients in a single group of SCM. Remained IIM were classified in ‘Unspecified myositis’ (UM). Altogether, we finally distinguished 8 subgroups : DM, PM, ASS, SCM, OS, IBM, IMNM and UM.

Malignancy was reported in our study. ‘Cancer-associated myositis’ (CAM) named an IIM with a diagnosis of malignancy within 3 years of IIM diagnosis (7). As previously described (30), smoking was defined as having ever smoked at least one cigarette per day for more than 1 year. ‘Rash’ included Gottron’s papules, heliotrope rash, V-neck sign, shawl sign and erythroderma. Cardiac involvement implied the occurrence of pericarditis, myocarditis, arrhythmia or sinus tachycardia during IIM disease course. Interstitial lung disease was recorded depending on CT findings (linear, reticular or ground glass opacities, or fibrosis) but also abnormal pulmonary function tests. A line of therapy was defined as a new drug introduction in case of poor control or relapse of the disease.

Data collection

Demographic, medical history, clinical, biological and histological data, results of complementary exams, such as EMG and MRI, and treatments were collected in each patient file.

Statistical analysis

We used Epi Info™ software to analyze the data. To compare cases with VTE to those without VTE, we performed Wilcoxon's test for quantitative variables and chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables. We used GraphPad Prism 5™ to analyze VTE-free survival. We performed log-rank test to compare Kaplan-Meier curves.

RESULTS

Baseline characteristics of the population

By consulting the PMSI database, 255 cases were firstly selected (**Fig. 1**), 203 of whom fulfilled our criteria for analysis. After a reclassification of cases, this cohort was divided into 8 subgroups: 31 DM (15%), 14 PM (7%), 56 ASS (28%), 28 SCM (14%), 26 OS (13%), 11 IBM (5%), 13 IMNM (6%) and 24 UM (12%) cases (**Tab. 2**). Noteworthy, OS subgroup encompassed 17 patients with Mixed Connective Tissue Disease (65%), 6 with Systemic Sclerosis (23%), 2 with Sjögren's syndrome (8%) and 1 with Systemic Lupus Erythematosus (4%) (*data not shown*).

Overall, 148 women (73%) and 55 men (27%) were included in this study. This sex ratio was approximately the same in each subgroup excepted in IMNM that included 62% of males and 38% of females. The mean age at IIM diagnosis was 51 years, varying from 45 years in OS cases to 60,3 years in IBM cases. The median follow-up of 4,22 years (*data not shown*).

Muscular weakness was experienced by 57% of patients with a progressive onset (72%) and affected proximal muscles (72%). This was more experienced in PM (100%), IBM (100%), IMNM (86%) and DM (77%) cases but much less in those with ASS (48%) or SCM (29%). Cutaneous signs were reported, including rash (33%), Raynaud's phenomenon (37%), periungueal erythema (14%), 'mechanic's hands' (24%), calcinosis (5%) and ulcerations (17%) with substantial differences between subgroups. All DM patients had a rash and they were the greatest number to have periungueal erythema (42%). Raynaud's phenomenon affected more individuals with OS (85%), SCM (64%) and ASS (36%). Mechanic's hands were found in half of the cases of ASS and in 32% of those with OS. Calcinosis predominantly affected OS (15%) and SCM (11%) cases. Ulcerations were mainly reported in OS (46%), but also in DM (19%), ASS and SCM (18%) subgroups. Arthritis occurred in 30% of all patients and was more experienced by those with SCM (54%), OS (46%) or ASS (39%).

37% of patients smoked or had smoked at IIM diagnosis, varying from almost half of patients suffering from IMNM and ASS to one-quarter of those with IBM or UM.

Creatine Phosphokinase (CPK) was elevated in 70% of the cohort with a mean concentration of 2840 UI/l (*data not shown*), and mostly in PM (100%), IMNM (100%) and IBM (86%) subgroups. Inflammation, assessed by an elevated C-Reactive Protein (CRP) level, affected nearly half of all patients. This was mainly observed in those with ASS (70%), DM (65%) and OS (50%). Antinuclear antibodies (ANA) were often reported (71%) and these were positive almost in all the cases of SCM (96%) and OS (92%) and commonly in those with DM, PM and ASS (70%). About antibodies to Extractable Nuclear Antigens (anti-ENA), anti-SSA were notably found in cases of OS (27%), SCM (21%) or ASS (18%) and anti-ribonucleoprotein (anti-RNP) in OS subgroup (65%). Interestingly, anti-Ro52 antibodies were primarily found in ASS patients (32%). We detailed specific antibody types in DM: anti-Mi2 (6%), anti-melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5, 10%), anti-nuclear

matrix protein (NXP2, 3%) and anti-transcription intermediary factor 1 γ (TIF1 γ , 13%); in ASS: anti-Jo1 (66%), anti-PL7 (11%), anti-PL12 (16%), anti-EJ (7%) and anti-OJ (2%); in SCM: anti-Pm/Scl (71%) and anti-Ku (29%), and in IMNM: anti-SRP (77%) and anti-HMGCR (23%).

Interstitial lung disease (ILD) was the most frequent extramuscular complications (42%), followed by dysphagia (24%), cardiac involvement (13%) and malignancy (CAM, 7%). ILD appeared as a major complication in ASS cases (73%), and to a lesser extent in those with SCM (46%), OS (46%) and PM (43%), but did not affect patients with IMNM (0%) and IBM (8%). Dysphagia occurred in 50% of PM, 42% of OS and 31% of IMNM cases. Cardiac disorders happened more in PM (36%) and in OS (31%) but spared DM, SCM, IBM and IMNM (<10%) subgroups. Malignancy was reported in the medical history or detected after IIM onset in 32 cases (16%), mostly in those with UM (29%) and DM (23%). CAM criteria were met by only half of these cases, with still the greatest number in UM (21%) and DM (19%) subgroups.

Cases with IBM (18%), OS (15%), ASS (14%) and DM (13%) had a higher proportion of VTE compared with those with IMNM (8%), UM (8%), SCM (7%) or PM (7%).

Medications consisted largely of glucocorticoids (90%) with only slight differences between subgroups (77%-100%). High proportion of ASS, SCM and IMNM cases received methotrexate (77%, 71% and 71%, respectively). Azathioprine was less administered, mostly in IMNM (62%) and ASS (31%) patients. Hydroxychloroquine was given to half OS cases and to one-third of those with DM or SCM. IVIG were used in almost all IMNM patients (85%) and remained a cornerstone of PM/DM treatment (>60%). Individuals with ASS (20%), IMNM and OS (15%) were the most likely to require cyclophosphamide infusions. Rituximab was given in 31% of IMNM cases and 20% of those with ASS. Mycophenolate

was used essentially in ASS (23%) and PM (21%) subgroups but also in DM, OS and IMNM with the same proportion (around 15%). We focused on the total number of medications used and found that the median for the entire population was 3. IMNM cases received more drugs (median=4) than those with SCM or IBM who required only 2. The median number of therapeutic lines was 2: patients with PM, ASS or IMNM needed 2 lines, whereas those with another IIM subtype received a media of 1 line.

Description of venous thromboembolic events

Twenty-nine venous thromboembolic events occurred in our series (14,3%) : 19 DVT alone, 7 DVT with PE and 3 PE alone. Two individuals had two thromboembolic events, one had 4 VTE during the follow-up, thus there were 24 first episodes of VTE. The delay from the diagnosis was 4,7 years on average but 34,7% happened within the first year of follow-up (**Fig. 2**). At diagnosis, we observed that 20% of patients were immobilized, 10% were infected, 20% suffered from a malignancy, 55% were under glucocorticoids and 17% were under IVIG therapy. IIM was active in 9 cases (31%). In DVT, 15 were unilateral (58%) versus 6 bilateral (32%), the main part concerned lower limbs (73%), among which 6 involved popliteal vein. PE were mostly unilateral (60%) rather than bilateral (20%), 1 was segmental (10%), 5 were subsegmental (50%) and 2 affected both locations (20%). Any patient was transferred in intensive care unit or died due to VTE. Six patients with VTE had thrombophilia testing and 1 protein S deficiency, 2 activated protein C resistance (APCR), 1 factor V Leiden mutation and 1 hyperhomocysteinemia were discovered. Nobody was found having antiphospholipid antibodies.

Risk factors of venous thromboembolism

We compared cases with or without VTE to identify potential risk factors. Sex ratio was not different between the two groups. Patients with VTE were older than those without VTE (59 vs 51 years on average, $p=0,054$). Their follow-up was significantly longer (6,5 vs 4

years on average, $p < 0,05$). VTE frequency in different IIM subgroups was not statistically different.

Smoking and hormone replacement therapy (HRT) did not appear as risk factor for VTE. A higher proportion of individuals with VTE had a personal history of VTE compared with those without (17% vs 5%, $p\text{-value}=0,052$). Malignancy was as frequent in VTE as in non VTE subgroup (6% vs 8%).

In clinical examination, neither obesity, fever, rash, Raynaud's phenomenon, periungueal erythema, arthritis, mechanic's hands, calcinosis or ulcerations was shown to be differently experienced.

ILD, cardiac involvement, heart failure, CAM and dysphagia were found with a similar frequency among VTE and non-VTE cases. Interestingly, dysphonia affected 13% of the former and only 2% of the latter ($p < 0,05$).

Type of medication used and its number was not different, excepted for ciclosporin treatment that was more given in patients with VTE (8% of cases with VTE vs 1% of cases without VTE, $p=0,069$) but with a very small absolute number of subjects. Number of lines of therapy was significantly higher in VTE subgroup (2 lines vs 1 line, $p < 0,05$).

Proportion of patients deceased during the follow-up was higher in VTE subgroup but not significantly.

Venous thromboembolism-free survival

We analyse VTE-free survival for each subgroup of IIM and showed that cumulative incidence varied from one group to another but also from early to late follow-up (**Fig. 3a**). As we observed that VTE mainly occurred in the first year after IIM diagnosis, we considered as relevant to focus on the five first years (**Fig. 3b**). We individualized 2 clusters : SCM, IBM and UM in one hand, that had no VTE, and the remainder subtypes, DM, PM, ASS, OS and

IMNM on the other hand. VTE-free survival was different between these two clusters with a hazard ratio of 4,21 (CI95% 1,012-17, $p < 0,05$) (Fig. 3c).

