



HAL
open science

Myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP : enquête nationales descriptive endemyos

Mathieu Cabon

► **To cite this version:**

Mathieu Cabon. Myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP : enquête nationales descriptive endemyos. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932136

HAL Id: hal-01932136

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932136>

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>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
Mention DES de Médecine Interne – DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales

Par

Mathieu CABON

Le 24 octobre 2016

MYOPATHIES NECROSANTES AUTO-IMMUNES À ANTI-SRP ENQUÊTE NATIONALE DESCRIPTIVE ENDeMyoS

Examineurs de la thèse :

Président :	Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD
Juge :	Monsieur le Professeur Denis WAHL
Juge :	Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL
Directeur et juge:	Monsieur le Docteur François MAURIER
Directeur [†] :	Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY [†]



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

Asseseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

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 - Jean AUQUE - 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
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - 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 - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - 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 Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

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 – Professeur Bernard FOLIGUET

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

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 CHENUÉL - 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 LOZNIIEWSKI – 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 François ALLA - 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 ; médecine d'urgence)

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

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

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 - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; 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 Daniel MOLE - 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 - Professeur Yves MARTINET

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 - Professeur Jean-Luc GEORGE

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 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 Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

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 GASTIN

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

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 (*stagiaire*)

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

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

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

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

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 GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – 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 (VIËTNAM)
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)

***In memoriam*, à notre Maître et Directeur de Thèse,**

Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY[†],

Professeur de Médecine Interne,

Nous tenons en premier lieu à exprimer toute l'émotion suscitée par la disparition du Professeur KAMINSKY[†] qui avait accepté d'être à la fois le fondateur et le guide irremplaçable de cette recherche. Un hommage tout particulier lui est donc destiné pour son soutien continu, son imagination créative ainsi que l'expérience scientifique unique dont il nous a généreusement fait profiter et qui donne toute sa signification à ce travail. Nous exprimons toute notre reconnaissance pour ses compétences professionnelles et ses qualités humaines. Nos pensées vont vers sa famille. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD,

Professeur de Médecine Interne,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous vous remercions de la confiance et l'intérêt que vous aviez bien voulu porter à notre travail. Vous avez su nous montrer à de nombreuses occasions, vos grandes compétences au sein de notre société nationale de Médecine Interne ou à l'occasion de nombreuses rencontres scientifiques sur les maladies rares. Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Denis WAHL,

Professeur de Médecine Vasculaire,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous avons eu la chance de bénéficier de vos connaissances lors de nos expériences professionnelles riches et diversifiées au CHU de Nancy. Nous avons apprécié votre disponibilité et votre enthousiasme. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance sincère et respectueuse.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL,

Professeur de Physiologie,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail. Nous vous avons sollicité car nous sommes ravis de connaître votre analyse critique et avisée sur le travail que nous vous demandons de juger. Nous avons pu, à de nombreuses occasions, connaître la qualité de votre expertise dans de nombreux domaines scientifiques. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A notre Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur François MAURIER, spécialiste en Médecine Interne,

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail après l'avoir dirigé. Nous tenons à vous remercier de nous avoir toujours conseillé et encouragé, dès nos tous premiers pas, dans cet apprentissage du métier d'interniste, bercé entre le cours de la Seille et de la Moselle. Nous avons pu bénéficier de votre expérience rayonnante dans le domaine des maladies auto-immunes. Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez toujours accordée. Nous avons apprécié votre générosité et avons été particulièrement touché par votre bienveillance. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A Monsieur le Doyen Jean SIBILIA,

Professeur de Rhumatologie,

Vous nous avez permis de découvrir la richesse de la recherche scientifique grâce à votre accueil à l'Université de Strasbourg au sein du Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares. Cette année de formation à Strasbourg, au cours de notre internat, aura été riche d'enseignements à vos côtés et une nouvelle fois nous vous remercions de la clarté de votre enseignement et de votre ardeur à transmettre vos connaissances tant sur le plan clinique que scientifique. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN,

Professeur Agrégé du Val de Grâce en Médecine interne

Vous avez été l'initiateur de mon choix d'orientation vers la médecine interne dès mon tout premier passage dans votre service et les suivants n'auront fait que confirmer ce désir de poursuivre nos études dans cette discipline, en diversifiant l'activité en infectiologie. Votre disponibilité, votre soif de transmettre les connaissances cliniques avec une grande pédagogie ainsi que votre bienveillance ont toujours été chères à nos yeux. Merci de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. Soyez assuré de notre gratitude et de notre profond respect.

ÉCOLE DU VAL DE GRACE

A Monsieur le médecin général inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'honneur

Commandeur de l'Ordre National du Mérite

A Monsieur le médecin général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

À mes parents, À mon frère, Antoine et À ma sœur, Faustine,

Pour votre amour si précieux, soutien inébranlable mais aussi pour la patience dont vous avez su faire preuve tout au long de mes études. Vous avez toujours cru en moi et m'avez toujours encouragé même lors des moments parfois difficiles. Lorsqu'à 18 ans, je suis parti loin de la côte bretonne, j'ai toujours gardé une pensée pour vous. Sans vous, je ne serais sans doute pas ce que je suis...

À mes ami(e)s de Saint-Renan,

À Anne-So & Ludo, Clém, Aurél & Roland, et toute la clique...! Merci pour cette bouffée de bonne humeur, quant à l'occasion, on se revoit en terre armoricaine. Après tout ce temps, j'ai toujours le plaisir de vous revoir et de rire comme si on s'était quitté la veille, merci à vous !

À Hélène,

Pour ton soutien des premiers instants, pour m'avoir amené jusqu'en haut des plus beaux sommets.

À mes amis de l'Ecole de Santé,

À Edouard L, Julien, Edouard P, Clément, Antoine, Antonin, Raphaël, Louis-Paul, Gratién, Martin, Guillaume, Ludivine, Wanda, Cyrielle, Virginie, Julie...
Et tous ceux du Secteur Lyon-Sud, les Jourdan et cette sacrée sale Boîte !

Aux amis de Metz,

Céline et Audrey, le trio infernal... qui a égayé tardivement nos soirées ! Merci à vous deux d'être là, encore aujourd'hui. Deux mosellanes qui ont du cœur !
Ludivine et Arnaud. Finalement, vous avez l'air de vous être attaché à la Lorraine, merci pour ces bons moments passés en votre compagnie.

Aux amis de Nancy,

Joris, Julien et Thomas pour la vigueur dans vos projets d'internistes lorrains, la route sera encore belle. À Elisabeth, Clémence, Manal, Sabine, Caroline et Rostane pour nos collaborations fructueuses !

Aux amis de Strasbourg,

À Ramzi, Pilar, Ghada, Justine et toute l'INSERM 1109. À Aurélien, le plus interniste des rhumatologues! Merci pour votre accueil alsacien chaleureux.

Aux parisiens,

À Dina et Cécile, pour votre accueil bienveillant et votre confiance. Merci de me faire partager votre passion pour l'infectiologie.

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Rey	Professeur en Hépato-Gastro-Entérologie
Monsieur le Professeur May	Professeur en Maladies Infectieuses
Monsieur le Professeur Rabaud	Professeur en Maladies Infectieuses
Monsieur le Professeur De Korwin	Professeur en Médecine Interne
Monsieur le Professeur Gottenberg	Professeur en Rhumatologie
Monsieur le Docteur Plancade	Médecin en Anesthésie-Réanimation
Monsieur le Docteur Blettner	Médecin en Médecine Gériatrique
Madame le Docteur Delamare	Pharmacienne en Biologie Médicale

Et à leurs collaborateurs,

- Frédéric Banal, Xavier Roux, Gaël Cinquetti, Philippe Carassou, Ludovic Karkowski, Fabien Dutasta du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses et Tropicales;
- Damien Corberand, Claudia Sava du Service de Maladies Digestives ;
- Julien Nadaud, Christian Landy, Nicolas Gagnon et toute l'équipe médicale de la Fédération d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest à Metz.
- Joëlle Deibener, Daniela Ibba-Muller du Département de Médecine Interne ;
- Sybille Bevilacqua, Laurence Boyer, Emilia Frentiu, Lorraine Letranchant du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy-Brabois.
- Elodie André, Isabelle Piffer du Service de Médecine Gériatrique Aiguë ;
- Hélène Hochard, Anne Staal, Patricia Okamba, Blandine Benet, Charles-Marie Bera du Laboratoire de Biologie Médicale du CHR de Metz-Mercy.
- Rose-Marie Javier, Christelle Sordet, Emmanuel Chatelus du service de Rhumatologie et du Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques des Hospices Universitaires de Strasbourg.

A mes chefs de clinique,

Sandrine Hénard, François Goehringer, Céline Folny, Shirine Mohamed, Arnaud Theulin, Nawal Rahal.

A tous mes co-internes,

Ludivine, Martin, Armelle, Louis-Paul, Edouard, Antonin, Aude, Claire, Emmanuel, Joris, Caroline, Laurent, Geoffrey, Axelle, Florian, Nicolas, Ingrid, Anne-Lise, Raphaël, Romain, Thomas, Jeremy, Gabrielle, Philippe, Marie, Aurélien, Pierre-Marie, Valérie, Léa, Marie, Luc, Yannick, Auriane, Hélène, Lionel, Flora, Clara, Weniko, Marie-Anne, Clothilde, Max, Raphaële et Jimmy !

Et à tous ceux qui ont bien voulu me faire confiance pour mon travail de DES, de DESC, de Master 2 et pour ce travail de Thèse.

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 ».

**MYOPATHIES NECROSANTES AUTO-
IMMUNES À ANTI-SRP**



ENQUÊTE NATIONALE DESCRIPTIVE ENDeMyoS

TABLE DES MATIERES

SERMENT	XVII
TABLE DES MATIERES	2
ABREVIATIONS	3

Introduction	4
---------------------------	---

Première partie : état des lieux des connaissances sur les myopathies inflammatoires idiopathiques et les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP

I. Généralités sur les myopathies	5
I.1. La myologie, une discipline riche de nouvelles découvertes	5
I.2. La présentation myopathique	5
I.3. Examens complémentaires pour le diagnostic positif de myopathie	7
I.4. Orientations diagnostiques et démarche étiologique.....	13
II. Myopathies inflammatoires idiopathiques	17
II.1. Définition.....	17
II.2. Classifications et cadre nosologique.....	17
II.3. Caractéristiques cliniques spécifiques des myopathies inflammatoires	20
II.4. Auto-anticorps dans les myopathies inflammatoires.....	23
II.5. Evolution des classifications des myopathies inflammatoires	25
II.6. Épidémiologie.....	26
II.7. Particularités de certaines myopathies inflammatoires	27
II.8. Physiopathologie de la polymyosite, dermatomyosite et chevauchement	29
II.9. Moyens thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires.....	34
III. Myopathies nécrosantes auto-immunes.....	37
III.1. Définition et naissance du concept	37
III.2. Classification et orientations nosologiques	38
III.3. Modalités de la présentation clinique	42
III.4. Démarche diagnostique	42
IV. Les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP	45
IV.1. Notions de physiologie moléculaire et cellulaire du complexe SRP.....	45
IV.2. Immunologie et épitopes des anticorps anti-SRP humains	59
IV.3. Analyse de la littérature sur les myopathies nécrosantes à anti-SRP	61
IV.4. Les myopathies à médiation immune à anti-SRP.....	85

Deuxième partie : Résultats de l'étude ENDeMyoS « Enquête Nationale Descriptive sur les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP »

I. Matériels et méthodes.....	89
II. Résultats	102
II.1. Analyse épidémiologique descriptive.....	102
II.2. Analyses épidémiologiques explicatives bivariées.....	157
III. Discussion	177
IV. Conclusion.....	189

BIBLIOGRAPHIE	190
----------------------------	-----

ANNEXE 1 : récépissé de soumission d'article	204
---	-----

ANNEXE 2 : demande d'imprimatur	206
--	-----

ABREVIATIONS

AAM	Anticorps Associés aux Myosites
AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
Anti-ENA	Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
ASM	Anticorps spécifiques des myosites
CAM	Cancer Associé à une Myosite
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPK	Créatine PhosphoKinase
DAD	Domage Alvéolaire Diffus
DM	Dermatomyosite
ECG	Electrocardiogramme
eCRF	<i>electronic Case Report Form</i> – Formulaire de recueil des données
EFR	Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENMC	<i>European Neuromuscular Center</i>
ENMG	Electro-Neuro-Myographie
HIA	Hôpitaux d'Instruction des Armées
HTP	Hypertension Pulmonaire
IgIV	Immunoglobulines Intra-Veineuses
IRM	Imagerie par Résonance Nucléaire
LES	Lupus Erythémateux Systémique
MAI	Maladie Auto-Immune
MII	Myopathie Inflammatoire Idiopathique
MI	Myosite à Inclusions Sporadique
MNAI	Myosite Nécrosante Auto-Immune
OM	Overlap-Myosite
PID	Pneumopathie Infiltrative Diffuse
PINS	Pneumopathie Intersitielle Non Spécifique
PM	Polymyosite
POC	Pneumopathie Organisée Cryptogénique
SAS	Syndrome des Anti-Synthétases
ScS	Sclérodermie Systémique
SRP	<i>Signal Recognition Particle</i>

Introduction

Depuis les premières descriptions de myopathies attribuées aux observations de Duchenne de Boulogne en 1868, de nombreux travaux sont venus enrichir l'éventail des maladies neuromusculaires. Près de 100 ans après, la nosologie des différentes myopathies est plus précise, permettant de proposer en 1975 la première classification des myopathies inflammatoires selon Bohan et Peter [1,2]. Aujourd'hui, plusieurs entités sont de mieux en mieux caractérisées et il convient d'en préciser les différences singulières.

Au sein des myopathies inflammatoires, les myopathies nécrosantes à médiation immune sont individualisées depuis un consensus d'experts en 2003 [3]. Le chef de file de ces myopathies est représenté historiquement par les myopathies à anti-SRP.

Si le complexe SRP et son rôle dans la cellule ont valu à Günter Blobel, le prix Nobel de médecine en 1999 pour ses travaux concernant les signaux internes des protéines commandant leur transport et leur localisation dans la cellule, les auto-anticorps anti-SRP et leurs conséquences pathologiques, à savoir les myopathies nécrosantes auto-immunes, ont été bien moins étudiées, avec seulement des séries de faibles effectifs dans la littérature médicale.