DISCUSSION

This work was intended to identify risk factors of VTE with a focus on newly defined IIM subtypes.

Demographic data are in line with previous works: mean age at diagnosis was 51 years old, similarly to the recent Euromyositis Registry (30). Sex ratio was also close with 69% of women and 31% of men (vs 73% and 27% in our study). Surprisingly, we reported only 57% of muscle weakness. This could be explained by a substantial proportion of cases with ASS or SCM, whose diagnosis was made essentially on antibody positiveness and extra-muscular signs such as Raynaud's phenomenon or ILD (44,46,47). The other explanation is that we considered a muscle weakness based on Medical Research Council scale (48), which was inconstantly performed. When lacking, we focused on CPK level, MRI or biopsy to confirm muscle involvement. The great number of ASS is linked to the strong local collaboration between Internal Medicine and Pneumology departments, allowing early diagnosis, since lung injury was one of the most affected organs (46,49), and sometimes the only involved (50).

Reclassification of cases enabled to identify well-defined subtypes with consistent findings. As expected, DM cases experienced more rash and periungueal erythema (51) and was the most often associated with cancer (52,53). Patients with IBM and IMNM primarily suffered from muscle weakness with only few extra-muscular signs (54,55). ASS cases had the highest rate of mechanic's hands and ILD (46), whereas those with SCM largely reported Raynaud's phenomenon and arthritis (42). Since Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) and Systemic Sclerosis (SSc) represented the main part of overlap syndromes, we observed the highest proportion of Raynaud's phenomenon, arthritis, calcinosis and ulcerations in this

subgroup (37,41). Patients with IBM were known to be older than those with another IIM (30,55). Patients with IMNM needed IVIG in 85% of cases and received the greatest number of medications, reflecting the severity of IMNM compared to the other IIM subtypes (56). Interestingly, one of the highest rate of smokers was found in ASS subgroup, consistently with studies showing a link between smoking and anti-Jo1 antibodies development (57,58).

Overall, VTE was reported in 12% of cases, at the same proportion as cardiac involvement (59). So far, 6 nationwide study have explored VTE in IIM and demonstrated a higher risk than general population (**Supplementary Tab. S1**). PM and DM cases were sometimes analyzed separately, showing contradictory results with a higher risk in PM (20) or in DM (21,22). In smaller series, VTE occurred only in patients with DM (23,24). Comparison with our results remain delicate since authors only distinguished DM and PM according to Peter and Bohan criteria (2,3). According to these criteria, PM was the most common IIM, but after using recent criteria the number of PM dramatically decreased. PM has been progressively replaced by overlap myositis (ASS, SCM...) (60). We applied them to allow comparison with previous series (23,24) (**Supplementary Tab. S2**): we classified 93 cases as PM/DM, with 12,9% of VTE. Gaitonde et Ballou reported a close proportion of 11,6% in their series of 43 PM/DM patients (23), whereas Selva-O'Callaghan found that VTE occurred in 6,2% of 97 cases (24).

No VTE episode resulted in death or transfer in intensive care unit, whereas previous studies reported a case fatality rates for DVT and PE of 5% and 23%, respectively (61)(62).

Prolonged immobilization, due to muscle impairment, could be a confounding factor in studies of VTE in IIM. At VTE diagnosis, 20% of cases were immobilized. However, proportion of those who had muscle weakness or elevated CPK level was no significantly different between VTE and non-VTE subgroups. The analysis of other parameters potentially

implied, such as level of muscle deficiency (based on MRC scale) or amyotrophy, revealed no difference (*data not shown*).

20% of VTE cases suffered from a malignancy, whose link with thrombosis has been well-established (53,63). Again, we did not find any statistical difference by comparing with patients without VTE, inversely to Antovic et al., in a recent population-based study, who noted an higher incidence of VTE in patients with previous cancer (21).

Inflammatory and coagulation pathways are deeply interlinked (12). Inflammation down-regulate natural anticoagulants such as proteins C and S, up-regulate procoagulants such as tissue factors, and suppress fibrinolysis, leading to a hypercoagulable state (15,64). In addition, thrombosis in small vessels and increased concentrations of fibrinopeptide A and factor VIII-related antigen were observed in juvenile DM (65). However, we observed that IIM was active in only 9 cases of VTE (31%). On 6 thromboembolic events, Gaitonde et Ballou reported only one case that occurred during a disease flare (23). In addition, the proportion of cases with elevated CRP did not differ from one group to another.

Around one-third of VTE occurred in the first year of follow-up, and more than half within five years, in line with previous works (17,20,21,23,24).

Glucocorticoids or IVIG have been proved to increase the risk of VTE (28,66,67). 55% of cases were under glucocorticoids and 17% of them were under IVIG therapy when diagnosis of VTE was made. Univariate analysis did not revealed any statistical differences in these two drugs administration, whenever they were given in follow-up.

Thrombophilia testing appeared to be worthwhile since it appeared to be abnormal in 7/9 tested. Interestingly, we found 4 individuals with VTE and factor V Leiden mutation or APCR, which is linked to factor V Leiden mutation in 95% of cases (68). This is the most frequent thrombophilia with 3-7% of white population from European (69), and 20% of patients with a first unprovoked episode of VTE are heterozygous carriers of this mutation

(70). Factor II (prothrombin) mutation was less reported, with 1-2% of heterozygous carriers in white European individuals, and was found in 5% of people with a first unprovoked episode of VTE (71). Prevalence of protein C and protein S deficiency is around 0,3% and 0,1% (72) with a lower risk of VTE (73). Consistently, we reported only one patient with factor II mutation, and one with protein S deficiency. Altogether, it seems the addition of predisposing genetic factors and IIM could trigger VTE. Antiphospholipid antibodies were not observed in VTE cases, in line with the low prevalence (8,3%) of anticardiolipin antibodies in PM/DM (74). Except this review, association between IIM and antiphospholipid syndrome (APLS) was only related in case report (75–80).

In univariate analysis, we identified factors that statistically differed from VTE cases to non-VTE cases. Firstly, age was higher in VTE subgroup (statistical trend), reflecting an increased risk at older ages. This finding has been shared by others in series (24) or nationwide cohort study (19,21).

Patients with VTE had a longer follow-up than those without VTE (6,5 vs 4 years, $p < 0,05$). We assumed that the main reason to stop the follow-up was a prolonged remission, we could consider that VTE patients had a more serious IIM and needed more medications or monitoring.

VTE cases had more frequently a personal history of VTE (statistical trend), which is considered as an independent risk factor for VTE (81,82).

Patients with VTE experienced more dysphonia than those without VTE ($p < 0,05$). Dysphonia significantly predicts a relapsing disease course in DM (83). In a previous series of 69 patients with PM/DM, Maugars *et al.* found that dysphonia was a significant prognostic factor for death (84). Thus, it seems that VTE occurred in patients with an advanced IIM, with such severe sign.

We observed an higher proportion of cases treated by ciclosporine in VTE subset (statistical trend). Ciclosporin inhibits calcineurin which blocks IL-2 that leads to an inhibition of T cell activation. Thus, ciclosporin was useful to treat myositis and ILD, in which T cell are particularly involved (85). Since efficacy was proven in small series (86–88), ciclosporin was proposed in second-line therapy (89). In addition, ciclosporin has been proved to induce VTE (90,91). Although the exact mechanisms remain unclear, it was shown that ciclosporin increased platelet aggregation (92) and cause endothelial dysfunction with activation of the intrinsic coagulation pathway (93). Altogether, this suggests that VTE occurred in more severe disease, but also that ciclosporine could be an independent risk factor of VTE.

Cases with VTE received a median of 2 therapeutic lines whereas those without VTE needed only one line ($p<0,05$). Once again, we hypothesize that VTE patients had an advanced disease.

We used current definition of IIM subtypes to reclassify our population in 8 subgroups. Single or small series cases of VTE were previously reported in some of them including DM, paraneoplastic DM, PM, ASS, MCTD, IBM, with or without APLS, and IVIG-treated patients (75–77,80,87,94–110).

We observed that proportion of VTE was different from one subtype to another. Limiting the analysis to the first five years allowed the identification of two distinct clusters : the first one including cases with DM, PM, ASS, OS and IMNM, with VTE events, and the second including those with SCM, IBM and UM, not affected by VTE. Risk of VTE was 4-fold higher in the first subset compared to the second ($p<0,05$). SCM is a new, little-known entity, that we defined almost exclusively on anti-Pm/Scl (111) and anti-Ku (45) antibodies positiveness. This result suggests that within scleroderma spectrum, patients with scleromyositis do not share the same risk of VTE as MCTD or overlap syndrome (diagnosed

SSc associated with myositis). IBM was an IIM clearly apart from the others, considering a different clinical, electromyographic and histological presentation (112) with both inflammatory and degenerative mechanisms (113). UM patients had a ‘possible PM’ or a ‘possible DM’ according to Peter and Bohan criteria (2,3). Missing data probably prevented classification in a defined IIM subtypes. These subtypes have *a priori* nothing in common, but we observed the lowest proportions of elevated CRP and dysphagia, and the lowest number of medications and therapeutic lines in these subgroups. This is consistent with our previous results.

We acknowledge the potential limitations inherent to retrospective and observational studies. The amount of missing data was substantial, with consequences on classification and statistical analysis. Antibodies panel we test in practice have been greatly enriched during the last years. Thus, a number of cases did not have the myositis immunoblot assay (114), because the kit was not available when IIMM was diagnosed. Time of follow-up was extremely variable, with a risk of biased estimation of VTE.

CONCLUSION

If we excluded classical risk factors of VTE including age, personal history of VTE and immobilization, it seems that VTE occurrence is at least partially linked to IIM severity, assessed by symptoms such as dysphagia/dyphonia, a longer follow-up period and a greater number of therapeutic lines. Association with malignancy would not play the major role. Inflammation could be involved in VTE pathogenesis since the cluster with the highest VTE-free survival had the lowest proportion of patients with elevated CRP.

These results should be confirmed in prospective study including more patients, to allow a better study of specific risk factors in small IIM subtypes. Already, there is sufficient evidence to be more careful with patients suffering from IIM, especially elderly with an

history of VTE or those with PM, DM, ASS, OS or IMNM who experienced severe symptoms such as dysphonia and required more therapeutic lines and to propose easily prophylactic measures based on physiotherapy, support stockings and anticoagulation treatment.

Disclosure of interest: None of the authors has any conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Jan;54(1):50–63.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 13;292(7):344–7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20;292(8):403–7.
4. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology*. 1978 Jan;28(1):8–17.
5. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med*. 1989 Jul 15;111(2):143–57.
6. 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 Nov;70(6):360–74.
7. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):231–49.

8. 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 May;14(5):337–45.
9. Meyer A, Lannes B, Goetz J, Echaniz-Laguna A, Lipsker D, Arnaud L, et al. Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan 1;85(1):23–33.
10. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–64.
11. Cooper GS, Bynum MLK, Somers EC. Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3–4):197–207.
12. Dahlbäck B. Coagulation and inflammation--close allies in health and disease. *Semin Immunopathol*. 2012 Jan;34(1):1–3.
13. Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:503–14.
14. Ardoin SP, Shanahan JC, Pisetsky DS. The role of microparticles in inflammation and thrombosis. *Scand J Immunol*. 2007 Sep;66(2–3):159–65.
15. Esmon CT. Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32 Suppl 1:49–60.
16. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011;9:1.
17. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet Lond Engl*. 2012 Jan 21;379(9812):244–9.
18. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost JTH*. 2012 May;10(5):815–21.
19. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Lu C-C, Kao C-H. Increased risk of venous thromboembolism in patients with dermatomyositis/polymyositis: a nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2014 Sep;134(3):622–6.

20. 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*. 2016 Jan;75(1):110.
21. Antovic A, Notarnicola A, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Venous thromboembolic events in idiopathic inflammatory myopathy - occurrence and relation to disease onset. *Arthritis Care Res*. 2018 Mar 26;
22. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases: A Population-Based Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016 Apr;22(3):285–91.
23. Gaitonde SD, Ballou SP. Deep venous thrombosis in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2288.
24. Selva-O’Callaghan A, Fernández-Luque A, Martínez-Gómez X, Labirua-Iturburu A, Vilardell-Tarrés M. Venous thromboembolism in patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Oct;29(5):846–9.
25. Nowak M, Królak-Nowak K, Sobolewska-Włodarczyk A, Fichna J, Włodarczyk M. Elevated risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory myopathies. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:233–8.
26. Li Y, Wang P, Li L, Wang F, Liu Y. Increased risk of venous thromboembolism associated with polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:157–65.
27. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jan 13;357(9250):96–100.
28. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):743–52.
29. Couray-Targe S, Ecochard R, Colin C. [Program for medicalization of the information systems in France: tool for management and quality assessment?]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1999 Oct 2;28(29):1597–603.
30. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):30–9.

31. Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, Holton J, Sewry C, Hanna MG. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010 Feb;20(2):142–7.
32. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995 Nov;38(5):705–13.
33. Verschuuren J, Badrising U, Wintzen A, van Engelen B, van der Hoeven H, Hoogendijk J. Inclusion body myositis. In: *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. Londen: Royal Society of Medical Press. Emery AEH; 1997. p. 81–4.
34. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, Radbruch H, Butler-Browne G, Champitiaux N, et al. Necrosis in anti-SRP+and anti-HMGCR+myopathies: Role of autoantibodies and complement. *Neurology*. 2018 Feb 6;90(6):e507–17.
35. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. 2010 Dec;138(6):1464–74.
36. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
37. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47.
38. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.
39. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren’s syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9–16.
40. Kasukawa R, Sharp GC. Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies: Proceedings of the International Symposium on Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies, Tokyo, 29-30 August 1986. *Excerpta Medica*; 1987. 378 p.

41. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, Mazieres B. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol*. 1996 Dec;23(12):2055–62.
42. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):465–7.
43. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma overlap syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:85–92.
44. Török L, Dankó K, Cserni G, Szûcs G. PM-SCL autoantibody positive scleroderma with polymyositis (mechanic's hand: clinical aid in the diagnosis). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2004 May;18(3):356–9.
45. Hoa S, Hudson M, Troyanov Y, Proudman S, Walker J, Stevens W, et al. Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(35):e4713.
46. 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. *Autoimmun Rev*. 2014 Sep;13(9):883–91.
47. Belizna C, Henrion D, Beucher A, Lavigne C, Ghaali A, Lévesque H. Anti-Ku antibodies: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev*. 2010 Aug;9(10):691–4.
48. Compston A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain*. 2010 Oct 1;133(10):2838–44.
49. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014 May;13(4–5):367–71.
50. Bartoloni E, Gonzalez-Gay MA, Scirè C, Castaneda S, Gerli R, Lopez-Longo FJ, et al. Clinical follow-up predictors of disease pattern change in anti-Jo1 positive anti-synthetase syndrome: Results from a multicenter, international and retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar 1;16(3):253–7.
51. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Sep 27;7(11):664–75.
52. So MW, Koo BS, Kim Y-G, Lee C-K, Yoo B. Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2432–5.

53. Neri R, Barsotti S, Simone B, Iacopetti V, Iacopetti G, Pepe P, et al. Cancer-associated myositis: a 35-year retrospective study of a monocentric cohort. *Rheumatol Int*. 2014 Apr;34(4):565–9.
54. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):713–21.
55. Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Nov;28(6):657–60.
56. Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, Albayda J, Paik J, Danoff SK, et al. Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle. *Arthritis Care Res*. 2017 Feb;69(2):263–70.
57. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec 1;annrheumdis-2011-200182.
58. Tobacco Smoking in Different Racial Groups Is Differentially Associated with the Development of Myositis Autoantibodies and Interstitial Lung Disease in the Idiopathic Inflammatory Myopathies [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2018 Apr 2]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/tobacco-smoking-in-different-racial-groups-is-differentially-associated-with-the-development-of-myositis-autoantibodies-and-interstitial-lung-disease-in-the-idiopathic-inflammatory-myopathies/>
59. Diederichsen LP. Cardiovascular involvement in myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Nov;29(6):598–603.
60. 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. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2013 Jan 1;92(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370748/>
61. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May 1;151(5):933–8.
62. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based, Cohort Study. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159(5):445–53.
63. Bick RL. Cancer-Associated Thrombosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):109–11.

64. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010 Jan;30(1):5–6, 8–9.
65. Scott JP, Arroyave C. Activation of complement and coagulation in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1987 May;30(5):572–6.
66. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*. 1994 Feb;44(2):223–6.
67. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol*. 1997 Oct;20(5):385–93.
68. Dahlbäck B, Hillarp A, Rosen S, Zöller B. Resistance to activated protein C, the FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol*. 1996 Apr;72(4):166–76.
69. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet Lond Engl*. 1995 Oct 28;346(8983):1133–4.
70. Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Feb;3(2):305–11.
71. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698–703.
72. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet*. 2001 Oct;109(4):369–84.
73. Pintao MC, Ribeiro DD, Bezemer ID, Garcia AA, de Visser MCH, Doggen CJM, et al. Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3210–9.
74. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. *Am J Med*. 1996 Dec;101(6):576–83.
75. Sherer Y, Livneh A, Levy Y, Shoenfeld Y, Langevitz P. Dermatomyositis and polymyositis associated with the antiphospholipid syndrome—a novel overlap syndrome. *Lupus*. 2000 Jan 1;9(1):42–6.
76. François-Devos G, Leleu O, Aubry P, Jounieaux V. [Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with dermatomyositis and antiphospholipid syndrome]. *Rev Mal Respir*. 2002 Apr;19(2 Pt1):249–51.

77. Panyi A, Constantin T, Dankó K. Antiphospholipid and antisynthetase syndrome in a patient with polymyositis–rheumatoid arthritis overlap. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug 1;23(4):371–2.
78. Zubrzycka-Sienkiewicz A, Wagner T, Zabek J, Palacz A. [Symptoms and signs of polymyositis, systematic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome follow consecutively]. *Pol Arch Med Wewn*. 2008;118 Suppl:80–4.
79. Mori A, Nodera H, Nakane S, Kaji R. Transverse myelitis and polymyositis associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Oct;112(8):713–6.
80. Wang C-H, Wang N-C, Lin T-Y, Chen C-H. Anti-Jo-1 myositis and the antiphospholipid syndrome showing right ventricular thrombus: a novel overlap syndrome with atypical presentation. *Mod Rheumatol*. 2014 Sep;24(5):865–8.
81. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):610–5.
82. Prandoni P, Prins MH, Ghirarduzzi A, Pengo V, Sartori MT, Ugolotti MC, et al. Family history of venous thrombosis or sudden death as a risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012 Jun;107(6):1191–2.
83. Vuong V, Duong TA, Aouizerate J, Authier FJ, Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, et al. Dermatomyositis: factors predicting relapse. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 May;30(5):813–8.
84. Maugars YM, Berthelot JM, Abbas AA, Mussini JM, Nguyen JM, Prost AM. Long-term prognosis of 69 patients with dermatomyositis or polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Jun;14(3):263–74.
85. Yamadori I, Fujita J, Kajitani H, Bandoh S, Tokuda M, Ohtsuki Y, et al. Lymphocyte subsets in lung tissues of interstitial pneumonia associated with untreated polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Int*. 2001 Nov;21(3):89–93.
86. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, Hata K, Yoshida S, Nagai K, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1021–8.
87. Labirua-Iturburu A, Selva-O’Callaghan A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarrés M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jun;31(3):436–9.

88. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Alì L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2013 Apr;40(4):484–92.
89. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar 29;
90. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, Gruwez J, Michielsen P, Gresele P, et al. Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet Lond Engl*. 1985 May 4;1(8436):999–1002.
91. Innes A, Rowe PA, Foster MC, Steiger MJ, Morgan AG. Cyclosporin toxicity and colitis. *Lancet Lond Engl*. 1988 Oct 22;2(8617):957.
92. Fishman SJ, Wylonis LJ, Glickman JD, Cook JJ, Warsaw DS, Fisher CA, et al. Cyclosporin A augments human platelet sensitivity to aggregating agents by increasing fibrinogen receptor availability. *J Surg Res*. 1991 Aug;51(2):93–8.
93. Bombeli T, Müller M, Straub PW, Haeberli A. Cyclosporine-induced detachment of vascular endothelial cells initiates the intrinsic coagulation system in plasma and whole blood. *J Lab Clin Med*. 1996 Jun;127(6):621–34.
94. Mroz R, Korniluk M, Chyczewska E. Dermatomyositis masquerading as pulmonary embolism. *Eur J Med Res*. 2009 Dec 7;14(Suppl 4):162–4.
95. Benzaquen M, Rouby F, Bobot M, Lebowitz D, Serratrice J, Belenotti P. Pulmonary embolism induced by methotrexate in a dermatomyositis patient. *Joint Bone Spine*. 2017 Jul 1;84(4):501–2.
96. Bronner IM, van der Meulen MFG, Linssen WHJP, Hoogendijk JE, de Visser M. [Three patients with divergent presentations of idiopathic inflammatory myopathy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002 May 4;146(18):833–8.
97. Murgić J, Prpić M, Kirac I, Camino-Varela A-M, Bolanca A, Kusić Z. Dermatomyositis as paraneoplastic syndrome of peritoneal and ovarian relapse after long-term complete remission in patient with metastatic bilateral breast cancer. *Coll Antropol*. 2012 Mar;36(1):325–9.
98. Takagi Y, Hagiwara K, Sato T, Akiyama O, Ogura T, Tsugata M, et al. [Massive pulmonary thromboembolism found at autopsy in a patient with a 14-year history of polymyositis-associated nonspecific interstitial pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2008 Oct;46(10):808–13.
99. Bando M, Yamada H, Kusunose K, Hayashi S, Takagawa Y, Saijo Y, et al. Pulmonary embolism due to right atrial free-floating thrombus during echocardiographic examination: a case of a pulmonary saddle thrombus. *J Echocardiogr*. 2015 Dec;13(4):145–7.

100. Foris V, Kovacs G, Matucci-Cerinic M, Olschewski H. PL-7 Positive Antisynthetase Syndrome and Pulmonary Hypertension. *J Rheumatol*. 2013 Oct 1;40(10):1777–9.
101. Jones MB, Osterholm RK, Wilson RB, Martin FH, Commers JR, Bachmayer JD. Fatal pulmonary hypertension and resolving immune-complex glomerulonephritis in mixed connective tissue disease. A case report and review of the literature. *Am J Med*. 1978 Nov;65(5):855–63.
102. Ueda N, Mimura K, Maeda H, Sugiyama T, Kado T, Kobayashi K, et al. Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(4):335–40.
103. Saito Y, Orikasa K, Saito K, Nishimaki T, Morito T, Kasukawa R. [An autopsy case of patient with mixed connective tissue disease with pulmonary hypertension and a remarkable thrombus in pulmonary truncus]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med*. 1989 Mar;78(3):440–1.
104. Ueda Y, Yamauchi Y, Makizumi K, Kaji R, Ishibashi H, Nagasawa K, et al. Successful treatment of acute right cardiac failure due to pulmonary thromboembolism in mixed connective tissue disease. *Jpn J Med*. 1991 Dec;30(6):568–72.
105. Kasten R, Pfirmann G, Voigtländer V. [Klinefelter's syndrome associated with mixed connective tissue disease (Sharp's syndrome) and thrombophilia with postthrombotic syndrome]. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2005 Aug;3(8):623–6.
106. Jensen ML, Wieting JM, Andary MT, Fankhauser MJ, Jones MJ. Inclusion body myositis and transitional cell carcinoma of the bladder: significant resolution of symptoms after tumor excision. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997 Mar;78(3):327–9.
107. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with Intravenous Immunoglobulins: Complications and Side-Effects. *Eur Neurol*. 2003;50(3):172–5.
108. Lakhanpal S, Lie JT, Conn DL, Martin WJ. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis: a clinicopathological analysis of 65 autopsy cases. *Ann Rheum Dis*. 1987 Jan;46(1):23–9.
109. Patel RR, Iyer VN, Ryu JH. CAUSES OF DEATH IN 34 CONSECUTIVE AUTOPSY CASES OF POLYMYOSITIS/DERMATOMYOSITIS. *CHEST*. 2008 Oct 1;134(4):126P.
110. Maldonado F, Patel RR, Iyer VN, Yi ES, Ryu JH. Are respiratory complications common causes of death in inflammatory myopathies? An autopsy study. *Respirology*. 2012 Apr 1;17(3):455–60.

111. Wodkowski M, Hudson M, Proudman S, Walker J, Stevens W, Nikpour M, et al. Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects. *Autoimmunity*. 2015;48(8):542–51.
112. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014 Jul 29;83(5):426–33.
113. Gallay L, Petiot P. Sporadic inclusion-body myositis: Recent advances and the state of the art in 2016. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Oct;172(10):581–6.
114. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(5):662–73.
115. Stein PD, Goldman J, Matta F, Yaekoub AY. Diabetes mellitus and risk of venous thromboembolism. *Am J Med Sci*. 2009 Apr;337(4):259–64.
116. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Sep;29(9):1399–405.
117. Bell EJ, Folsom AR, Lutsey PL, Selvin E, Zakai NA, Cushman M, et al. Diabetes mellitus and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jan;111:10–8.
118. Stuijver DJF, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DPM, Gerdes VEA, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1077–88.
119. Pichard C. Dysthyroïdie et thromboses veineuses. /data/revues/03980499/v39i2/S0398049913003831/ [Internet]. 2014 Feb 24 [cited 2017 Sep 18]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/873074>
120. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013 Oct;65(10):1600–7.
121. Chung W-S, Peng C-L, Lin C-L, Chang Y-J, Chen Y-F, Chiang JY, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct;73(10):1774–80.
122. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, Thongprayoon C, Knight EL. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):297–304.
123. Christiansen CF. Risk of vascular disease in patients with multiple sclerosis: a review. *Neurol Res*. 2012 Oct;34(8):746–53.

124. Chung W-S, Lin C-L, Tsai T-C, Hsu W-H, Kao C-H. Multiple sclerosis increases the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort analysis. *Eur J Clin Invest*. 2015 Dec;45(12):1228–33.
125. Peeters PJHL, Bazelier MT, Uitdehaag BMJ, Leufkens HGM, De Bruin ML, de Vries F. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost JTH*. 2014 Apr;12(4):444–51.
126. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2001 Mar;85(3):430–4.
127. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011 Jul;60(7):937–43.
128. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(10):953–62.
129. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, Charlott MG, Jørgensen CH, Olesen JB, et al. Psoriasis Carries an Increased Risk of Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study. *PLOS ONE*. 2011 Mar 25;6(3):e18125.
130. Lutsey PL, Prizment AE, Folsom AR. Psoriasis is associated with greater risk of incident venous thromboembolism: The Iowa Women’s Health Study. *J Thromb Haemost*. 2012 Apr;10(4):708–11.
131. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Suksaranjit P. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *QJM Int J Med*. 2014 Oct 1;107(10):793–7.
132. Ludvigsson JF, Welanders A, Lassila R, Ekblom A, Montgomery SM. Risk of thromboembolism in 14 000 individuals with coeliac disease. *Br J Haematol*. 2007 Oct 1;139(1):121–7.
133. Lerner A, Blank M. Hypercoagulability in celiac disease--an update. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1138–41.
134. Ungprasert P, Wijarnprecha K, Tanratana P. Risk of venous thromboembolism in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;31(7):1240–5.
135. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Hsu W-H, Chen Y-F, Kao C-H. Increased risks of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in Sjögren syndrome: a nationwide cohort study. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):909–15.

136. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014 [cited 2017 Sep 19];16(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207310/>
137. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W. Risk of venous thromboembolism in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Oct;33(5):746–50.
138. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med*. 1990 May 1;112(9):682–98.
139. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 24;154(2):164–8.
140. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299–308.
141. Burgos PI, McGwin G, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII). *Rheumatol Oxf Engl*. 2010 Sep;49(9):1720–5.

FIGURES AND TABLES

| AID | Prevalence | Association with VTE | References |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Type 1 diabetes | <i>118-946/100000</i> | Debate | (16,17,115–117) |
| Grave's disease | <i>500-629/100000</i> | Debate | (17,118,119) |
| Rheumatoid arthritis | <i>310-810/100000</i> | Yes | (16,17,120–122) |
| Multiple sclerosis | <i>177-358/100000</i> | Yes | (16,17,123–125) |
| Ulcerative colitis | <i>143-378/100000</i> | Yes | (17,126–128) |
| Crohn's disease | <i>28-225/100000</i> | Yes | (17,126–128) |
| Psoriasis | <i>197-1527/100000</i> | Yes | (16,17,129–131) |
| Celiac disease | <i>50-1900/100000</i> | Yes | (16,17,132–134) |
| Sjögren's syndrome | <i>48-3500/100000</i> | Yes | (16,17,135–137) |
| Systematic lupus erythematosus | <i>32-150/100000</i> | Yes | (16,17,138–141) |

Table 1. Association between Autoimmune diseases (AID) and Venous Thromboembolism (VTE). Based on Cooper et al (11).