Lors de la conception de ce travail, on ne dénombrait que quelques séries rétrospectives d'une vingtaine de cas au maximum dont les descriptions étaient anciennes et ne prenaient pas en considération la révolution constituée par l'IRM musculaire, les avancées techniques en histologie musculaire, les anticorps spécifiques de myosites ou encore les thérapies biologiques ciblées.

Au cours de ce travail nous avons donc constitué un registre français de patients présentant une positivité pour l'anticorps anti-SRP pour mieux définir les caractéristiques cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques de ces pathologies associées aux anti-SRP au cours de l'étude intitulée ENDeMyoS « Enquête Nationale Descriptive sur les Myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP ».

Première partie : état des lieux des connaissances sur les myopathies inflammatoires idiopathiques et les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP

I. Généralités sur les myopathies

I.1. La myologie, une discipline riche de nouvelles découvertes

Les nouveautés dans les myopathies inflammatoires ont permis de dessiner les contours d'une véritable discipline, la myologie. De nombreux centres de référence des maladies neuromusculaires ont été labellisés dans le cadre des plans nationaux «Maladies Rares» et une nouvelle société savante, la Société Française de Myologie a été fondée en 2002 [4] avec de nombreux projets de recherche dans ce champ d'investigation.

Depuis l'éclatement du cadre nosologique des myopathies inflammatoires en différentes maladies dont la clinique, la physiopathologie et le pronostic sont très différents, de nouvelles entités émergent. Dans ce contexte, un ensemble hétérogène de maladies ayant comme noyau commun l'existence d'atteintes extra-musculaires et/ou la présence d'auto-anticorps ont été décrites [5]. La description de nouveaux auto-anticorps et du phénotype qui leur est associé a aussi contribué à un changement de regard sur ces maladies qui apparaissent comme un groupe de pathologies ayant une expression clinique et un pronostic très variable.

I.2. La présentation myopathique

Le mode de révélation des maladies neuromusculaires est habituellement la survenue d'un déficit moteur. Si les pathologies acquises sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, les affections génétiques de révélation tardive ne doivent pas être négligées [6]. La stratégie diagnostique impose de rapporter le déficit à une affection musculaire et de pouvoir en préciser la cause [7].

Le déficit musculaire est purement moteur, sans troubles sensitifs, il siège principalement aux racines et sur la musculature axiale initialement. La marche est dandinante en hyperlordose et peut s'accompagner de chutes par dérobement des genoux ou des hanches. Pour se relever de l'accroupissement, le patient doit prendre appui sur le sol puis sur les cuisses (signe de Gowers); le relever d'un siège nécessite l'aide des mains (signe du tabouret) (**cf. Figure 1A**, page 6). Le décollement des omoplates traduit l'atteinte des fixateurs de l'omoplate (**cf. Figure 1B**, page 6). Le patient porte sa cuisse pour compenser le déficit des psoas. (**cf. Figure 1C**, page 6). L'élévation des bras est limitée traduisant le déficit de la ceinture scapulaire

et l'atrophie brachiale (cf. **Figure 1D**, page 6). Le déficit axial se traduit par une hyperlordose compensatrice, mais peut également se manifester par une antéflexion du tronc, ou un syndrome de la tête tombante en cas de déficit des extenseurs du cou. Le relever du lit est difficile en cas de déficit des fléchisseurs du tronc. En effet, le déficit des fléchisseurs du cou se démasque par une nuque qui ne décolle pas ou cède à la moindre pression sur le front ; le patient doit prendre appui en arrière sur ses bras, voire se mettre sur le côté du fait d'un déficit marqué des abdominaux. Les muscles de la face peuvent aussi être touchés : fermeture incomplète des paupières, difficultés à gonfler les joues ou à siffler, asymétrie de la bouche.

A l'inspection, le volume musculaire est fréquemment modifié : l'amyotrophie, l'hypertrophie ou la combinaison des deux est évocatrice d'un processus myopathique.

Les myalgies peuvent également être un symptôme d'appel. Si la fibromyalgie est fréquemment évoquée, elle ne doit pas être considérée comme une pathologie musculaire car elle ne s'accompagne pas d'un déficit musculaire authentique. La normalité de la sensibilité, l'absence de fasciculations, la conservation des réflexes ostéotendineux écartent une affection neurogène. Mais lorsque le processus myogène est avancé, les réflexes peuvent être abolis.

Une note bulbaire avec voix nasonnée, des troubles de déglutition, un ptosis ou une limitation des mouvements oculaires avec ou sans diplopie peuvent enrichir le tableau à un stade avancé ou en cas de sévérité de l'atteinte. Les rétractions tendineuses sont fréquentes dans une affection musculaire chronique et peuvent précéder le déficit.

La sémiologie du déficit, sa topographie (muscles proximaux des membres, muscles axiaux, muscles distaux), la sélectivité des muscles atteints, son caractère acquis ou héréditaire orientera vers les différentes formes de myopathie [8].

Dans les formes atypiques, le diagnostic est plus difficile. Les myopathies distales peuvent être prises pour une atteinte neuropathique, les atteintes oculomotrice, pharyngée cardiaque ou respiratoire prévalentes égarent le diagnostic, les rétractions musculaires importantes, l'atteinte des extenseurs du rachis avec camptocormie ou tête tombante imposeront une analyse clinique précise. A l'inverse, les manifestations fonctionnelles épisodiques (myotonie, paralysie périodique, fatigabilité des troubles myasthéniques) sont différentes du déficit myopathique avec une place primordiale des examens complémentaires.

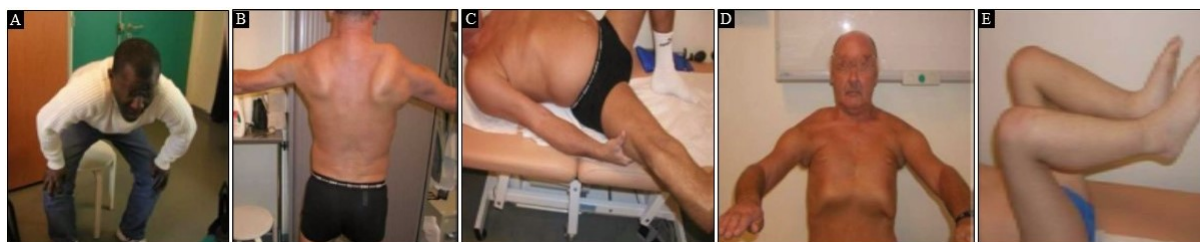


Figure 1 : Caractéristiques du déficit myopathique. A. Signe du tabouret. **B.** Déficit des fixateurs de l'omoplate avec décollement bilatéral. **C.** Déficit des psoas, obligeant le patient à porter sa cuisse. **D.** Déficit de la ceinture scapulaire et atrophie brachiale. **E.** Manoeuvre de Mingazzini. *D'après B.Eymard [7].*

I.3. Examens complémentaires pour le diagnostic positif de myopathie

Trois examens complémentaires permettront de renforcer l'impression clinique : l'élévation des créatines phosphokinases (CPK) ; l'électromyogramme à l'aiguille à la recherche de tracés myogènes de faibles amplitudes, trop riches pour l'effort demandé ; et l'imagerie musculaire (scanner ou imagerie par résonance magnétique [IRM]).

I.3.A. Rhabdomyolyse et interprétation du dosage des CPK

Des épisodes de rhabdomyolyse sont fréquents dans les myopathies avec une augmentation fréquente des CPK. Ce dosage est aujourd'hui considéré comme l'examen biologique de référence lorsqu'on souhaite dépister une pathologie musculaire en cas de lésions de nécrose des fibres musculaires à l'analyse histologique. Cependant, les situations dans les limites de la normalité ou une augmentation physiologique sont très fréquentes [9].

Ainsi, une élévation physiologique des CPK est fréquente chez les sujets à la peau noire, les sujets de sexe masculin, les personnes actives non sédentaires, les sujets musclés et les nouveau-nés. Un taux inférieur à trois fois la valeur normale soit 400-600 UI/L, a peu de valeur si elle est considérée isolément [10] (cf. **Figure 2**, page 8, ci-dessous).

En cas d'élévation isolée des CPK, la première étape est une vérification du dosage par de nouveaux prélèvements en prenant soin d'établir une cinétique de l'évolution des CPK, en particulier chez le sujet sportif ou ayant une activité physique intense. En effet, leur taux peut être très élevé après l'effort et se normaliser en plusieurs jours (jusqu'à 7 jours).

Le dosage des lactico-déshydrogénases ou des transaminases est généralement inutile dans ce contexte alors qu'une élévation isolée de ces enzymes, dosées pour une autre indication doit conduire à doser les CPK. Les aldolases semblent plus spécifiques d'une atteinte musculaire mais restent peu sensibles. Une isoforme musculaire de CPK couplée à une immunoglobuline appelée macroCK pourrait être spécifique de certaines pathologies musculaires mais l'intérêt de son dosage reste à définir.

En cas de taux très élevés, une recherche de myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse aiguë s'impose. Le principal risque est celui de la nécrose tubulaire et d'insuffisance rénale aiguë (notée dans 15 à 33 % des cas) par relargage dans la circulation générale de métabolites musculaires, dont la myoglobine, et pouvant conduire au décès [11].

Il existe des causes simples et fréquentes d'augmentation des CPK [12] : traumatisme, injections intramusculaires, électromyogramme, exercice régulier, prélèvement sanguin sous garrot. Un bilan biologique simple permet d'éliminer un trouble ionique (hypokaliémie, hyponatrémie) ou une hypothyroïdie pouvant expliquer l'élévation des CPK. Si les causes simples sont éliminées, il convient d'évaluer l'utilité de rechercher une pathologie

neuromusculaire. Les explorations que l'on peut proposer sont difficilement codifiables. Leur rentabilité varie de 16 à 66% selon les séries [9,12,13]. La rentabilité est plus élevée si les CPK sont supérieures à 2000 UI/L, et si les investigations sont poussées. Vérifier les CPK dans la famille peut permettre le diagnostic d'une augmentation idiopathique des CPK d'origine familiale. Pour autant, devant une augmentation des CPK d'origine familiale, il convient, dans tous les cas, de rechercher soigneusement les antécédents familiaux de maladie neuromusculaire, cardiaque ou d'épisodes suspects d'hyperthermie maligne. Chez le sujet lui-même, il faut rechercher des signes d'intolérance à l'effort, de crampes, la prise de médicaments ou de produits potentiellement myotoxiques. Cette première étape permet d'éliminer les causes les plus fréquentes d'augmentation des CPK (**Tableau 1**, page 9).

S'il n'y a pas d'explication, si les CPK sont très élevées de façon transitoire ou persistante avec un taux supérieur à 3 fois la valeur normale, il convient de poursuivre les investigations. Certains contextes cliniques sont évidents. C'est le cas des traumatismes graves, des comas prolongés, de certaines intoxications (alcool) ou traitements (hypolipémiants). Dans un contexte fébrile, on évoque une infection à virus Coxsackie. La cause la plus fréquente de rhabdomyolyse reste l'étiologie toxique (drogues, alcool, médicaments). Parmi les médicaments, les statines, la zidovudine, la colchicine, les antipsychotiques, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et le lithium sont classiquement retrouvés et plusieurs médicaments peuvent être intriqués (**Tableau 1**, page 9). Si une origine multifactorielle est fréquente, dans 7% des cas, aucune cause n'est retrouvée. Les patients avec rhabdomyolyse récidivante ont généralement un seul facteur étiologique et une faible incidence de complication rénale. Inversement, la normalité des CPK n'exclut pas la possibilité d'une myopathie inflammatoire et les taux de CPK ne sont pas corrélés à l'atteinte musculaire.

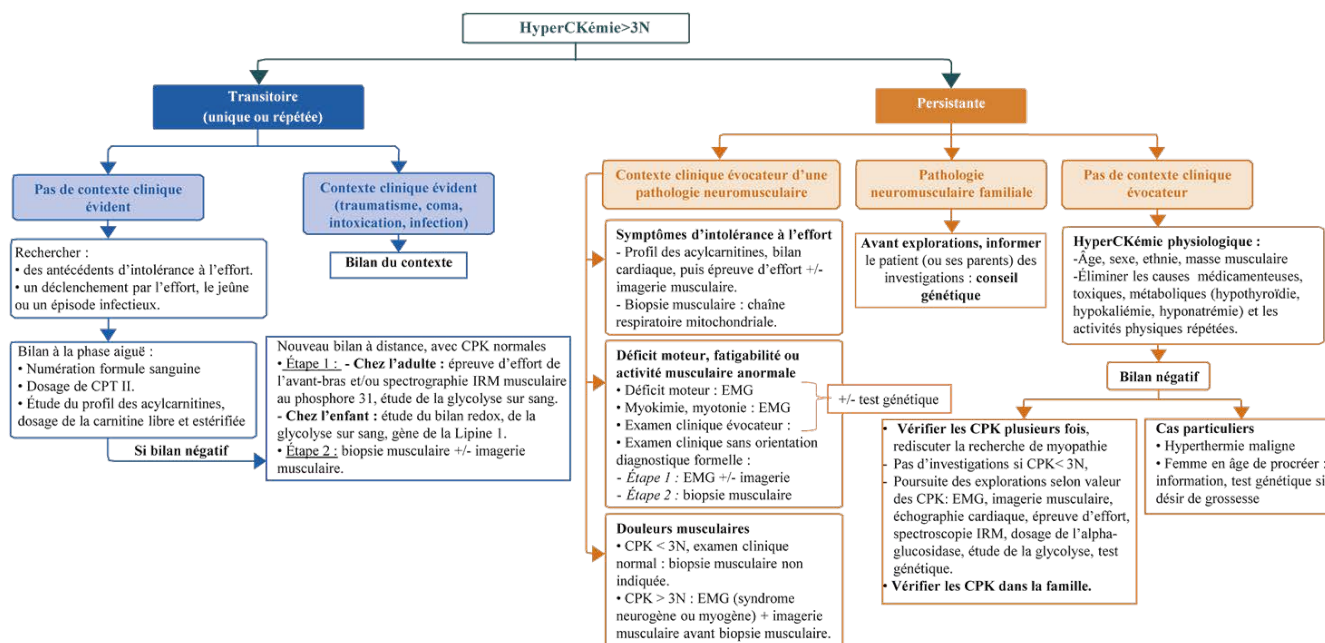


Figure 2 : Orientation diagnostique devant une augmentation des CPK.
Adapté de J-C. Antoine [13].