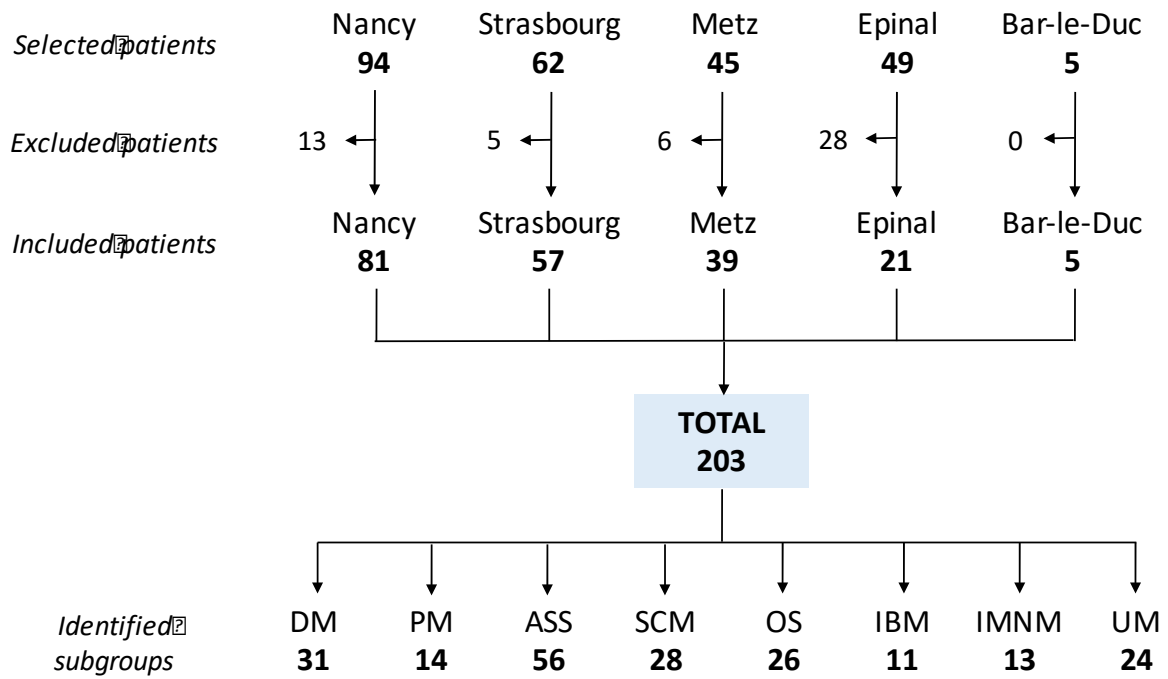


Figure 1. Flow-chart. Patients were firstly selected by screening PMSI database. Then, patients under 18 years of age, patients with another diagnosis such as isolated ocular myositis, muscular sarcoidosis or mitochondrial cytopathies and patients without a clear diagnosis were excluded. Finally, we included 203 patients and classified them as Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Anti-Synthetase Syndrome (ASS), Scleromyositis (SCM), Overlap Syndrome (OS), Inclusion Body Myositis (IBM), Immune-Mediated Necrotizing Myositis (IMNM), and Unspecified Myositis (UM).

| | DM | PM | ASS | SCM | OS | IBM | IMNM | UM | Total n (%) |
|---|--|------------------|---|---|------------------|-----------------|---|------------------|--------------------|
| Number of cases- n (%) | 31 (15) | 14 (7) | 56 (28) | 28 (14) | 26 (13) | 11 (5) | 13 (6) | 24 (12) | 203 (100) |
| Gender - n (%) of male / n (%) of female | 7 (23) / 24 (77) | 4 (29) / 10 (71) | 16 (29) / 40 (71) | 3 (11) / 25 (89) | 6 (23) / 20 (77) | 3 (27) / 8 (73) | 8 (62) / 5 (38) | 8 (33) / 16 (67) | 55 (27) / 148 (73) |
| Ethnicity - n (% per diagnosis) | | | | | | | | | |
| Caucasian | 28 (90) | 12 (86) | 50 (89) | 23 (82) | 23 (88) | 11 (100) | 9 (69) | 23 (96) | 180 (89) |
| North African | 1 (3) | 1 (7) | 4 (7) | 5 (18) | 1 (4) | 0 | 1 (8) | 1 (4) | 14 (7) |
| Sub-Saharan African | 2 (6) | 0 | 3 (4) | 0 | 2 (8) | 0 | 2 (15) | 0 | 7 (3) |
| Asian | 0 | 1 (7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 | 2 (1) |
| Mean age at IIM diagnosis- in years | 48,9 | 56,5 | 51,4 | 49,5 | 45 | 60,3 | 49,6 | 52 | 51 |
| Clinical features- n (% per diagnosis) | | | | | | | | | |
| Muscle weakness | 24 (77) | 14 (100) | 27 (48) | 8 (29) | 14 (54) | 11 (100) | 11 (85) | 9 (36) | 116 (57) |
| Rash | 31 (100) | 0 | 15 (27) | 7 (25) | 1 (4) | 0 | 3 (23) | 9 (36) | 66 (33) |
| Raynaud's phenomenon | 8 (26) | 3 (21) | 20 (36) | 18 (64) | 22 (85) | 2 (18) | 1 (8) | 2 (8) | 76 (37) |
| Periungueal erythema | 13 (42) | 0 | 5 (9) | 6 (21) | 1 (4) | 0 | 1 (8) | 3 (13) | 29 (14) |
| Arthritis | 8 (26) | 2 (14) | 22 (39) | 15 (54) | 12 (46) | 0 | 0 | 2 (8) | 61 (30) |
| Mechanics' hands | 3 (10) | 3 (21) | 29 (52) | 9 (32) | 0 | 1 (9) | 1 (8) | 3 (13) | 49 (24) |
| Calcinosis | 2 (6) | 0 | 1 (2) | 3 (11) | 4 (15) | 0 | 0 | 1 (4) | 11 (5) |
| Ulcerations | 6 (19) | 0 | 10 (18) | 5 (18) | 12 (46) | 0 | 0 | 1 (4) | 34 (17) |
| Smoker - n (% per diagnosis) | 12 (39) | 5 (36) | 25 (45) | 9 (32) | 10 (38) | 3 (27) | 6 (46) | 6 (25) | 76 (37) |
| Biology | | | | | | | | | |
| Elevated CPK | 22 (71) | 14 (100) | 42 (75) | 17 (61) | 9 (35) | 9 (82) | 13 (100) | 16 (67) | 142 (70) |
| Elevated CRP | 20 (65) | 5 (36) | 39 (70) | 8 (29) | 13 (50) | 1 (9) | 6 (46) | 9 (36) | 101 (50) |
| Antinuclear antibodies | 22 (71) | 10 (71) | 39 (70) | 27 (96) | 24 (92) | 5 (45) | 7 (54) | 10 (42) | 144 (71) |
| Anti-SSA | 2 (6) | 2 (14) | 10 (18) | 6 (21) | 7 (27) | 1 (9) | 1 (8) | 4 (17) | 33 (16) |
| Anti-SSB | 1 (3) | 1 (7) | 6 (11) | 1 (4) | 2 (8) | 1 (9) | 0 | 0 | 12 (6) |
| Anti-Sm | 0 | 1 (7) | 1 (2) | 0 | 6 (23) | 0 | 0 | 0 | 8 (4) |
| Anti-RNP | 0 | 2 (14) | 1 (2) | 0 | 17 (65) | 0 | 0 | 0 | 20 (10) |
| Anti-Sc170 | 0 | 0 | 0 | 1 (4) | 2 (8) | 0 | 0 | 0 | 3 (1) |
| Anti-Ro52 | 0 | 1 (7) | 18 (32) | 3 (11) | 3 (12) | 0 | 2 (15) | 2 (8) | 29 (14) |
| ANCA | 1 (3) | 0 | 2 (4) | 1 (4) | 2 (8) | 0 | 1 (8) | 0 | 7 (3) |
| Rheumatoid factor | 4 (13) | 3 (21) | 12 (21) | 9 (32) | 6 (23) | 3 (27) | 1 (8) | 3 (13) | 41 (20) |
| Specific antibodies | anti-Mi2: 2 (6) anti-MDA5: 3 (10) anti-NXP2: 1 (3) anti-TIF1γ: 4 (13) anti-SAE: 0 | | anti-Jo1: 37 (66) anti-PL7: 6 (11) anti-PL12: 9 (16) anti-EJ: 4 (7) anti-OJ: 1 (2) | anti-Pm/Sc1: 20 (71) anti-Ku: 8 (29) | | | anti-SRP: 10 (77) anti-HMGCR: 3 (23) | | - |

| Extramuscular complications | | | | | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|---------------|
| n(%) per diagnosis | | | | | | | | | |
| Interstitial lung disease | 3(10) | 6(43) | 41(73) | 13(46) | 12(46) | 0 | 1(8) | 7(29) | 86(42) |
| Cardiac involvement | 2(6) | 5(36) | 8(14) | 2(7) | 8(31) | 1(9) | 1(8) | 0 | 27(13) |
| Malignancy (ever) (n of these) | 7(23) | 2(14) | 7(13) | 2(7) | 5(19) | 1(9) | 1(8) | 7(29) | 32(16) |
| <i>Breast</i> | 1(14) | 0 | 2(29) | 0 | 3(60) | 0 | 0 | 1(14) | 7(22) |
| <i>Bowel</i> | 2(29) | 0 | 1(14) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(29) | 3(9) |
| <i>Ovarian</i> | 1(14) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(14) | 2(6) |
| <i>Lung</i> | 1(14) | 0 | 0 | 0 | 1(20) | 0 | 1(100) | 1(14) | 3(9) |
| <i>Other</i> | 2(29) | 2(100) | 4(57) | 2(100) | 1(20) | 1(100) | 0 | 3(43) | 16(50) |
| Cancer-associated myositis | 4(13) | 0 | 4(7) | 0 | 1(4) | 0 | 1(8) | 5(21) | 15(7) |
| Dysphagia | 6(19) | 7(50) | 11(20) | 4(14) | 11(42) | 2(18) | 4(31) | 3(13) | 48(24) |
| VTE | 4(13) | 1(7) | 8(14) | 2(7) | 4(15) | 2(18) | 1(8) | 2(8) | 24(12) |
| Treatment (n(%)) within each subtype | | | | | | | | | |
| Glucocorticoids | 30(97) | 14(100) | 52(93) | 24(86) | 20(77) | 10(91) | 12(92) | 20(83) | 182(90) |
| Methotrexate | 16(52) | 9(64) | 40(71) | 20(71) | 12(46) | 5(45) | 10(77) | 6(25) | 118(58) |
| Azathioprine | 8(26) | 4(29) | 18(32) | 3(11) | 5(19) | 2(18) | 8(62) | 6(25) | 54(27) |
| Ciclosporin | 0 | 1(7) | 2(4) | 0 | 1(4) | 0 | 0 | 0 | 4(2) |
| Antimalarials | 11(35) | 1(7) | 9(16) | 10(36) | 13(50) | 1(9) | 1(8) | 8(33) | 54(27) |
| Mycophenolate | 5(16) | 3(21) | 13(23) | 0 | 4(15) | 1(9) | 2(15) | 1(4) | 29(14) |
| Tacrolimus | 1(3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(<1) |
| Rituximab | 1(3) | 2(14) | 11(20) | 3(11) | 1(4) | 0 | 4(31) | 0 | 22(11) |
| IVIg | 19(61) | 9(64) | 24(43) | 5(18) | 6(23) | 6(55) | 11(85) | 7(29) | 87(43) |
| Plasma exchanges | 0 | 1(7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3(23) | 1(4) | 5(2) |
| Cyclophosphamide | 3(10) | 1(7) | 11(20) | 3(11) | 4(15) | 0 | 2(15) | 2(8) | 26(13) |
| Number of medications (median) | 3 | 3 | 3 | 2 | 2,5 | 2 | 4 | 2 | 3 |
| Number of lines of therapy (median) | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 |

Table 2. Description of the whole population and 9 Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) subtypes. We analyzed demographic, clinical, biological features, environmental exposure, extramuscular complications including Venous Tromboembolism (VTE) and medications for the whole population and each subtype.