Elévation aiguë et transitoire des CPK (quelques milliers d'UI/L de CPK)

- Coma, crush-syndrome, délire aigu, coup de chaleur, effort intense
- Toxique : alcool, champignons
- Médicaments : hypocholestérolémiants, syndrome malin des neuroleptiques
- Virale : entérovirus (Coxsackie), adénovirus, VIH...
- Hémoglobinopathies (hémolyse)

- Pathologies musculaires :

- glycogénoses : maladie de McArdle et autres glycogénoses
- trouble du métabolisme lipidique : déficit en CPT II et de la bêta-oxydation
- dystrophies musculaires (Becker)

Elévation persistante des CPK

- Activité musculaire intense : exercice physique répété, mouvements anormaux intenses (jusqu'à plusieurs milliers d'UI/L de CPK)
- Traumatismes musculaires répétés (jusqu'à plusieurs milliers d'UI/L)
- Médicaments : hypolipémiants, bêtabloquants, cimétidine, pénicillamine, énalapril, captopril, colchicine, procainamide, neuroleptiques, zidovudine... (quelques centaines à milliers d'UI/L)
- Toxique : alcool (jusqu'à plusieurs milliers d'UI/L)
- Métabolique : hypothyroïdie, hypokaliémie, hyponatrémie
- Maladies du motoneurone et autres maladies neurologiques (plusieurs centaines à plusieurs milliers d'UI/L suivant la cause) : sclérose latérale amyotrophique, amyotrophie spinale, syndrome de Kennedy, neuroacantocytose, syndrome de McLeod

- Pathologies musculaires :

- myopathies inflammatoires (polymyosite, dermatomyosite, myosite focale, myosite nécrosante, myosite à inclusion) (plusieurs centaines à milliers d'UI/L suivant la cause)
- myosite infectieuse (trichinellose)
- tumeurs musculaires
- dystrophies musculaires :
 - dystrophinopathies (Duchenne, Becker au début de l'évolution) (plusieurs milliers à plusieurs dizaines de milliers d'UI), femmes transmettrices (quelques centaines d'UI/L)
 - dysferlinopathies (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers d'UI/L), sarcoglycanopathies, déficit en FKRP, cavéolinopathies, calpainopathies... (jusqu'à plusieurs milliers d'UI/L)
- glycogénoses (maladie de McArdle, de Pompe, déficit en phosphorylase kinase) (quelques centaines, rarement jusqu'à quelques milliers d'UI/L)
- trouble du métabolisme lipidique (déficit en CPT II) (quelques centaines d'UI/L)
- mitochondriopathie (rare) (jusqu'à plusieurs milliers d'UI/L)
- dystrophie myotonique de type 2 (rare) (quelques centaines d'UI/L)
- susceptibilité à l'hyperthermie maligne (quelques centaines d'UI/L)
- idiopathique parfois familiale (quelques centaines à quelques milliers d'UI/L)

Tableau 1 : Principales causes d'élévation des CPK à plus de 3 fois la normale. VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine; CPT : Carnitine Palmitoyl-Transférase; FKRP : Fukutin Related Protein. *D'après JC. Antoine [14].*

I.3.B. Electrophysiologie neuromusculaire

L'examen électro-neuromyographique (EMG) n'est que le prolongement de l'examen clinique. Il s'agit d'un examen simple qui peut être répété et éventuellement réalisé au lit du patient. Dans la pathologie neuromusculaire, l'examen habituel comprend l'étude des muscles à l'aide d'une aiguille-électrode (électromyogramme) où l'expertise du médecin opérateur est essentielle dans la qualité d'interprétation et dans la réalisation de la procédure [15].

I.3.B.a *Electromyogramme de détection*

Il est réalisé à l'aide d'une aiguille-électrode insérée dans le muscle à examiner et va recueillir les activités de repos et d'effort. Au repos, dans un muscle sain, il n'y a habituellement pas d'activité électrique décelable hormis le « bruit de plaque motrice » lorsque l'aiguille passe à ce niveau.

Les autres activités de repos sont anormales, qu'il s'agissent de potentiels de fibrillation, de potentiels lents de dénervation, de potentiels de fasciculation ou encore d'activités répétitives à type de salves myotoniques ou pseudo-myotoniques. À l'effort, les unités motrices du muscle vont décharger sous forme de potentiels d'unité motrice. Leur analyse permettra d'orienter le diagnostic : analyse non seulement de la forme, de l'amplitude et de la durée des potentiels mais aussi du tracé de recrutement (normal, trop riche pour l'effort ou au contraire appauvri). On peut ainsi détecter les processus myogènes : tracés riches pour l'effort fourni avec ou sans activité spontanée anormale [16] (**Figure 3**, page 10, ci-dessous).

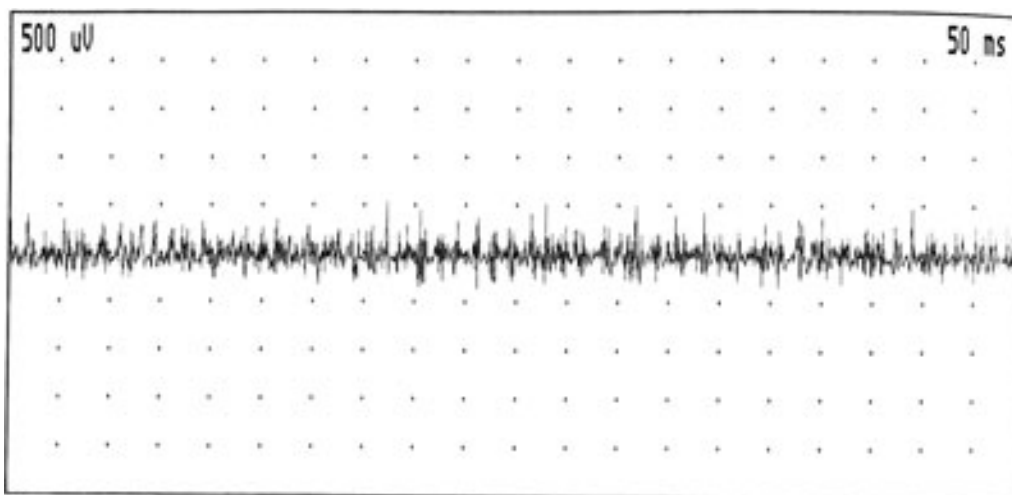


Figure 3 : Electromyogramme (EMG), tracé myogène. Tracé anormalement riche en unités motrices par rapport à l'effort fourni (un grand nombre d'unités sont recrutées : sommation spatiale) et potentiels polyphasiques, de brève durée et de faible amplitude. D'après Collège des Enseignants de Neurologie (<http://www.cen-neurologie.fr/>).

I.3.B.b *Stimulo-détection : conduction nerveuses motrices et sensitives*

L'examen permet d'étudier les nerfs moteurs et sensitifs. Le nerf moteur est stimulé par des impulsions électriques le long de son trajet, à 2 endroits au minimum. La réponse recueillie sur le muscle correspondant est réalisée à l'aide d'électrodes de surface. On étudie la vitesse de propagation de l'influx nerveux entre les 2 points de stimulation (exprimée en mètres par seconde [m/s]) et la latence distale motrice (exprimée en millisecondes [ms]), les amplitudes distales et proximales (exprimées en millivolts [mV]), la forme du potentiel évoqué (normale ou étalée, hétérochrone), l'existence éventuelle de blocs de conduction (valeur de la conduction nerveuse, la latence distale motrice, les amplitudes du potentiel évoqué musculaire, l'existence ou non de bloc de conduction et de dispersion temporelle, étude des ondes F qui correspondent à une décharge antidromique des motoneurones.

Pour la pathologie musculaire, le tracé EMG à l'effort est de type myogène. La présence d'activités spontanées anormales permet de distinguer certains types de myopathie : polymyosites ou dermatomyosites, dystrophies musculaires liées à l'X ou encore activités répétitives sous forme de salves dans les syndromes myotoniques. Les conduction nerveuses motrices et sensitives sont normales. Au repos, dans certains types d'affections musculaires primitives, il peut exister des activités anormales sous forme de potentiels de fibrillation ou de salves pseudo-myotoniques (dans les dystrophies musculaires et les polymyosites/dermatomyosites). À l'effort, le tracé est anormalement riche, fait de potentiels de faible amplitude et de courte durée [16]. Il est aussi très utile dans le suivi des patients, par exemple pour différencier une authentique rechute d'une myopathie cortisonique.

I.3.C. Imagerie musculaire

Les examens d'imagerie complémentaires à disposition dans les myopathies et leurs avancées récentes dans les techniques d'imagerie musculaire retiennent principalement la tomodynamométrie ou l'imagerie par résonance magnétique comme modalités permettant de préciser le type de myopathie en cause avec des données morphologiques diverses et toujours plus précises [17].

I.3.C.a *Tomodynamométrie musculaire*

L'examen tomodynamométrique des masses musculaires objective sur des coupes musculaires transversales, une disparition de la structure normale avec remplacement du muscle par un signal graisseux et/ou une amyotrophie.

I.3.C.b *Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) musculaire*

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) musculaire avec des séquences comprenant une injection de gadolinium, fat-sat (saturation de graisse) T2 et/ou STIR (*short TI inversion recovery*) [18] ; permet de mettre en évidence des anomalies évocatrices de myosite, et principalement des hypersignaux multifocaux ou diffus (œdème), au sein du tissu musculaire et prédominant au niveau de la partie proximale des membres, en séquences pondérées T2 [18]. Les séquences T1 rendent compte des coupes anatomiques pour le suivi et en particulier le signal de la graisse dans l'involution graisseuse. L'analyse de la graisse est certainement le plus intéressant au cours de l'évolution des myopathies inflammatoires. Les séquences pondérées spin T1 montrent une infiltration graisseuse et une atrophie musculaire modérée avec un aspect festonné du fascia (signe du "drapeau"). Les séquences T2 révèlent une inflammation liée à la présence d'œdème inflammatoire, et intéressent préférentiellement les muscles proximaux de manière symétrique. Si les séquences STIR détectent correctement l'atrophie, l'involution graisseuse et l'inflammation avec une bonne sensibilité, il existe de nombreux faux positifs car tout œdème donne des hypersignaux ; sa valeur diagnostique est insuffisamment validée dans les myopathies inflammatoires [19].

L'IRM musculaire permet éventuellement de guider le site de biopsie musculaire, et de suivre ces patients afin de différencier évolutivité, rechute et/ou myopathie cortisonique en cas de doute diagnostique [18]. En l'absence de recommandations fixant leur place dans le diagnostic ou le suivi, les pratiques observées sont extrêmement hétérogènes. Cette diversité des pratiques reflète bien le manque de données dans la littérature, ce qui rend impossible d'apprécier la contribution réelle de ce test dans les myopathies inflammatoires. L'étude DARWIM (*ClinicalTrials.gov : NCT01432613*) inscrite dans un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) évalue actuellement la place de l'IRM corps entier pour guider la réalisation de la biopsie musculaire au cours des myosites inflammatoires.

La spectroscopie couplée à l'IRM montre des anomalies des taux de phosphates organiques [20,21] mais est rarement utilisée dans les myopathies inflammatoires.

I.3.C.c *Tomographie par émissions de positons marqués au 18-FDG*

La tomoscintigraphie au 18-fluorodéoxyglucose avec émission de positons (PET) peut également détecter les lésions inflammatoires. Toutefois, son utilité dans l'évaluation des lésions musculaires de la polymyosite et de la dermatomyosite n'a pas été établie. Son intérêt est surtout l'évaluation visuelle et le calcul des SUV (*Standardized Uptake Value*) permettant l'évaluation globale du métabolisme du muscle [22,23] avec une place encore à définir [24].

I.4. Orientations diagnostiques et démarche étiologique

I.4.A. Eléments anamnestiques d'orientation étiologique

Une fois le diagnostic positif de myopathie établi, il convient d'entamer la démarche étiologique et de préciser au mieux la cause. Ces étapes de réflexion sont le plus souvent deux démarches intriquées. En effet, les signes extra-musculaires peuvent être au premier plan, voire inauguraux. Par exemple, la présence de signes cutanés peut avoir une grande valeur d'orientation diagnostique dans la dermatomyosite ou encore la positivité de certains auto-anticorps découverts de manière fortuite à l'immunofluorescence indirecte pour le syndrome des anti-ARNt-synthétases. Dans une démarche systématique, une réflexion structurée et hiérarchisée permettra d'argumenter la place des examens complémentaires pour aboutir au diagnostic étiologique du syndrome myogène. Les myopathies, si elles sont diverses et variées, imposent d'en distinguer rapidement les principales caractéristiques qui permettront d'orienter le cadre nosologique dans lequel les situer.

Le profil chronologique est déterminant car les myopathies sont des pathologies qui peuvent être acquises ou héréditaires. En cas de myopathie acquise, de nombreuses causes sont possibles. Elles peuvent être secondaires, entre autres, à un agent toxique, une infection, une cause métabolique, endocrinienne ou plus rarement néoplasique. Les myopathies acquises inflammatoires dites « idiopathiques » sont à médiation auto-immune ou dysimmunitaire. Pourtant, le profil évolutif les rapproche d'une maladie neuromusculaire dégénérative à début tardif et il est parfois difficile de faire la différence entre des formes héréditaires (syndromes myasthéniques congénitaux, dystrophies) et des formes acquises de myopathie inflammatoire. La présence d'une histoire familiale impose de dresser un arbre généalogique pour préciser la transmission génétique. Pour autant, l'absence d'histoire familiale n'écarte pas l'hypothèse génétique. Enfin, le début tardif de l'affection génétique peut n'être qu'apparent mais des signes plus précoces pourront être retrouvés dans l'enfance ou l'adolescence. On juge de la rapidité évolutive sur le délai entre les premières difficultés comme en témoignent la montée des escaliers, la capacité de course, le lever du sol, la faiblesse musculaire avec signe du tabouret, réduction du périmètre de marche, recours à des appuis, et enfin au fauteuil roulant intermittent puis permanent. Plusieurs schémas évolutifs se dégagent : 1/ Evolution lentement progressive sur plusieurs années, habituelle dans une dystrophie ; 2/ Evolution rapide sur quelques mois, aiguë sur quelques jours ou semaines, comme dans les myopathies inflammatoires ; 3/ Evolution intermittente avec retour à la normale en quelques heures, caractéristique d'une paralysie périodique ; 4/ Evolution fluctuante avec poussées, renvoyant à la myasthénie.