DM, Dermatomyositis; PM, Polymyositis; ASS, Anti-Synthetase Syndrome; SCM, Sleromyositis; OS, Overlap syndrome; IBM, Inclusion Body Myositis; IMNM, Immune-Mediated Necrotizing Myositis; UM, Unspecified Myositis; CPK, Creatine Phosphokinase; CRP, C-Reactive Protein; IVIG, Intravenous Immunoglobulins.

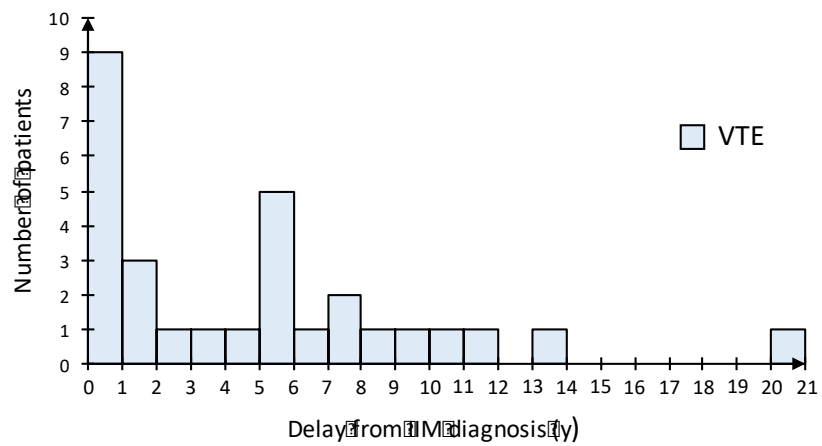


Figure 2. Delay between Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM) diagnosis and Venous Thromboembolism (VTE). VTE mainly occurred in the first year after IIM diagnosis. A peak was observed between 5 and 6 years from the diagnosis.

| | non-VTE | VTE | p-value |
|--------------------------------------|---------|--------|--------------|
| Number of cases | 179(88) | 24(12) | |
| Gender | | | |
| Male | 50(28) | 5(21) | ns |
| Female | 129(72) | 19(79) | |
| Age | 51 | 59 | 0,054 |
| Follow-up (y) | 4 | 6,5 | * |
| IIM Subtypes | | | |
| Dermatomyositis | 27(87) | 4(13) | |
| Polymyositis | 13(93) | 1(7) | |
| Anti-Synthetase Syndrome | 48(86) | 8(14) | |
| Scleromyositis | 26(93) | 2(7) | ns |
| Overlap Syndrome | 22(85) | 4(15) | |
| Inclusion Body Myositis | 9(82) | 2(8) | |
| Immune-Mediated Necrotizing Myositis | 12(92) | 1(8) | |
| Unspecified Myositis | 22(92) | 2(8) | |
| Smoker | 70(39) | 6(25) | ns |
| Hormone replacement therapy | 7(4) | 0 | ns |
| Personal history | | | |
| Autoimmune disease | 30(17) | 3(13) | ns |
| Deep Venous Thrombosis | 9(5) | 4(17) | 0,052 |
| Pulmonary Embolism | 5(3) | 1(4) | ns |
| Venous Thromboembolism | 12(6) | 4(17) | ns |
| Malignancy | 11(6) | 2(8) | ns |
| Family history | | | |
| Autoimmune disease | 24(13) | 0 | ns |
| Venous Thromboembolism | 2(1) | 1(4) | ns |
| Malignancy | 22(12) | 2(8) | ns |
| Clinical features | | | |
| Obesity | 26(15) | 6(25) | ns |
| Fever | 20(11) | 3(13) | ns |
| Muscle weakness | 99(55) | 17(71) | ns |
| Rash | 59(33) | 7(29) | ns |
| Raynaud's phenomenon | 71(40) | 5(21) | ns |
| Periungual erythema | 28(16) | 1(4) | ns |
| Arthritis | 54(30) | 7(29) | ns |
| Mechanic's hands | 43(24) | 6(25) | ns |
| Calcinosis | 10(6) | 1(4) | ns |
| Ulcerations | 32(18) | 2(8) | ns |
| Biology | | | |
| Elevated CRP | 86(48) | 15(62) | ns |
| Hypergammaglobulinemia | 46(26) | 7(29) | ns |
| Elevated CPK | 122(68) | 20(83) | ns |
| Antiphospholipid antibodies | 8(4) | 0 | ns |
| Extramuscular complications | | | |
| Interstitial lung disease | 75(42) | 11(46) | ns |
| Cardiac involvement | 22(12) | 5(21) | ns |
| Heart failure | 12(7) | 3(13) | ns |
| Cancer-associated myositis | 14(8) | 1(4) | ns |
| Dysphagia | 42(23) | 6(25) | ns |
| Dysphonia | 4(2) | 3(13) | * |
| Treatment | | | |
| Glucocorticoids | 159(89) | 23(96) | ns |
| Methotrexate | 103(58) | 15(62) | ns |
| Azathioprine | 47(26) | 7(29) | ns |
| Ciclosporin | 2(1) | 2(8) | 0,069 |
| Antimalarials | 49(27) | 5(21) | ns |
| Mycophenolate | 26(15) | 3(12) | ns |
| Tacrolimus | 1(1) | 0 | ns |
| Rituximab | 20(11) | 2(8) | ns |
| IVIg | 75(42) | 12(50) | ns |
| Plasma exchanges | 4(2) | 2(8) | ns |
| Cyclophosphamide | 23(13) | 3(12) | ns |
| Number of medications (median) | 3 | 3 | ns |
| Number of lines of therapy (median) | 1 | 2 | * |
| Death | 13(7) | 3(12) | ns |

3. Comparison between patients with and without Venous Thromboembolism (VTE).

we analyzed demographic, clinical, biological, environmental exposure, extramuscular complications and medications for the whole cohort. We added IIM subtypes and common risk factors of VTE including Hormone replacement therapy, obesity, hypergammaglobulinemia (viscosity), antiphospholipid antibodies, heart failure, dysphonia (that was significant difference between two groups) and death.

ns, not significant; CPK, Creatine Phosphokinase; CRP, C-Reactive Protein; IVIG, Intravenous Immunoglobulins; *, p-value < 0,05.

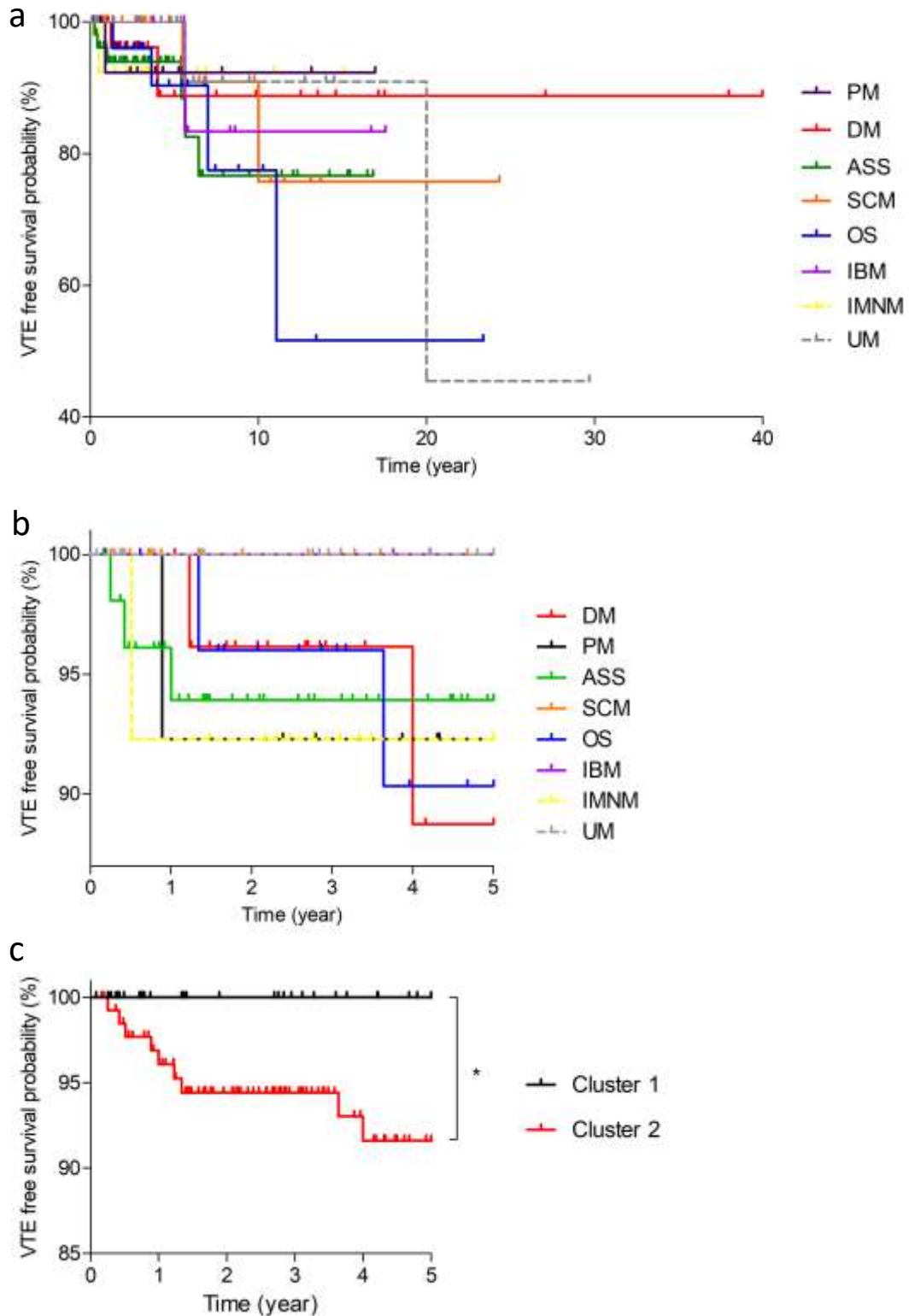


Figure 3. Venous Thromboembolism-free survival. We used Kaplan-Meier method to estimate the risk of incident thrombosis according to the subgroup of IIM (a). We censored patients at five years of follow-up (b) and compared cluster 1 (SCM, IBM, UM) to cluster 2 (DM, PM, ASS, OS, IMNM).

DM, Dermatomyositis; PM, Polymyositis; ASS, Anti-Synthetase Syndrome; SCM, Sleromyositis; OS, Overlap syndrome; IBM, Inclusion Body Myositis; IMNM, Immune-Mediated Necrotizing Myositis; UM, Unspecified Myositis

| | | Ramagopalan, 2012 | Zöller, 2012 | Johannesdottir, 2012 | Bleau, 2014 | Chung, 2014 | Carruthers, 2016 | Antovic, 2018 | Li, 2018 |
|---------------------------|----|-------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| Number of patients | | 3707315 | 535538 | 161931 | 7917453 | 10155 | 8979 | 4459 | ND |
| IIM (PM/DM) | | 6002 | 2122 | 10 | 187 (80/107) | 2031 | 798 (443/355) | 440 (154/286) | 9045 |
| Controls | | ND | ND | 37 | 7917266 | 8124 | 8180 | 4459 | ND |
| Sex | | | | | | | | | |
| Women | | 3781 (63) | 1275 (60) | 85679 (53) | 187 (100) | 1377 (68) | 486 (61) | 233 (53) | ND |
| Men | | 2221 (37) | 847 (40) | 76252 (47) | 0 | 654 (32) | 312 (39) | 207 (47) | |
| Incidence | | | | | | | | | |
| VTE | PM | ND | ND | ND | ND | 2,5 (per 1000 p-y) | 16,49 (per 1000 p-y) | 16,2 (per 1000 p-y) | ND |
| | DM | | | | 187 (per 10000 deliveries) | | 12,42 (per 1000 p-y) | | |
| DVT | PM | ND | ND | ND | ND | ND | 6,68 (per 1000 p-y) | ND | ND |
| | DM | | | | 93 (per 10000 deliveries) | | 8,55 (per 1000 p-y) | | |
| PE | PM | ND | ND | ND | ND | ND | 11,14 (per 1000 p-y) | ND | ND |
| | DM | | | | | | 4,7 (per 1000 p-y) | | |
| Risk | | | | | | | | | |
| VTE | PM | 3,04 (2,60-3,54) | ND | 2,8 (1,4-5,7) | ND | 11,1 (5,21-23,6) | 7 (3,34-4,64) | 7,81 (4,74-12,5) | 6,87 (4,12-11,46) |
| | DM | | | | 24,07 (5,93-97,70) | | 8,39 (3,04-23,14) | | 11,59 (6,54-20,55) |
| DVT | PM | ND | ND | ND | ND | ND | 6,16 (2,07-18,35) | ND | 4,85 (1,38-17,12) |
| | DM | | | | 16,01 (2,23-114,91) | | 9,4 (2,88-30,68) | | |
| PE | PM | ND | 3,36 (2,0-4,12) | ND | ND | ND | 7,23 (2,86-18,29) | ND | 4,74 (2,18-10,30) |
| | DM | | | | 39,71 (5,53-284,95) | | 4,70 (0,85-25,98) | | |

Supplementary Table S1. Review of all population-based studies on Venous Thromboembolism risk in Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIM). We performed a Medline research and selected nationwide studies. In the last column, we added the meta-analysis of Li *et al.* (26)

| | 43 | 97 | 93 |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| Nb of patients | | | |
| IIM subtypes (%) | | | |
| DM | 24 (56) | 68 (70) | 41 (44) |
| including amyopathic DM | 5 | ? | 1 |
| PM | 19 (44) | 29 (30) | 52 (56) |
| Age | ND | 47,9 | 51 |
| Sex (%) | | | |
| Women | ND | 78 (80) | 64 (69) |
| Men | ND | 19 (20) | 29 (31) |
| Follow-up (years) | 3 | 6,3 | 4,9 |
| IVIg during follow-up (%) | 0 | 28 (29) | 59 (63) |
| VTE (%) | 5 (11,6) | 6 (6,2) | 12 (12,9) |
| IIM subtypes (%) of VTE | | | |
| DM | 5 (100) | 6 (100) | 8 (67) |
| PM | 0 | 0 | 4 (33) |
| Epidemiology (%) of VTE | | | |
| Incidence (per 1000 p-y) | 26,8 | 18,6 | 7,3 |
| Medical history of VTE | 0 (excluded) | 0 | 2 (17) |
| Delay (months) | ND | 4,3 | 12,7 |
| Onset in the 1st year | 3 (60) | 6 (67) | 6 (50) |
| IIM activity at diagnosis | 1 (20) | 6 (67) | 6 (50) |
| Relapse | ND | 3 (50) | 1 (8) |
| Cancer (%) of these | 0 (excluded) | 3 (50) | 1 (8) |
| <i>Breast</i> | 0 | 2 (66) | 0 |
| <i>Ovarian</i> | 0 | 1 (33) | 0 |
| <i>Bladder</i> | 0 | 0 | 1 (100) |
| Thrombophilia (%) of these | 1 (20) | 4 (67) | 5 (42) |
| <i>MTHFR mutation</i> | 0 | 4 (100) | 0 |
| <i>ACPR</i> | 0 | 0 | 2 (40) |
| <i>factor V mutation</i> | 1 (100) | 0 | 1 (20) |
| <i>factor VII mutation</i> | 0 | 0 | 1 (20) |
| <i>protein S deficiency</i> | 0 | 0 | 1 (20) |
| No thrombophilia | ND | 2 (33) | 0 |
| ND | ND | 3 | 7 (58) |
| IVIg at diagnosis (%) of VTE | 0 | 5 (83) | 7 (58) |

Supplementary Table S2. Comparison to previous series based on Peter et Bohan criteria. IIM include Dermatomyositis (DM) and Polymyositis (PM) only. As Selva-O'Callaghan et al., we excluded cases with less than 12 months' follow-up (24). We focused on epidemiological findings, exposure to Intravenous Immunoglobulins (IVIg), association with malignancy and thrombophilia testing.

CONCLUSION

Grâce à la collaboration de plusieurs centres du Grand Est, nous avons pu constituer une cohorte de 203 patients atteints de MII. Nous avons montré qu'une proportion non négligeable d'entre eux (12%) a présenté un épisode de MTEV au cours du suivi. Le risque de survenue d'une MTEV était plus élevé la première année.

Contrairement aux travaux précédents, nous avons davantage approfondi l'étude des facteurs de risque de MTEV.

Tout d'abord, nous avons procédé à une analyse descriptive des situations dans lesquelles survenait la MTEV. L'immobilisation, non liée au degré d'atteinte musculaire, ou encore la présence d'un cancer évolutif ont été rapportées sans surprise, mais dans une proportion moindre qu'attendue. Une corticothérapie était en cours dans la majorité des cas. Quand un bilan de thrombophilie était réalisé, il revenait généralement positif, ce qui devrait nous inciter à le réaliser de façon plus systématique, en l'absence de cause évidente à la MTEV. La myopathie n'était active que dans 31% des cas, ce qui minore le rôle joué par l'inflammation dans la physiopathologie des thromboses dans les MII.

Ensuite, nous avons comparé, par une analyse univariée, les patients ayant présenté une MTEV et ceux sans MTEV. Encore une fois, des facteurs de risque bien connus comme l'âge ou un antécédent personnel de MTEV étaient associées à la survenue d'une MTEV sans pour autant atteindre la significativité statistique. De façon plus surprenante, la dysphonie était plus présente dans le groupe MTEV ($p < 0,05$). Ce symptôme, présent au diagnostic et décrit comme un facteur mauvais pronostic, pourrait figurer dans les signaux d'alerte pour la MTEV. Le rôle de la ciclosporine, qui se dégage ici mais sur quelques patients seulement, reste non expliqué. Le nombre de lignes de traitements, reflet de la gravité de la maladie, est significativement plus important chez les patients avec une MTEV ($p < 0,05$).

Enfin, nous avons comparé les sous-types de myopathies inflammatoires à l'aide de courbes de survie sans MTEV. En censurant les cas à 5 ans de suivi, nous avons mis en évidence 2 groupes de patients à risque distinct de MTEV. Le groupe comprenant les patients atteints de dermatomyosite, polymyosite, syndrome des anti-synthétases, syndrome de chevauchement et myopathie nécrosante auto-immune a un risque 4 fois plus élevé que celui incluant les patients atteints de scléromyosite, de myosite à inclusions ou de myosite non spécifique. Ce dernier se distingue par une maladie moins sévère avec un plus faible nombre

de patients dysphagiques, de traitement et de lignes thérapeutiques reçues, ce qui peut contribuer à expliquer leur plus faible de risque de MTEV. De plus, il s'agit de catégories de myosite très hétérogènes. La scléromyosite est un groupe encore peu étudié avec des manifestations cliniques variées associées à la présence d'anticorps anti-Pm/Scl et anti-Ku. Le groupe des myosites non spécifiques est par définition hétérogène, avec l'absence d'éléments pour classer les patients dans les autres sous-types. Enfin, la myosite à inclusions est une maladie séparée du spectre des PM/DM depuis longtemps et avec une part inflammatoire et une part dégénérative qui peuvent expliquer son évolution discordante. Au total, ces 3 sous-groupes peuvent être considérés comme un groupe contrôle, avec des maladies proches des MII mais ne pouvant y être totalement rattaché. Ainsi, notre étude contribue à considérer un sur-risque de MTEV dans les MII à partir de moment où celles-ci sont définies selon des critères bien validés et en considérant les myosites à inclusions à part.