I.4.B. Eléments cliniques d'orientation étiologique

La formule déficitaire (membres proximaux/distaux, symétrie, sélectivité, axiale, fatigabilité, faciale...), le volume musculaire, le siège et la précocité des rétractions tendineuses, une myotonie, une ophtalmoplégie ou un ptosis, une atteinte plurisystémique (surdité, cataracte, trouble de la conduction cardiaque, atteinte neurologique centrale ou périphérique, diabète...), un contexte général (asthénie, amaigrissement, iatrogénie, toxique) orientera déjà vers des causes spécifiques. La recherche systématique d'une atteinte cardiaque et respiratoire, souvent silencieuse, nécessite des examens complémentaires ( lectrocardiogramme [ECG], holter-ECG, échographie, épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude des gaz du sang), l'examen articulaire et dermatologique compl tera l'analyse clinique. Le contexte général ne doit pas être omis : altération de l'état général, dysmorphie métabolique, endocrinopathie, cancer...

I.4.C. Orientation selon les examens paracliniques

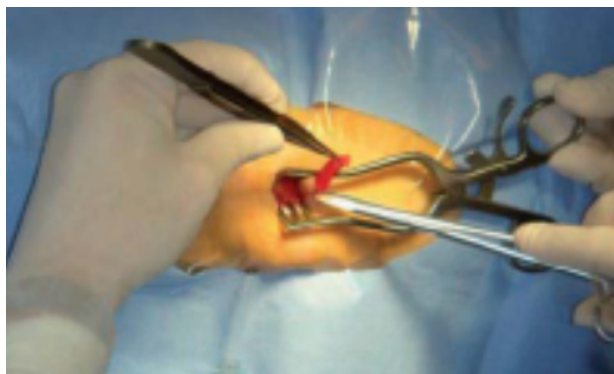
Les caractéristiques biologiques (taux de CPK, bilan thyroïdien, immunologie), la topographie et les caractéristiques musculaires à l'imagerie, les spécificités de l'analyse électromyographique et enfin, la biopsie musculaire effectuée et interprétée par une équipe spécialisée en pathologie neuromusculaire permettra de poser un diagnostic de certitude dans de nombreuses situations. Les examens complémentaires sont donc indispensables pour confirmer le diagnostic suspecté : mutation des gènes suspects pour les pathologies génétiques, dosages endocriniens, enzymatiques, immunologie, etc... Les pathologies musculaires ont connu des avancées majeures tant sur le plan fondamental, que dans le domaine clinique, avec une meilleure caractérisation sémiologique et un redécoupage plus précis dans la nosologie.

I.4.D. L'apport étiologique de l'histologie musculaire : modalités pratiques

La biopsie musculaire est un acte invasif qui ne sera pratiqu e qu'à l'issue d'une stratégie diagnostique intégrant l'interrogatoire, l'examen clinique, la biologie, l'imagerie et l'électromyographie. Des renseignements cliniques détaillés sont indispensables pour son interprétation ainsi que pour la réalisation ou non d'investigations complémentaires sur la biopsie. L'imagerie musculaire permettra de choisir le site musculaire à prélever. Les biopsies sont en général pratiqu es sur le delto ide et le quadriceps mais la zone précise à prélever est importante à déterminer car la biopsie musculaire ne doit pas être ni trop atteinte (involution fibro-adipeuse), ni indemne de toute pathologie. Ainsi, le choix de la zone est dépendant de l'examen clinique, du résultat de l'électromyogramme et de l'imagerie. Il faut, enfin, éviter de prélever un territoire musculaire qui a fait l'objet d'une étude électromyographique récente, car celle-ci peut engendrer des micro-infiltrats inflammatoires gênant l'interprétation.

L'acte biopsique implique une anesthésie locale suivie d'une incision de la peau, puis de l'aponévrose musculaire. Le prélèvement doit se faire « à ciel ouvert » et non au trocart, car, en cas de pathologie inflammatoire, le rendement diagnostique dépend du volume de tissu musculaire prélevé compte tenu du caractère focal des lésions. Deux à trois morceaux de muscle de 1 à 2 cm de longueur sont prélevés (cf. **Figure 4**). La biopsie doit être adressée à l'état frais au pathologiste. Les fragments musculaires doivent être congelés en respectant l'orientation des fibres, un fragment sera fixé dans de la glutaraldéhyde pour étude ultrastructurale, le reste sera fixé dans du formol ou un autre fixateur. Le délai et le mode de congélation conditionnent la qualité de l'analyse histologique. Une

biopsie mal congelée peut vite se révéler ininterprétable. Après analyse en microscopie optique, l'histo-enzymologie conventionnelle pourra être complétée d'une étude immuno-histochimique, ultra-



structurale, biochimique ou génétique. Dans les myopathies inflammatoires, la technique doit comprendre des analyses immuno-histochimiques du CMH-1, du complexe d'attaque membranaire (fraction C5b-9 du complément), et un phénotypage leucocytaire comprenant au minimum CD3 (lymphocytes T), CD8 (lymphocytes T cytotoxiques), et CD68 (macrophages) [25].

C'est uniquement si l'ensemble de ces impératifs techniques pré- et per-opératoires, pré- et post-analytiques sont réunis que le rendement de la biopsie musculaire au diagnostic étiologique sera élevé. Cela impose un dialogue constant et de qualité entre des cliniciens, des radiologues, des immunologistes et des anatomo-pathologistes entraînés.

Le rendement de la biopsie est le plus important quand le diagnostic de myopathie inflammatoire est suspecté [26], tout comme les dystrophies musculaires et les myopathies congénitales de révélation tardive, comme les glycoséses de McArdle et les formes adultes de déficit en maltase acide. En revanche, des myalgies isolées sans déficit ni augmentation des CPK fait chuter la rentabilité diagnostique de la biopsie musculaire et, dans ce contexte, doit être discutée au cas par cas [27]. Du fait du caractère focal des lésions, une seconde biopsie peut être proposée en cas de doute diagnostique mais n'a pas d'intérêt pour le suivi des patients.

Au final, le diagnostic repose sur une démarche hiérarchisée et rigoureuse prenant en compte des éléments généalogiques, cliniques, biologiques, morphologiques, histologiques et génétiques (cf. **Tableau 2**). L'analyse musculaire et extra-musculaire permet une évaluation de la sévérité et du pronostic et orientera les examens complémentaires à visée étiologique.

I) Affections neuromusculaires

a. Dystrophies musculaires, dystrophies myotoniques, myopathies congénitales

- **Dystrophies musculaires progressives** : dystrophie musculaire de Duchenne, de Becker, dystrophinopathies, sarcoglycanopathies, calpainopathies ; dystrophie facio-scapulo-humérale ; dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (laminopathie A/C) ; dystrophie musculaire oculo-pharyngée.
- **Dystrophies musculaires congénitales** : dystrophies musculaires congénitales par déficit en mérosine, de type Fukuyama, de type syndrome de la colonne raide ; dystrophie musculaire congénitale; syndrome de Walker-Warburg ; syndrome Muscle-Eye-Brain.
- **Dystrophies myotoniques** : dystrophie myotonique de Steinert, de type 2 (PROMM).
- **Myotonies congénitales** : myotonie congénitale de Thomson, de Becker, myotonie chondrodystrophique.
- **Myopathies congénitales** : myopathie congénitale à central core, centronucléaire, myotubulaire, à multi-minicores, nemaline.
- **Myopathies distales** : myopathie distale type Welander, type Markesbery-Griggs, type Miyoshi (dysferlinopathie), type Nonaka.

b. Myopathies métaboliques

- **Myopathies mitochondriales**
- **Lipidoses musculaires** : déficit en carnitine, en carnitine palmitoyl transférase de type II, en acyl-coA déshydrogénase.
- **Glycogénoses musculaires** : maladie de Pompe (déficit en maltase acide), de Mac Ardle (déficit en phosphorylase), de Tarui (déficit en phosphofructokinase), de Cori (déficit en enzyme débranchante).

c. Maladies de la jonction neuromusculaire

- **Myasthénie**
- **Syndromes myasthéniques congénitaux** : myasthénie infantile familiale, déficit en récepteur de l'acétylcholine, déficit en acétylcholinestérase, syndrome du canal lent, syndrome du canal rapide
- **Syndrome de Lambert-Eaton**

d. Maladies du motoneurone et neuropathies

- Sclérose latérale amyotrophique.
- Amyotrophies spinales infantiles (types I, I bis, II, III et IV).
- Polyradiculonévrite chronique.
- Neuromyotonie (maladie de Morvan, syndrome crampes-fasciculations, syndrome d'Isaacs).
- Neuromyopathie paranéoplasique.
- Neuropathies héréditaires sensitivo-motrices.
- Neuropathies avec bloc de conduction.

II) Myopathies toxiques

Alcool,
Chloroquine,
Cimétidine,
Cocaïne,
Colchicine,

Corticostéroïdes
Ethanol,
Hypocholestérolémiants
lithium
L-tryptophane
D-Pénicillamine,

Sels d'Or
TNF alpha
Zidovudine (AZT).

III) Myosites infectieuses

Virales (VIH, VHB, HTLV1, influenzae, EBV, Echovirus, coxsackie...),
Bactériennes (staphylocoques, streptocoques, clostridia, legionellae...),
Parasitaires (toxoplasmosse, trichinose, schistosomiase, cysticerose...).

IV) Endocrinopathies

Dysthyroïdies (hypothyroïdie, hyperthyroïdie)
Pathologies surrénaliennes : hypercorticisme, hypocorticisme (insuffisance surrénalienne)

V) Anomalies électrolytiques

Hypokaliémie,
Dyscalcémie (hypocalcémie, hypercalcémie)
Hypomagnésémie.

VI) Myopathie à bâtonnets acquise tardive (acquired nemaline / rod myopathy)

- Dysglobulinémie monoclonale IgG ;
- Formes associées au VIH sans gammapathie monoclonale.

VII) Divers

Pseudo-polyarthrite rhizomélique,
Sarcoïdose,
Maladies de système : lupus, maladie de Gougerot-Sjögren,
sclérodermie, Sharp, Maladie de Crohn,
Vascularites,

Fibromyalgie,
Syndrome éosinophilie- myalgie,
Paralysies périodiques (paralysie périodique hyperkaliémique
ou hypokaliémique, paramyotonie d'Eulenburg),
Fibrodysplasie ossifiante progressive.

Tableau 2 : Diagnostics différentiels des myopathies inflammatoires (liste non exhaustive).

II. Myopathies inflammatoires idiopathiques

II.1. Définition

Les myopathies de nature inflammatoire sont des pathologies ayant en commun d'associer à un syndrome myogène, une inflammation musculaire d'importance variable longtemps considérées comme une seule entité désignée sous le terme de « dermatopolymyosite » [1,2]. Les myopathies inflammatoires, encore appelées « myosites », se caractérisent donc par un processus de nature inflammatoire dirigé contre les muscles striés constituant le processus lésionnel primaire, sans préjuger de son origine [1,2,28–31]. Si aucune cause musculaire ou extra-musculaire n'est identifiée, on parle alors de myopathie acquise inflammatoire idiopathique, de nature le plus souvent auto-immune ou dysimmunitaire.

Cette définition écarte donc les myopathies où l'inflammation n'est qu'un phénomène secondaire, comme par exemple certaines dystrophies musculaires. Mais cette définition a ses limites puisqu'il convient cependant de ne pas écarter les myopathies nécrosantes à médiation immune, caractérisées par la présence d'une nécrose myocytaire majoritaire avec peu ou pas d'inflammation et dont le mécanisme physiopathologique est de nature immunologique.

II.2. Classifications et cadre nosologique

II.2.A. Myopathies inflammatoires idiopathiques et secondaires

Habituellement, dans les myopathies inflammatoires idiopathiques, l'atteinte musculaire est au premier plan et suffisante pour définir la maladie : dermatomyosite, polymyosite, myosite à inclusions, ou myopathie nécrosante auto-immune, chacune de ces entités répondant à des critères cliniques, biologiques et histopathologiques spécifiques.

Dans les myopathies inflammatoires non idiopathiques dites « secondaires », l'atteinte musculaire est symptomatique d'une affection systémique allant des myosites infectieuses aux myopathies toxiques et qui incluent des entités dont le seul point commun est d'être diagnostiquées sur la base de lésions inflammatoires musculaires à l'analyse histologique.

II.2.B. Difficultés nosologiques : myosites et syndrome de chevauchement

Les difficultés diagnostiques sont souvent rencontrées dans les phénomènes de chevauchement ou d'intrication de différentes entités. Loin d'être rares, ces myopathies sont aujourd'hui envisagées comme un cadre nosologique au sein duquel il existe une importante hétérogénéité tant clinique, immunologique, que pronostique (cf. **Figure 5**, ci-dessous).

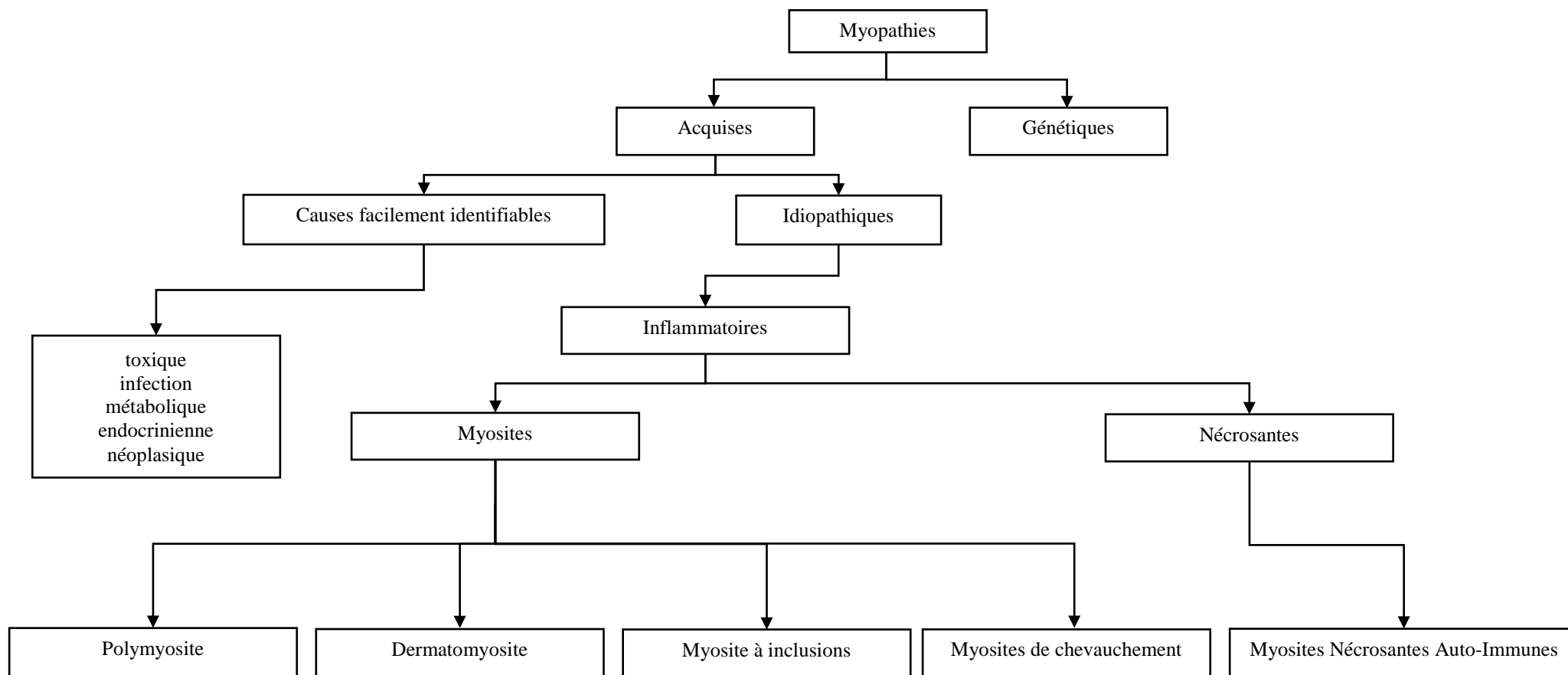


Figure 5 : Arbre décisionnel. Orientation diagnostique devant une myopathie de nature inflammatoire.

Les grandes études de cohortes, les progrès de l’histologie musculaire et la découverte de nouveaux auto-anticorps spécifiques des myopathies inflammatoires ont permis une meilleure description des myopathies. Si les tous premiers critères de classification de Bohan et Peter de 1975 [1,2] ont vraisemblablement sous-estimé la fréquence des myopathies inflammatoires associées à une connectivite, certains auteurs considèrent désormais la polymyosite (associant un déficit et une inflammation musculaire) comme une entité “mythologique” [32] par les actualisations nosologiques régulières pour ces myopathies.

Ainsi, Troyanov *et al.* [33] ont rappelé en 2005 que de très nombreuses myopathies sont associées à une connectivite. De nouveaux critères de classification ont alors été proposés, basés sur la présence des signes d’atteintes extra-musculaires et sur la présence d’auto-anticorps, pour définir les myopathies inflammatoires de chevauchement (*overlap myositis*) (**Tableau 3**, page 19, ci-dessous). Ainsi, les myopathies inflammatoires de chevauchement sont les plus fréquentes (68 %). Cette classification a également un intérêt pronostique pour prédire la réponse au traitement et les rechutes.

Myopathies inflammatoires avec au moins un élément clinique de chevauchement et/ou un auto-anticorps de chevauchement parmi :

1. *Eléments cliniques de chevauchement* : polyarthrite, phénomène de Raynaud, sclérodactylie, sclérodermie proximale aux articulations métacarpo-phalangiennes, calcinose de type sclérodermique au niveau des doigts, hypomobilité du bas-œsophage ou de l’intestin grêle, DLCO inférieure à 70 % de la valeur normale, syndrome interstitiel pulmonaire sur la radiographie ou le scanner pulmonaire, lupus discoïde, anticorps anti-DNA-natif et hypocomplémentémie, 4 critères ou plus parmi les 11 critères de l’ACR pour le diagnostic de lupus érythémateux disséminé, syndrome des antiphospholipides.

2. *Présence d’auto-anticorps de chevauchement* : anti-synthétases (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, anti-EJ, anti-KS), auto-anticorps associés à la sclérodermie (anti-centromères, anti-topoisomérases, anti-RNA-polymérase I ou III, anti-Th/To), auto-anticorps associés à la sclérodermie dans le cadre d’un syndrome de chevauchement (anti-RNP, anti-Pm-Scl, anti-Ku), ou autres auto-anticorps (anti-SRP, anti-nucléoporines).

Tableau 3 : Définition des myopathies inflammatoires de chevauchement (*overlap myositis*) selon Troyanov *et al.* [33].

II.2.C. Importance nosologique et importance de la qualité du parcours de soin

Les myopathies inflammatoires forment ainsi un groupe de maladies musculaires rares acquises, dont le diagnostic, parfois difficile, requiert d'avoir recours à un centre spécialisé. Cela se justifie par la grande diversité et la nécessité de nombreuses spécialités (dermatologie, rhumatologie, neurologie, médecine interne, pneumologie...).

Pourtant, leur prise en charge se fait bien souvent selon un parcours de soin mal défini. Leur caractère potentiellement curable par des traitements spécifiques impose un juste diagnostic pour éviter l'instauration d'un handicap irréversible par déconditionnement moteur ou par des complications extra-musculaires. Cela est regrettable quand l'instauration rapide d'un traitement adapté semble constituer un important facteur pronostique [34], imposant une grande expertise diagnostique dans la reconnaissance des caractéristiques spécifiques.

II.3. Caractéristiques cliniques spécifiques des myopathies inflammatoires

Les circonstances du diagnostic peuvent être variées selon le type de myopathie inflammatoire et les modalités d'installation. Cependant, le diagnostic peut être facilement évoqué chez un patient qui a une atteinte musculaire rapidement évolutive et sévère, un patient avec des signes cutanés caractéristiques de dermatomyosite, ou encore chez un patient connu pour être atteint d'une maladie inflammatoire et/ou dysimmunitaire susceptible d'atteindre le muscle (connectivite, vascularite, sarcoïdose...). Le diagnostic peut être moins évident en cas d'atteinte lentement progressive ou asymétrique (myosite à inclusions), de topographie inaugurale inhabituelle (syndrome de la tête tombante, camptocormie, dysphagie), de pathologies intriquées ou multiples, d'investigations mal conduites ou mal interprétées.

II.3.A. Atteinte musculaire au cours des myopathies inflammatoires

A côté de la description sémiologique classique de l'atteinte musculaire au cours des myopathies (**cf. I.2**, page 5, ci-dessus), le déficit musculaire peut s'exprimer sous forme d'une simple fatigabilité. L'amyotrophie est rare, sauf en cas de myosite à inclusions. Le déficit musculaire est parfois absent au cours des dermatomyosites dites « amyopathiques » [35]. Le mode d'installation du déficit moteur est subaigu l'opposant aux dystrophies musculaires, qui ont une évolution lentement progressive. Si l'atteinte musculaire peut être douloureuse, elle concerne 65 % des cas de syndrome des anti-synthétases [36]. Toutefois, les myalgies ne sont qu'inconstamment présentes, et ne sont pas corrélées au degré d'inflammation musculaire. Les troubles respiratoires en dehors d'une atteinte de la mécanique ventilatoire musculaire ne doivent pas faire oublier la recherche de pneumopathie interstitielle, fréquente tout particulièrement dans le syndrome des anti-synthétases.

II.3.B. Atteinte cutanée au cours des myopathies inflammatoires

Les manifestations cutanées sont les plus fréquentes et les plus riches dans les dermatomyosites. Certaines manifestations cutanées sont presque pathognomoniques comme l'érythème violacé du dos des mains prédominant aux articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes et peut se recouvrir de papules (signe et papules de Gottron) (cf. **Figure 6A**). Les manifestations dermatologiques prédominent souvent dans les zones photo-exposées avec un érythème des épaules (signe du châle) (cf. **Figure 6B**) et de la face externe des cuisses et des hanche, du décolleté (signe du V) (cf. **Figure 6C**) ; un épaissement érythémateux et douloureux de la cuticule des ongles (signe de la manucure) (cf. **Figure 6D**) ; l'érythème liliacé des paupières (héliotrope) ; les calcifications sous-cutanées (surtout dans les formes juvéniles). Une manifestation cutanée assez spécifique du syndrome des anti-synthétases est l'hyperkératose érythémateuse et fissuraire des faces latérales des doigts désignée sous le terme de « mains de mécaniciens » (cf. **Figure 6E**) avec une fréquence de 25% [37]. Cependant, cette manifestation existe dans d'autres connectivites [38]. La présence d'ulcères cutanés ou de nécroses digitales est très évocatrice de myosite à anticorps anti-MDA-5 [35]. La poïkilodermie et l'érythème flagellé centripète sont rares [39]. D'autres manifestations sont aspécifiques comme un érythème, une photosensibilité, un phénomène de Raynaud, ou un livedo.



Figure 6 : Manifestations dermatologiques des myosites. A. Papules de Gottron sur le dos des articulations des mains à type de macules violacées. **B.** Erythème du dos en châle. **C.** Erythème du décolleté. **D.** Erythème périunguéal (signe de la manucure). **E.** Mains mécaniques et fissuraires. *D'après Findlay et al. [40].*

II.3.C. Atteinte respiratoire au cours des myopathies inflammatoires

La grande hétérogénéité de l'atteinte pulmonaire se retrouve dans les manifestations cliniques, radiologiques et histologiques. Si l'atteinte de la musculature respiratoire (notamment du diaphragme) peut générer un trouble de la mécanique ventilatoire de nature restrictive ou une atteinte pharyngée, cela expose également à ses complications comme le risque de pneumopathie infectieuse chez un patient avec une capacité ventilatoire déjà précaire.

L'atteinte pulmonaire infiltrative est responsable d'une dyspnée progressive associée à une toux réfractaire. Certains patients peuvent être asymptomatiques quand d'autres vont présenter un syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'atteinte inflammatoire du

parenchyme pulmonaire aboutit à terme à une rétraction fibrosante avec une altération des échanges gazeux constituant le pronostic de la maladie [41]. Il semble ainsi, que le paramètre le plus fiable soit la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) plutôt que la capacité vitale [36,42,43]. La présentation est variable et peut survenir même après plusieurs années d'évolution. Trois principaux tableaux radiologiques ont été décrits : 1) pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), cellulaire ou plus ou moins fibrosante ; 2) pneumopathie interstitielle commune (UIP) ; 3) pneumopathie organisée cryptogénique (POC) [44]. Aucune de ces trois formes n'est spécifique et toutes peuvent se rencontrer. La biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement effectuée. En revanche, le lavage broncho-alvéolaire est fréquemment proposé. Parallèlement, la réalisation régulière d'échocardiographies paraît importante, puisqu'il a été démontré que la survenue d'une hypertension pulmonaire est un facteur indépendant de mortalité [45,46]. Enfin, des pleurésies exsudatives peuvent également se rencontrer. Les manifestations pulmonaires semblent plus fréquentes dans le syndrome des anti-synthétases (particulièrement en cas d'anticorps anti-PL-12), dans les myosites associées aux anti-MDA-5 [47], aux anti-Ku [48] ou aux anti-PM-Scl [49].

II.3.D. Atteinte cardiaque au cours des myopathies inflammatoires

Comme tout muscle, le myocarde peut être affecté par le processus inflammatoire systémique. Des atteintes cardiaques spécifiques peuvent être observées au cours des myosites comme des troubles de la conduction, des troubles du rythme, des atteintes du myocarde ou du péricarde. Elles semblent prédominer au cours des myopathies associées aux anticorps anti-mitochondrie [50] ou des myopathies nécrosantes à médiation immune à anti-SRP [51]. Une péricardite peut également survenir et peut être retrouvée dans la plupart des myopathies inflammatoires [37].

II.3.E. Atteinte articulaire au cours des myopathies inflammatoires

Les manifestations articulaires sont principalement sous la forme de polyarthralgies inflammatoires, fréquemment distales et non déformantes, mais parfois érosives. Si les polyarthralgies sont peu sévères, elles sont les plus fréquentes, tandis que la polyarthrite érosive est rare [52,53] mais de pronostic fonctionnel plus réservé [54]. Parfois, les atteintes articulaires réalisent un syndrome de chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde en présence d'érosions articulaires et d'auto-anticorps du type facteur rhumatoïde et d'anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) pour lesquelles le recours aux anti-TNF α ne semble pas recommandé pour autant [55]. Les anticorps anti-MDA-5 et les anti-aminoacyl-ARNt-synthétases sont plus fréquemment associés aux atteintes articulaires [37,56].

II.3.F. Atteinte de la microcirculation au cours des myopathies inflammatoires

Le phénomène de Raynaud, bien qu'aspécifique, est une vasculopathie clairement associée aux myosites et surtout retrouvée dans le syndrome des anti-synthétases [37]. La sévérité du phénomène de Raynaud varie selon les cas, et peut parfois se compliquer d'ulcères digitaux [57]. Lorsqu'elle est réalisée, la capillaroscopie peut révéler une atteinte microvasculaire de type sclérodermique [58].

II.3.G. Autres atteintes cliniques au cours des myopathies inflammatoires

Parmi les manifestations digestives, l'atteinte œsophagienne prédomine. Il peut s'agir de dysphagie ou, le plus souvent, d'un reflux gastro-œsophagien, plus ou moins rebelle aux traitements [43]. Des signes généraux tels que l'amaigrissement, l'asthénie et la fièvre ont été rapportés au cours des myopathies inflammatoires. Un amaigrissement peut être observé en particulier dans les formes aiguës.

II.3.H. Symptômes de chevauchement

Comme cela a déjà été introduit précédemment (**cf. II.2.B**, page 17, ci-dessus), en association à d'autres connectivites, les signes de chevauchement peuvent être présents, tout particulièrement un syndrome sec ou une sclérodermie systémique [37]. Si la prévalence de ces symptômes évoquant un syndrome de Sjögren ou une sclérodermie peut être importante, la confirmation sérologique par la présence d'auto-anticorps spécifiques ou de données histologiques est quant à elle moins fréquente [42]. Les patients présentant ces symptômes de chevauchement, remplissent rarement les critères de classification définissant le syndrome de Sjögren ou de sclérodermie systémique mais ils répondent fréquemment aux critères de classification des connectivites mixtes [59] (**cf. Figure 7**, page 25, ci-dessous).

II.4. Auto-anticorps dans les myopathies inflammatoires

La meilleure connaissance des différents auto-anticorps retrouvés dans les myosites a permis de définir des groupes assez homogènes de patients [60]. La fluorescence indirecte sur cellules Hep-2 permet d'identifier des anticorps anti-nucléaires qui nécessitent la recherche de spécificité antigénique de type Anti-DNA ou anti-ENA par technique ELISA/Luminex. De même, une fluorescence cytoplasmique impose la recherche d'anti-Jo-1 mais également d'anti-Ribosome, anti-SRP, anti-PL7/PL12 ou anti-SSA. La réalisation d'un DOT-Myosite confirmera ces différentes hypothèses [61].