Ce travail va se poursuivre avec de nouvelles analyses statistiques (multivariées) pour confirmer les facteurs de risques suspectés et comparer les sous-groupes de MII entre eux.

Les résultats devront être confirmés dans une étude prospective et sur un plus grand échantillon, permettant la constitution de sous-groupes plus conséquents. Nous pourrions intégrer l'étude des facteurs de risque de mortalité. La collaboration entre les différents hôpitaux de la région ne pourra en être que renforcée.

REFERENCES

1. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1734–47.
2. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):39–51.
3. Medsger TA, Dawson WN, Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med.* 1970 Jun;48(6):715–23.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975 Feb 13;292(7):344–7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975 Feb 20;292(8):403–7.
6. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jan;77(1):30–9.
7. Carpenter S, Karpati G, Heller I, Eisen A. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology.* 1978 Jan;28(1):8–17.
8. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991 Nov 21;325(21):1487–98.
9. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1995 Nov;38(5):705–13.
10. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997 Nov;9(6):527–35.
11. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003 Aug 12;61(3):316–21.
12. 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 NMD.* 2004 May;14(5):337–45.

13. Hengstman GJD, ter Laak HJ, Vree Egberts WTM, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1635–8.
14. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):713–21.
15. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):231–49.
16. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. 2010 Dec;138(6):1464–74.
17. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):465–7.
18. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1955–64.
19. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel H-H, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017 Feb;43(1):62–81.
20. Meyer A, Lannes B, Goetz J, Echaniz-Laguna A, Lipsker D, Arnaud L, et al. Inflammatory myopathies: A new landscape. *Joint Bone Spine*. 2018 Jan 1;85(1):23–33.
21. Robinson AB, Reed AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Sep 27;7(11):664–75.
22. Olazagasti JM, Baez PJ, Wetter DA, Ernste FC. Cancer risk in dermatomyositis: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Apr;16(2):89–98.
23. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):620–31.
24. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Dec 1;17(12):72.

25. Tateyama M, Fujihara K, Misu T, Arai A, Kaneta T, Aoki M. Clinical values of FDG PET in polymyositis and dermatomyositis syndromes: imaging of skeletal muscle inflammation. *BMJ Open*. 2015 Jan 1;5(1):e006763.
26. Al-Nahhas A, Jawad ASM. PET/CT imaging in inflammatory myopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jun;1228:39–45.
27. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Jan;54(1):50–63.
28. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau J-Y, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003 Jun 1;70(3):161–8.
29. Quinn C, Salameh JS, Smith T, Souayah N. Necrotizing myopathies: an update. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2015 Mar;16(3):131–40.
30. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2585–90.
31. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):445–7.
32. Leff RL, Burgess SH, Miller FW, Love LA, Targoff IN, Dalakas MC, et al. Distinct seasonal patterns in the onset of adult idiopathic inflammatory myopathy in patients with anti-Jo-1 and anti-signal recognition particle autoantibodies. *Arthritis Rheum*. 1991 Nov;34(11):1391–6.
33. Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Mora C, Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. *Lancet Lond Engl*. 1989 Nov 18;2(8673):1184–7.
34. Christensen ML, Pachman LM, Schneiderman R, Patel DC, Friedman JM. Prevalence of Coxsackie B virus antibodies in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1986 Nov;29(11):1365–70.
35. Leff RL, Love LA, Miller FW, Greenberg SJ, Klein EA, Dalakas MC, et al. Viruses in idiopathic inflammatory myopathies: absence of candidate viral genomes in muscle. *Lancet Lond Engl*. 1992 May 16;339(8803):1192–5.
36. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature*. 1983 Jul 14;304(5922):177–9.

37. Albert LJ, Inman RD. Molecular Mimicry and Autoimmunity. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2068–74.
38. Walker EJ, Jeffrey PD. Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity. *Lancet Lond Engl*. 1986 Sep 13;2(8507):605–7.
39. Ponyi A, Constantin T, Garami M, András C, Tállai B, Váncsa A, et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1051:64–71.
40. Tiniakou E, Mammen AL. Idiopathic Inflammatory Myopathies and Malignancy: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Feb;52(1):20–33.
41. Muro Y, Sugiura K, Nara M, Sakamoto I, Suzuki N, Akiyama M. High incidence of cancer in anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Sep;54(9):1745–7.
42. Yang H, Peng Q, Yin L, Li S, Shi J, Zhang Y, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Nov 25;19(1):259.
43. 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. *Rheumatol Oxf Engl*. 2018 Feb 1;57(2):388–96.
44. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med*. 2005 Feb 21;201(4):591–601.
45. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):664–9.
46. Lafuma A, Fagnani F, Peltier-Pujol F, Rauss A. [Venous disease in France: an unrecognized public health problem]. *J Mal Vasc*. 1994;19(3):185–9.
47. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 24;154(2):164–8.
48. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med*. 2011;9:1.
49. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(3):171–83.

50. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost JTH*. 2012 May;10(5):815–21.
51. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Lu C-C, Kao C-H. Increased risk of venous thromboembolism in patients with dermatomyositis/polymyositis: a nationwide cohort study. *Thromb Res*. 2014 Sep;134(3):622–6.
52. Bleau N, Patenaude V, Abenhaim HA. Risk of Venous Thromboembolic Events in Pregnant Patients With Autoimmune Diseases: A Population-Based Study. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2016 Apr;22(3):285–91.
53. 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*. 2016 Jan;75(1):110.
54. Antovic A, Notarnicola A, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Venous thromboembolic events in idiopathic inflammatory myopathy - occurrence and relation to disease onset. *Arthritis Care Res*. 2018 Mar 26;
55. Gaitonde SD, Ballou SP. Deep venous thrombosis in dermatomyositis. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2288.
56. Selva-O'Callaghan A, Fernández-Luque A, Martínez-Gómez X, Labirua-Iturburu A, Vilardell-Tarrés M. Venous thromboembolism in patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Oct;29(5):846–9.

RÉSUMÉ

Introduction. Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont des pathologies hétérogènes caractérisées par une faiblesse des muscles striés squelettiques et une inflammation musculaire. Les MII peuvent être classées en dermatomyosite (DM), polymyosite (PM), syndrome des anti-synthétases (SAS), scleromyosite (SCM), myosite à inclusions (MI) et myopathie nécrosante auto-immune (MNAI). Plusieurs études épidémiologiques ont démontré un risque plus élevé de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez ces patients comparé à des sujets sains. Cependant, ces études ne différenciaient que les DM et les PM, sans tenir compte des nouveaux sous-groupes, et les facteurs de risque de MTEV n'étaient pas pris en compte.

Objectif : Identifier les facteurs de risque spécifiques de survenue de MTEV dans les MII, en prenant en compte les différents sous-types de MII.

Etude : Tous les adultes présentant une MII, hospitalisés au moins une fois dans un service de médecine interne des 5 hôpitaux de la région Grand Est (CHU Brabois, Nancy, Hôpital Belle-Isle, Metz, CH Emile Durkheim, Epinal, CH Jeanne d'Arc, Bar-le-Duc et CHU Hautepierre, Strasbourg), entre le 31/01/2004 et le 31/01/2018, ont été inclus. Les patients ont été reclassés dans les différents sous-groupes de MII, selon les critères de classification les plus récents.

Résultats : 203 patients dont 148 femmes (73%) 55 hommes (27%), d'âge moyen au diagnostic de $50,6 \pm 13$ ans, avec un suivi médian de 4,22 ans, ont été inclus. 16 myosites étaient associées à un cancer (7,9%). 24 patients ont présenté 29 MTEV: 19 TVP isolées, 7 TVP avec EP, 3 EP isolées, soient 12% de la population. Le délai de survenue était en moyenne de 4,7 ans dont 34,7% durant la première année suivant le diagnostic. L'immobilisation (20%), une infection (10%), une néoplasie (20%), une myosite active (31%), l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses (17%) et de corticoïdes (55%) étaient retrouvés au diagnostic de MTEV. En analyse univariée, la survenue d'une MTEV était associée à un âge plus élevé, à un antécédent de MTEV, à une dysphonie ainsi qu'à un recours plus fréquent à la ciclosporine. Les patients présentant une MTEV avaient reçu un plus grand nombre de lignes thérapeutiques. La comparaison de la survie sans thrombose entre deux clusters de myosites (DM, PM, SAS, Syndrome de chevauchement (SC), et MNAI, versus SCM, MI et myosites non spécifiques) a permis d'identifier un sur-risque dans le premier [HR = 4,21 (CI95% 1,012-17,50, $p < 0,05$)].

Conclusion : Le risque de MTEV est accru les myopathies inflammatoires. Nous avons retrouvé des facteurs de risque connus de thrombose, ainsi que des facteurs en lien avec la sévérité de la maladie. Le sous-groupe de MII semble influencer ce risque de MTEV, avec l'identification de clusters de patients plus à risque. Ces patients pourraient bénéficier de mesures prophylactiques adaptées. Ces résultats sont à confirmer de façon prospective sur une plus large cohorte.

TITRE EN ANGLAIS : Risk factors of venous thromboembolism in idiopathic inflammatory myopathies.

THÈSE : Médecine Spécialisée-Année 2018

MOTS CLEFS : myosites, myopathies inflammatoires idiopathiques, thrombose, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, maladie thromboembolique veineuse, dermatomyosite, polymyosite, syndrome des anti-synthétases, syndrome de chevauchement, myopathie nécrosante auto-immune, scléromyosite, myosite à inclusions

Intitulé et adresse de l'UFR

Université de Lorraine
Faculté de Médecine
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRES LES NANCY