Les auto-anticorps associés aux myosites (AAM) définissent les myosites associées aux autres connectivites (*Overlap Myositis*, OM). Ainsi, les anti-Ku, anti-PM/Scl anti U1-RNP anti-U3-RNP et anti-Ro52 (TRIM21) sont retrouvés dans les myopathies inflammatoires mais également dans d'autres connectivites.

Les anticorps spécifiques des myosites (ASM) comme les anti-ARNt-synthétases, anti-Mi-2, anti-SAE, anti-MDA-5, anti-TIF-I, anti-NXP-2, anti-SRP, anti-HMGCoR et anti-p43kDa sont mis en évidence quasi-exclusivement dans les cas des myosites [62].

Les ASM et les AAM sont des outils utiles au diagnostic et à la classification [3,33] (cf. **Tableau 4**, ci-dessous). Ils permettent de classer de façon fiable les myosites au sein des différents groupes de myopathies qui ont progressivement été distingués ces dernières années sur les bases de la clinique et des progrès de l'histologie musculaire. Ces anticorps pourraient permettre d'affiner les classifications actuelles, en dessinant au sein de ces entités, les contours de sous-groupes de patients homogènes ayant des caractéristiques cliniques propres.

Type d'anticorps	Cible antigénique	Prévalence au sein des MI (%)	Association
<i>Anticorps spécifiques des myosites</i>			
Anti-Jo-1	Histidyl-ARNt synthétase	25	SAS
Anti-PL-12	Alanyl-ARNt synthétase	5	SAS
Anti-PL-7	Thréonyl-ARNt synthétase	5	SAS
Anti-OJ	Isoleucyl-ARNt synthétase	< 5	SAS
Anti-EJ	Glycyl-ARNt synthétase	< 5	SAS
Anti-KS	Asparaginy-ARNt synthétase	< 1	SAS
Anti-Zo	Phénylalanyl-ARNt synthétase	< 1	SAS
Anti-YRS/Tyr/Ha	Tyrosyl-ARNt synthétase	< 1	SAS
Anti-Mi-2	Nucleosome remodeling-deacetylase	6	DM
Anti-TIF1- γ	Transcriptional intermediary factor 1 γ	6	DM
Anti-MDA-5	Melanoma differentiation associated gene 5	6	DM
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier activating enzyme	< 5	DM
Anti-NXP-2	Nuclear matrix protein 2	< 5	DM
Anti-SRP	Signal recognition particle	5	MNAI
Anti-HMGCR	3-hydroxy-3-méthylglutarylcoenzyme A réductase	6	MNAI
Anti-cN1A	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A	10	MI
<i>Anticorps associés aux myosites</i>			
Anti-Ro52	TRIM21	30	PM, DM, MI
Anti-Ro-60/SSA	Ro 60-kDa	11	PM, DM, MI
Anti-La/SSB	La	13	PM, DM, MI
Anti-Ku	Ku	23	PM
Anti-RNP	Ribonucléoprotéine	15	PM
Anti-PM-Scl	Nucleolar PM/Scl macromolecular complex	9	PM, MNAI
Anti-mitochondrie	Pyruvate déshydrogénase-E2	10	PM

Tableau 4 : Les différents auto-anticorps et leur prévalence au sein des myopathies inflammatoires. SAS : Syndrome des Anti-Synthétases ; DM : dermatomyosite ; MI : myosite à inclusions sporadique ; MNAI : myopathie nécrosante auto-immune ; PM : polymyosite. D'après Allenbach et Benveniste [61].

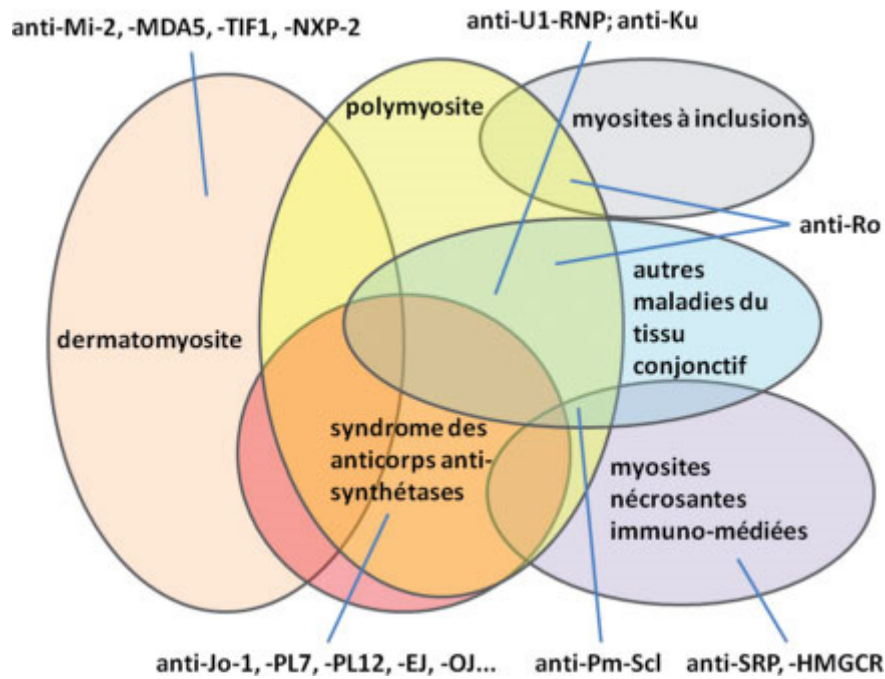


Figure 7 : Représentation schématique des myopathies inflammatoires et syndromes de chevauchement, avec les principaux auto-anticorps retrouvés. D'après Ribi C. [63].

II.5. Evolution des classifications des myopathies inflammatoires

Dans les deux dernières décennies de nombreux travaux ont permis de dégager des critères cliniques, pathologiques et immuno-pathogéniques solides individualisant chacune de ces myopathies inflammatoires constituant des progrès considérables dans leur prise en charge.

Les manifestations systémiques extra-musculaires peuvent être évocatrices [1,2] mais les dénominations évoluent ; on distingue quatre grands cadres de myosites inflammatoires : les polymyosites sont des entités de plus en plus rares et qui se présentent le plus souvent comme des myosites de chevauchement (cf. **Figure 8**, page 26, ci-dessous) ; les dermatomyosites avec des manifestations cutanées fréquentes mais également une présentation histologique et une association à des auto-anticorps particuliers dont la physiopathologie semble être une microangiopathie médiée par le complément ; les myosites à inclusions dont la physiopathologie associe des phénomènes auto-immuns et des processus dégénératifs pour lesquels les traitements immunomodulateurs sont peu efficaces et enfin les myopathies nécrosantes à médiation immune (cf. **Figure 8**, page 26, ci-dessous). Un consensus international (ENMC) s'est ainsi constitué en 2003, qui a permis d'élaborer de nouveaux critères diagnostiques internationaux de polymyosites, de dermatomyosites et d'individualiser une nouvelle entité, la myopathie nécrosante [3].



Figure 8 : La crise du concept de « polymyosite » et éclatement nosologique. L'entité historique de polymyosite recouvre en fait plusieurs myopathies. La recherche attentive de ces différents diagnostics est aujourd'hui indispensable avant de conclure à une polymyosite. DM : dermatomyosite ; FKRP : fukutin related protein ; FSH : dystrophie facio-scapulo-humérale ; MNMI : myopathie nécrosante à médiation immunitaire. *D'après Meyer et al. [64]*

II.6. Épidémiologie

Les polymyosites et les dermatomyosites sont les plus fréquentes des myopathies inflammatoires avant l'âge de 50 ans alors que la myosite à inclusions est la myosite la plus fréquente après cet âge [65]. En revanche, les myopathies nécrosantes peuvent survenir à tout âge. La prévalence des dermatomyosites et des polymyosites a été estimée jusqu'à 21,5 pour 100 000 en région urbaine, avec une prédominance féminine [33,66]. L'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitant par an avec une prévalence globale de 2,4 à 10,7 patients pour 100 000 personnes. Les polymyosites touchent préférentiellement la femme avec un sexe-ratio de 2 pour 1 homme. Elles peuvent survenir à n'importe quel âge, mais touchent principalement l'adulte [30,34,67]. Les formes de l'enfant restent exceptionnelles [68].

II.7. Particularités de certaines myopathies inflammatoires

II.7.A. Dermatomyosite

Elles sont riches en manifestations cutanées (cf. **II.3.B** et **Figure 6**, page 21, ci-dessus). L'atteinte cutanée est simultanée à l'atteinte musculaire (environ deux tiers des patients), ou la précède parfois de plusieurs mois (environ un tiers), mais plus rarement. L'atteinte musculaire est inaugurale. Le principal diagnostic différentiel est le lupus, qui peut donner une atteinte musculaire parfois ressemblante. La musculature distale peut être affectée, et environ 30 % des patients ont une dysphagie. Schématiquement on peut distinguer les lésions cutanées spécifiques, c'est-à-dire caractérisées histologiquement par une dermite de l'interface dermo-épidermique et des lésions « non spécifiques », vasculaires ou non.

Bien que fortement orienté par l'examen clinique, le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique musculaire. Une polémique existe quant à son intérêt en présence d'une atteinte typique cutanée et de signes cliniques, biologiques et électromyographiques en faveur. Malgré l'évidence du diagnostic, une preuve histologique est souhaitable avant de débiter un traitement agressif alors qu'elle semble inutile en l'absence d'indication d'un traitement lourd.

Les dermatomyosites amyopathiques (dermatomyosites sans myosite) sont définies par une atteinte cutanée typique, confirmée histologiquement, et l'absence de myosite clinique et enzymatique après au moins 2 ans de suivi. Elles représentent 2 à 18% des dermatomyosites.

La dermatomyosite de l'enfant se distingue par la fréquence des myalgies et arthralgies, de la fièvre et des rétractions, ainsi que par des complications qui ne sont habituellement pas vues chez l'adulte : vascularite digestive (melæna), calcinose musculaire.

Le lien entre dermatomyosite et cancer associe un risque relatif oscillant entre 3 et 8 avec une prévalence de cancer estimée entre 20 et 30% [69].

Les lésions dermatologiques ne justifient pas d'un traitement spécifique car elles disparaissent avec le traitement de l'atteinte musculaire. En général, cette régression suit celle de l'atteinte musculaire.

II.7.B. Myosite à inclusions sporadique

Dans les années 1960, une nouvelle forme de myopathie inflammatoire commence à être reconnue, décrite comme une polymyosite corticorésistante avec présence de structures myxovirus-like au sein des fibres musculaires. Dans sa forme typique, selon les critères proposés par Griggs en 1995 [31], cette pathologie se caractérise par un début après 30 ans avec des éléments sémiologiques caractéristiques comme la sélectivité et l'asymétrie de l'atteinte,

l'amyotrophie, la présence d'une atteinte distale aux membres supérieurs (fléchisseurs des doigts et poignets), et l'indolence [31,34,69,70].

La myolyse est modérée (CPK < 10 fois la normale). Les lésions histopathologiques musculaires sont comparables à celles observées au cours de la polymyosite, mis à part la présence de vacuoles bordées, de dépôt amyloïde et, à la microscopie électronique, la présence d'inclusions tubulo-filamenteuses de 15-18 nm au sein des fibres musculaires [71,72]. Si la physiopathologie associe des phénomènes auto-immuns et des processus dégénératifs, les traitements immunomodulateurs ont peu d'efficacité au cours de cette maladie. La distinction entre myosite à inclusions et polymyosite peut néanmoins être difficile en particulier au début de l'évolution. La myosite à inclusions peut être associée à des connectivites, des gammopathies monoclonales et aux infections par le VIH ou le virus HTLV-1.

II.7.C. Le syndrome des anti-synthétases

Il associe une myosite de sévérité variable, une fièvre (ou une fébricule), une pneumopathie infiltrative, parfois inaugurale, une atteinte articulaire (voire des synovites), un phénomène de Raynaud, des éruptions de dermatomyosite, une sclérodactylie et une hyperkératose fissuraire (« mains de mécaniciens »). Ce syndrome est défini par la présence d'auto-anticorps anti-synthétases [73].

Ainsi, le syndrome des anti-synthétases a été historiquement décrit comme une myopathie inflammatoire mais, en réalité, il s'agit d'une connectivite au cours de laquelle l'atteinte musculaire peut manquer ou être au second plan. La spécificité des anticorps anti-synthétases pourrait influencer la fréquence des signes cliniques et le pronostic de la maladie.

II.7.D. Dystrophies musculaires

Il est fondamental de savoir distinguer une myopathie inflammatoire d'une myopathie d'origine génétique. Le mode d'installation et l'évolution sont déterminants. Une installation rapide (moins de six mois) est très en faveur du caractère acquis de la myopathie. Pourtant la présence de cellules inflammatoires peut être trompeuse car couramment observée au cours de certaines dystrophies musculaires [39,74] mais cela ne doit pas faire égarer le diagnostic ni faire considérer cette entité comme une myopathie inflammatoire dysimmunitaire idiopathique.

II.7.E. Myopathies nécrosantes à médiation immune

(Cf. **III. Myopathies nécrosantes auto-immunes**, page 37, ci-dessous).

II.8. Physiopathologie de la polymyosite, dermatomyosite et chevauchement

Pour toutes ces myopathies inflammatoires, une activation anormale, le plus souvent en excès, du système immunitaire est en cause. Elles semblent résulter, comme la plupart des maladies auto-immunes, d'une activation immunitaire suite à une exposition à un (ou des) agent(s) environnemental(aux), sur un terrain génétique prédisposé.

II.8.A. Caractéristiques génétiques

Certains haplotypes HLA (B8, B7, DR3) sont plus fréquemment observés dans les polymyosites et les dermatomyosites. L'haplotype A1, B8, DRB1*03 associé à l'allèle TNF2 constituerait un facteur de susceptibilité importante dans la genèse de ces maladies [75]. Les haplotypes B8, DR3 sont plus représentés dans les polymyosites et dermatomyosite chez les sujets à la peau blanche. D'autres associations avec les antigènes HLA ont été observés : avec B7 et DRw6 dans les polymyosites de sujets africains ; avec DR3, DRw6, DRw52 et DQ α 4 dans le syndrome des anti-synthétases; avec DR5, DRw52 et DQ α 3 dans les myopathies avec anticorps anti-SRP ; avec DR4, B18, B35 dans les myopathies induites par D-pénicillamine [76,77]. O'Hanlon *et al.* [78] montrèrent, à partir de 7 patients caucasiens et 15 patients afro-américains, une association entre le polymorphisme des gènes GM6 des chaînes lourdes d'immunoglobulines G et des gènes Km1,1 des chaînes légères Kappa, un facteur de susceptibilité des myopathies à anti-SRP chez les afro-américains.

II.8.B. Caractéristiques immunologiques

Au cours de la polymyosite, on note la présence d'une population oligoclonale de lymphocytes T CD8+, activés dans le sang et dans le muscle, associée à des phénomènes de cytotoxicité musculaire qui suggère l'existence d'une activation immunologique d'origine cellulaire contre les fibres musculaires [79]. Le CMH de classe I présentant des auto-antigènes musculaires non encore caractérisés à ce jour à la surface des fibres musculaires semble être un facteur de susceptibilité, favorisée par des cytokines comme l'interféron- γ [79].

Outre la présence d'anticorps spécifiques (cf. **Tableau 4**, page 24, ci-dessus), des taux élevés de cytokines, semblent impliquées dans la lymphoprolifération B (*B-cell activating factor [BAFF]*, *tumor necrosis factor [TNF]*) [80]. De même, une signature interféron de type I, impliquée dans les réponses humorales, est observée au cours des polymyosites et des dermatomyosites et son taux semble corrélé à l'activité de la maladie [81].

Concernant la dermatomyosite, il a été suggéré que les lésions musculaires pourraient être ischémiques, secondaires à une vasculopathie [82], impliquant le complexe d'attaque membranaire [83].

II.8.C. Caractéristiques histologiques à la biopsie musculaire

II.8.C.a *Infiltrats inflammatoires*

La topographie de l'infiltrat est un élément d'orientation (cf. **Tableau 5**, page 31, ci-dessous) [30]. Cet infiltrat est surtout périfasciculaire ou périmysial au cours de la dermatomyosite [84] et du syndrome des anti-synthétases [85]. La prédominance périvasculaire est également retrouvée au cours de la dermatomyosite. Une autre caractéristique de l'infiltrat au cours des polymyosites et myosites à inclusions est l'invasion de fibres musculaires non nécrotiques, dont certaines sont « tunnélisées » par les cellules inflammatoires [3,33]. L'infiltrat inflammatoire musculaire est composé principalement de macrophages et de lymphocytes T (CD8⁺ et CD4⁺) [39].

II.8.C.b *Anomalies des fibres musculaires*

L'expression diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH I) au sein des fibres musculaires [85] est un signe d'inflammation musculaire. Cette expression du CMH I est renforcée dans les zones périfasciculaires au cours des dermatomyosites. En règle générale, il n'existe pas d'expression intense et diffuse du CMH I au cours des myopathies nécrosantes. La nécrose et l'atrophie des fibres dans les régions périfasciculaires est classique au cours des dermatomyosites et du syndrome des anti-synthétases [85].

II.8.C.c *Anomalies de la microcirculation*

Dans la dermatomyosite, on observe des dépôts de complément (complexe d'attaque membranaire C5b9) au sein des capillaires endomysiaux [86] avec raréfaction capillaire.

À partir des anomalies histopathologiques, les types lésionnels permettent de classer ces maladies selon une approche physiopathologique avec une logique mécanistique.

La polymyosite est la myopathie auto-immune la plus authentique, car les lésions résultent d'un processus de cytotoxicité à médiation cellulaire, HLA-restreinte, antigène-spécifique et dirigée contre la cellule musculaire squelettique. Ces lésions s'associent à d'autres types de lésions, comme dans la myosite à inclusions ou certaines myosites de chevauchement, voire se développer secondairement sur des lésions musculaires d'autre origine (atrophie neurogène). Dans la dermatomyosite, les lésions sont en partie d'origine ischémique (atrophie périfasciculaire, micro-infarctus, et vacuoles de myosinolyse) et une microangiopathie endomysiale avec dépôts de complément et perte en capillaires (cf. **Tableau 5**, ci-dessous).

Myopathies inflammatoires et dysimmunitaires, diagnostic positif si :				
	-Nécrose/régénération myocytaire (lésions d'âges différents)			
	-Infiltration inflammatoire musculaire : processus lésionnel primaire (sans préjuger de l'origine)			
	DM	PM	MNAI	SAS
Lésions myocytaires	-atrophie périfasciculaire -myosinolyse -microinfarctus	-prédominance endomysial -nécrose myocytaire et myophagocytose, régénération myocytaire -tunnelisation	-nécrose/régénération myocytaire de répartition aléatoire	-atrophie périfasciculaire
Inflammation	-polymorphe : lymphocytes T + B -macrophages : septal + périvasculaire	-infiltrats inflammatoires endomysiaux lymphocytes CD8 +, macrophages -invasion focale de myocytes non-nécrotiques par des lymphocytes CD8+	-absente ou très limitée -inflammation éparse ou en petits agrégats périvasculaires	-infiltrat périfasciculaire et périvasculaire -pas d'invasion des myocytes
Autres	-microangiopathie (perte en capillaire focalisé, dépôts capillaires de C5b-9 avec « règle de 6-7 »)	-Réexpression myocytaire diffuse HLA-1	-dépôts de C5b9 au niveau des capillaires -capillaires en tuyaux de pipe -inclusions tubulo-réticulaires endothéliales	-fragmentation de l'interstitium -dépôts de C5b9 périfasciculaire -réexpression myocytaire péri-fasciculaire HLA-1 et HLA-2

Tableau 5 : Caractéristiques histologiques des différentes myopathies inflammatoires. DM : dermatomyosite, PM : polymyosite, MNAI : myosite nécrosante auto-immune, SAS : syndrome des anti-synthétases.

II.8.C.d Particularités de la myopathie nécrosante immuno-médiée

Il existe également des formes intermédiaires entre polymyosite et myopathie nécrosante auto-immune, formant un véritable continuum entre ces deux entités. L'individualisation de la myopathie nécrosante auto-immune a été une évolution conceptuelle importante dans la mesure où il est désormais admis qu'une myopathie sans inflammation peut être d'origine auto-immune et répondre, sur le plan thérapeutique, à des immunomodulateurs.

La myopathie nécrosante auto-immune est définie par un processus de nécrose myocytaire non inflammatoire, avec des lésions d'âge différent et de répartition aléatoire. Ce type lésionnel peut s'observer isolément, définissant alors la myopathie nécrosante auto-immune *stricto sensu*, mais peut aussi s'associer à d'autres types de lésions comme une vascularite lymphocytaire dans le cas de connectivites. La segmentation proposée par l'ENMC [3] est la suivante : polymyosite; dermatomyosite; myosite non spécifique; myopathie nécrosante auto-immune (cf. **Tableau 6**, page 33, ci-dessous).

La myosite non spécifique correspond aux situations où les critères cliniques et paracliniques non histologiques de polymyosite sont réunis, mais où la biopsie ne montre que des anomalies peu spécifiques et insuffisantes pour caractériser un type lésionnel défini. Cette classification n'isole pas les myopathies inflammatoires de chevauchement ou associées aux connectivites, mais, selon le contexte, on indique simplement si la myopathie est isolée, associée à une connectivite, ou à un cancer.

La classification proposée par Troyanov *et al.* [33] définit quatre catégories : polymyosite; dermatomyosite; myosite de chevauchement; et myosite associée aux cancers qui a le mérite de proposer des critères cliniques et biologiques précis et modernes de syndrome de chevauchement mais reste pénalisée par l'utilisation de critères histopathologiques qui manquent de précision.

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané :

Critères d'inclusion

- Début après l'âge de 18 ans. Un début dans l'enfance est possible pour la polymyosite et la myosite non spécifique.
- Début subaiguë ou insidieux.
- Faiblesse musculaire :
 - i) Symétrique.
 - ii) Proximale > distale.
 - iii) Fléchisseurs de la nuque > extenseurs de la nuque
- Rash cutané typique de la DM : œdème périorbitaire héliotrope, papules de Gottron ou signe de Gottron, signe du V et signe du châte.

Critères d'exclusion

- Éléments cliniques en faveur d'une myosite à inclusions sporadique selon les critères de Griggs
- Faiblesse oculaire, dysarthrie isolée, faiblesse des extenseurs > fléchisseurs de la nuque.
- Myopathie toxique (par exemple exposition à des médicaments myotoxiques).
- Endocrinopathie active (hyper ou hypo thyroïdie, hyperparathyroïdie).
- Amylose.
- Histoire familiale de dystrophie musculaire.
- Neuropathie motrice proximale.

2. Taux sérique de CPK augmenté.

3. Présence d'autres critères paracliniques (un parmi les trois suivant) :

a. Electromyographie :

Critères d'inclusion :

- Augmentation de l'activité spontanée sous la forme de potentiels de fibrillation ou de décharges répétées à hautes fréquences.
- Analyses morphométriques révélant la présence de potentiels d'unité motrice de courte durée, de faible amplitude et polyphasiques.

Critères d'exclusion :

- Décharges myotoniques.
- Analyse morphométrique révélant une prédominance de potentiels d'unité motrice de longue durée et de grande amplitude.
- Diminution du recrutement des unités motrices.

b. IRM: hypersignal diffus ou focal (œdème) musculaire sur les séquences STIR.

c. Anticorps spécifiques des myosites dans le sérum.

- ## 4. **Biopsie musculaire** : présence du critère « *prédominance de fibres musculaires nécrosées. Cellules inflammatoires clairsemées, infiltrat périmysial non évident. Présence d'un dépôt de MAC sur les petits vaisseaux sanguins ou capillaires en tuyaux de pipe en microscopie électronique mais inclusions tubulo-réticulaires dans les cellules endothéliales peu évidentes* » ; et exclusion de tous les autres critères histologiques.
-

Tableau 6 : Critères ENMC 2003 pour la myosite nécrosante à médiation immune.
D'après Hoogendijk et al. [3].

II.9. Moyens thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires

II.9.A. Corticothérapie

La corticothérapie est le traitement de première ligne des polymyosites, dermatomyosites et myosites nécrosantes auto-immunes, bien qu'aucun essai contrôlé n'ait jamais été réalisé [87]. Il est admis que la prednisone doit être administrée à la dose de 1 mg/kg par jour à son initiation. Il n'existe pas de preuve de l'intérêt, ou de l'inutilité, des bolus de méthylprednisolone [88] (cf. **Figure 9**, page 36).

II.9.B. Immunosuppresseurs synthétiques

II.9.B.a *Méthotrexate*

Le méthotrexate est utilisé en première ligne, en association avec la prednisone, à visée d'épargne cortisonique [89,90]. La posologie recommandée est de 0,3 mg/kg par semaine, et l'administration sous-cutanée a l'avantage d'une moins grande variabilité de la biodisponibilité.

II.9.B.b *Azathioprine*

Un essai randomisé contrôlé contre placebo a montré l'utilité de l'azathioprine [91] mais il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre le méthotrexate et l'azathioprine [92,93]. En cas d'échec du méthotrexate et/ou de l'azathioprine, l'association de ces deux molécules pourrait parfois apporter un bénéfice, au prix d'effets secondaires à pondérer [94].

II.9.B.c *Mycophénolate mofétil*

Le mycophénolate mofétil serait efficace au cours de la dermatomyosite [95], de la polymyosite ou de la myosite de chevauchement [96]. Ce traitement est surtout utilisé efficacement en seconde ligne, et serait particulièrement intéressant pour le traitement des patients ayant une atteinte pulmonaire [95] (cf. **Figure 9**, page 36).

II.9.B.d *Ciclosporine*

Il n'y a pas de différence d'efficacité entre le méthotrexate et la ciclosporine, en association aux corticoïdes [97], mais le faible index thérapeutique de la ciclosporine en fait un traitement de troisième ligne. Néanmoins, la ciclosporine a montré son efficacité au cours des pneumopathies infiltratives [98,99] imposant de la débiter au plus tôt [97]. Il ne semble pas que la ciclosporine soit moins efficace que le cyclophosphamide dans cette indication [100].

II.9.B.e *Tacrolimus*

Le tacrolimus pourrait être efficace au cours des myopathies inflammatoires [101], en particulier dans les formes réfractaires [102]. Le tacrolimus est efficace sur la pneumopathie infiltrative, y compris chez les patients en échec de la ciclosporine [103].

II.9.B.f *Cyclophosphamide*

Le cyclophosphamide a particulièrement montré son efficacité en cas de pneumopathie infiltrative. Ce traitement est le traitement de choix au cours des polymyosites [100] comme dans la dermatomyosite [104] surtout dans les formes sévères. Même si le cyclophosphamide ne paraît pas supérieur à la ciclosporine dans cette indication [100], il est toujours le traitement privilégié dans les pneumopathies infiltratives sévères associées aux connectivites, et c'est justement dans cette indication qu'il est privilégié (cf. **Figure 9**, p.36).

II.9.C. Traitements biologiques et immunothérapies ciblées

II.9.C.a *Immunoglobulines intraveineuses*

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) au cours des polymyosites et des dermatomyosites corticorésistantes a montré son efficacité sur l'atteinte musculaire [105] et en particulier sur les troubles de la déglutition et/ou en cas de formes réfractaires [106,107] (cf. **Figure 9**, page 36).

II.9.C.b *Échanges plasmatiques*

En revanche, les échanges plasmatiques ne montrent pas plus de bénéfice au cours des des polymyosites et des dermatomyosites corticorésistantes [108] alors que cette thérapeutique est fréquemment utilisée avec des résultats non négligeables, puisqu'elle semble maintenir l'efficacité dans la durée.

II.9.C.c *Rituximab*

L'anticorps chimérique monoclonal anti-CD20 (rituximab) est surtout efficace dans le syndrome des anti-synthétases à anti-Jo1 [109] avec une amélioration des paramètres musculaires et/ou extramusculaires mais ce traitement peut aussi être proposé au cours de la dermatomyosite ou la polymyosite réfractaires et en cas d'atteinte respiratoire de type pneumopathie infiltrative [110,111] et cela d'autant plus en présence d'auto-anticorps.

II.9.C.d *Anti-TNF- α*

L'étanercept est efficace au cours de la dermatomyosite, en termes d'épargne cortisonique [112] mais de manière inconstante dans d'autres essais avec l'étanercept ou l'infliximab qui n'ont alors pas montré de bénéfice [55,113,114]. En cas de polyarthrite rhumatoïde de chevauchement, le recours aux anti-TNF α ne semble pas recommandé pour autant [55]. D'une manière générale, ces traitements ne doivent pas être proposés pour le traitement des myopathies inflammatoires.

II.9.D. Kinésithérapie

La rééducation joue certainement un rôle important dans la récupération de la force motrice, mais elle a été peu évaluée dans les études [115]. D'autres thérapeutiques non médicamenteuses n'ont pas montré leur efficacité réelle à ce jour et seule la kinésithérapie motrice et intensive semble apporter un bénéfice.

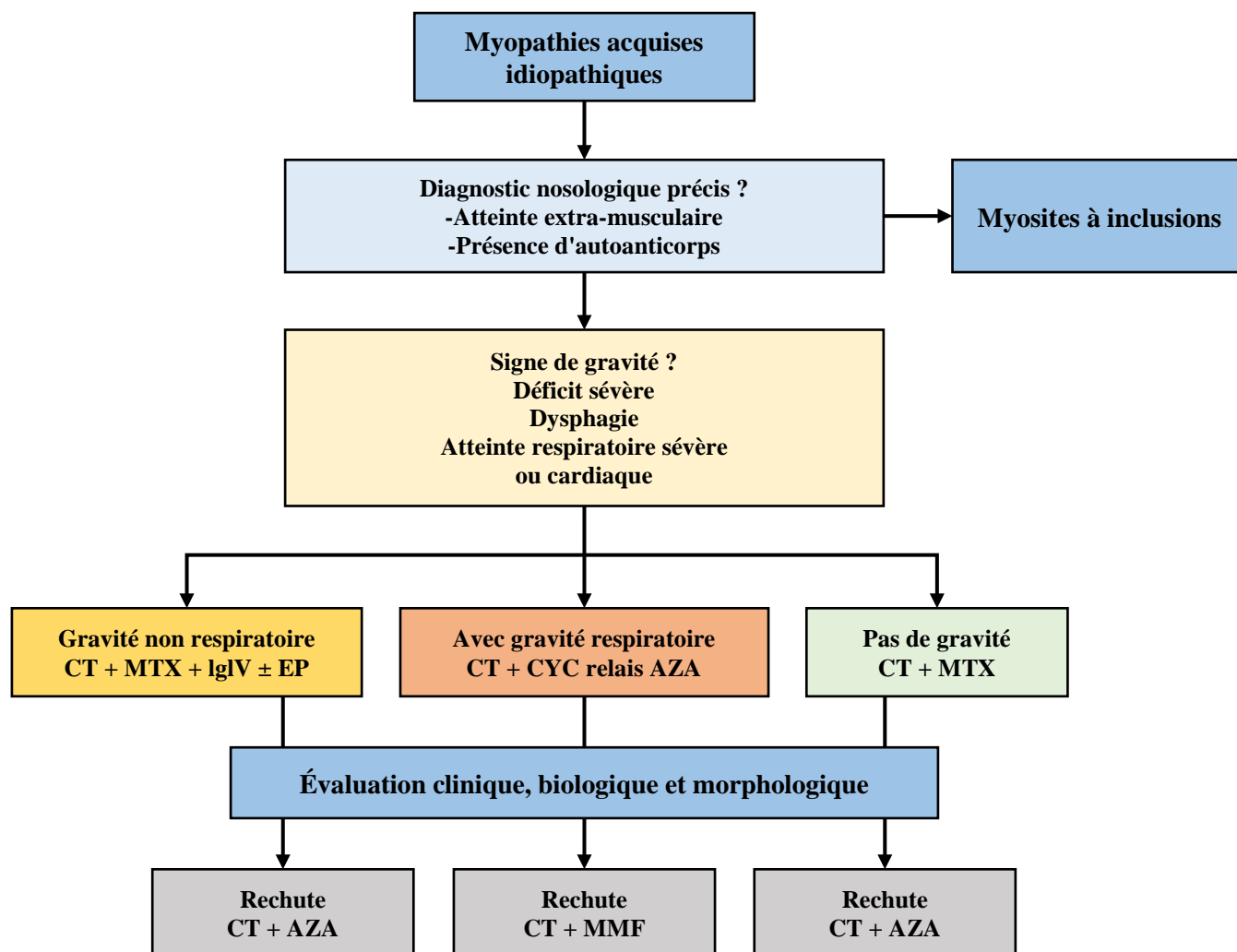


Figure 9 : Algorithme décisionnel pour le traitement des myopathies inflammatoires.

CT : corticothérapie ; MTX : méthotrexate ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; EP : échanges plasmatiques ; CYC : cyclophosphamide ; AZA : azathioprine ; MMF : mycophénolate mofétil

III. Myopathies nécrosantes auto-immunes

III.1. Définition et naissance du concept

Si la polymyosite définie par Bohan et Peter [1,2] associe un infiltrat inflammatoire musculaire et une présentation myopathique isolée, l'évolution des concepts avec l'apport des nouveaux auto-anticorps et les nouvelles connaissances histopathologiques [33] font désormais reconsidérer systématiquement le diagnostic de polymyosite [32]. Ainsi, certaines myopathies avec une présentation « polymyositique » ont des caractéristiques immunologiques, histologiques et pronostiques différentes, mieux individualisées depuis qu'un panel d'experts s'est réuni en 2003 sous l'impulsion de l'ENMC pour donner naissance au concept des myopathies nécrosantes auto-immunes [3]. Les classifications antérieures avaient peiné à leur trouver une place dans les classifications avec des débats récurrents pour les maintenir au sein des polymyosites [116–118]. L'émergence du concept de myopathie nécrosante auto-immune a été possible sur la base du modèle constitué par les myopathies à anti-SRP [119–121].

Les myopathies nécrosantes à médiation immune sont connues depuis de nombreuses années [122] et le nombre de publications récentes sur ce sujet démontre l'intérêt croissant pour ces pathologies encore mal décrites. Les premières descriptions de myosites rapportées comme nécrosantes remontent à l'année 1916 [123] mais les descriptions histologiques précises de myopathie nécrosante associée à un cancer remontent à 1969 [117].

Il est étonnant de constater que la définition d'une myopathie nécrosante est uniquement basée sur l'histologie musculaire. En effet, les premières classifications des myopathies privilégiaient les caractéristiques cliniques. Les classifications ultérieures tentaient de reconsidérer la nosologie sur la base des auto-anticorps. Actuellement, de nombreux experts considèrent plutôt l'histologie musculaire comme un pilier nosologique [124] (cf. **Figure 10**).

L'aspect histologique est une association de fibres musculaires en nécrose et en régénération. En général, il n'y a pas

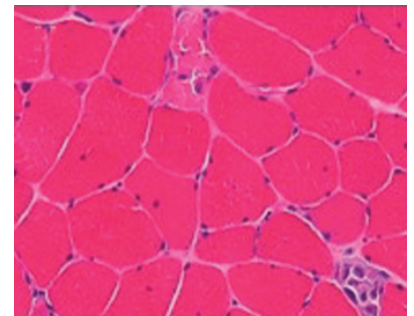


Figure 10 : Biopsie musculaire au cours d'une myopathie nécrosante. Une fibre en nécrose et en régénération, basophile. Coloration hématoxyline et éosine. D'après Allenbach et al. [124]

d'infiltrat inflammatoire, mais des macrophages sont souvent présents pour la détertion des fibres en nécrose [125,126]. Il existe des arguments qui plaident en faveur de l'origine immunologique comme le dépôt de C5b9 ou la micro-angiopathie. De ce fait, en se basant sur la classification de Bohan et Peter [1,2], les myosites nécrosantes ne répondent pas *stricto sensu* à la définition des myopathies inflammatoires, en l'absence d'infiltrat inflammatoire [1,2].

III.2. Classification et orientations nosologiques

Pour poser le diagnostic de myosite nécrosante à médiation immune, il convient d'exclure préalablement les autres causes de nécroses myocytaires non immunes comme les causes toxiques, endocriniennes, dystrophiques ou encore métaboliques. La réponse au traitement immunomodulateur, et la positivité éventuelle des auto-anticorps spécifiques de myosites sont alors des arguments supplémentaires. Les myopathies nécrosantes à médiation immune sont par définition le résultat d'un mécanisme immuno-pathologique aboutissant à la destruction des fibres musculaires [127]. Les éléments potentiellement déclencheurs de la réaction immune, en dehors des auto-anticorps spécifiques de myosite, sont les connectivites associées, les cancers, les infections virales ou les statines (cf. **Tableau 7**, page 41, ci-dessous).

III.2.A. Myopathies nécrosantes et cancers

Les cas de myopathies nécrosantes étaient initialement décrits en association à des cancers [116–118]. Avant de les considérer comme des entités à part entière, ces manifestations de nécrose à la biopsie musculaires ont souvent été considérées comme des artéfacts liés à de mauvaises conditions de prélèvement ou de conservation [125]. Cependant, d'authentiques myopathies nécrosantes associées aux cancers existent en particulier pour les adénocarcinomes d'origine gastro-intestinale, les cancers de prostate, les carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules, les cancers du sein ou de la prostate et les myélomes [125,128–132].

L'analyse histologique des myopathies nécrosantes paranéoplasiques est de présentation variable car l'intensité de la nécrose va de lésions de nécrose focale et segmentaire à des lésions de nécrose massive et extensive [132–134].

Une prise en charge thérapeutique efficace du cancer pourra permettre d'influencer l'évolution de la myopathie, d'une progression rapide sans rémission à une récupération complète [128].

Si un mécanisme humoral a été suggéré dans les cancers, il n'est pas possible à ce jour d'identifier un auto-anticorps spécifique [134]. Dans une série de 64 cas de myopathie nécrosante, le risque de cancer ne semblait pas supérieur à celui de la population générale [125] et l'incidence est dans tous les cas bien inférieure en comparaison à ce qui est décrit dans les polymyosites et surtout les dermatomyosites [128]. Dans l'ensemble, ces cas n'étaient pas non plus associés à des anticorps spécifiques de myosite (ASM) mais l'ensemble des données disponibles suggèrent qu'une association est probablement fortuite [113]. Cependant, certains cas vont répondre à des traitements immunosuppresseurs ou aux immunoglobulines polyvalentes [129,131] alors que d'autres non [128], que la tumeur soit éradiquée ou non [131].

III.2.B. Myopathies nécrosantes toxiques

Si les myopathies toxiques induites par les statines sont bien connues, les myopathies nécrosantes post-statines d'origine immunologique ont été identifiées en 2007 à partir d'une première série de 8 patients exposés aux statines [135]. La durée après l'exposition aux statines est variable, de quelques mois à plusieurs années [136]. Un auto-anticorps anti-3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (anti-HMG-CoA) a été identifié comme un facteur associé à ces myopathies nécrosantes à médiation immune [137–140] mais sans que l'exposition aux statines ne soit un facteur absolument nécessaire [141] (cf. **III.2.D**, page 40, ci-dessous). Parmi les causes non immunologiques, on retrouve majoritairement les causes toxiques qui relèvent de mécanismes divers : origine mitochondriale, lysosomale, microtubulaire ou myofibrillaire. Les drogues (cocaïne ou héroïne) et l'alcool sont les principales causes de toxicité musculaire, suivies par les médicaments. La rhabdomyolyse, au premier plan, régressera rapidement à l'arrêt de l'agent toxique. Par ordre de fréquence, les anti-psychotiques, les statines, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, et la zidovudine sont les médicaments prescrits les plus concernés [11]. Les traitements les mieux décrits sont les statines [142,143], les fibrates [144,145], la ciclosporine A [146], le labetalol [147] ou le propofol [148]. Enfin les composés organophosphorés [149] ou l'exposition aiguë ou chronique à l'alcool [150] sont aussi en cause. Bien que les fibrates soient plus myotoxiques que les statines [151], ils sont moins souvent prescrits. La rhabdomyolyse sous statines est retrouvée dans un cas sur 7428 patients traités [152].

Les causes toxiques ou iatrogènes constituent le principal diagnostic différentiel des myopathies nécrosantes à médiation immune. Dans une étude de 475 patients avec rhabdomyolyse, la première cause de myopathie nécrosante était de nature toxique (incluant les drogues illicites, l'alcool et les médicaments) dans 46 % des cas [11].

III.2.C. Myopathies nécrosantes et infections virales

Le rôle de certains virus dans le déclenchement des myopathies nécrosantes à médiation immune est possible. Si des myosites nécrosantes peuvent être observées dans certains cas d'infection virale, elles ne partagent pas les caractéristiques habituelles des myopathies nécrosantes à médiation immune tant sur le plan clinique que thérapeutique. En effet, elles se rapprochent plutôt des myopathies nécrosantes toxiques, sans participation immunologique. Des cas de myopathies nécrosantes ont été décrits en particulier au cours de l'infection VIH [153–156], ou au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C [157,158].

III.2.D. Myopathies nécrosantes à anti-HMGCoA réductase

Christopher *et al.* ont analysé les caractéristiques clinico-sérologiques de 38 patients avec myopathies nécrosantes, et 16 patients présentaient un auto-anticorps non caractérisé auparavant [138]. Il était noté une prise significativement plus fréquente de statines chez ces patients [136]. La cible antigénique de ce nouvel anticorps était l'HMG-CoA réductase (HMGCR) [137]. Dans une cohorte de 750 patients atteints de myopathies inflammatoires, 6 % des patients étaient porteurs d'anticorps anti-HMG-CoA reductase [137]. En revanche, cet anticorps n'est pas retrouvé chez des sujets sains, ni chez des patients traités par statines au long cours, mais spécifiquement retrouvé en association aux myopathies nécrosantes [159].

III.2.E. Myopathies nécrosantes à anti-SRP (cf. **IV.** page 45)

III.2.F. Myopathies nécrosantes et syndrome de chevauchement

Comme pour les autres myopathies inflammatoires, un syndrome de chevauchement est possible [124,129,160,161]. Une sclérodémie systémique, un lupus érythémateux systémique ou une connectivite mixte peuvent se présenter sous la forme une atteinte musculaire nécrosante [125]. Des anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétase [138], des anticorps anti-TRIM21, anti-PMScl et anti-Ku [125] ont été également rapportés en association. Au cours de la sclérodémie systémique, des cas de myopathie nécrosante ont été rapportés, même si la présentation histologique est le plus souvent inflammatoire [162]. Les anticorps anti-Pm-SCI sont plus fréquents en cas d'atteinte musculaire mais ne sont pas spécifiques alors qu'une atteinte cardiaque peut être fréquemment associée [163]. Le lupus érythémateux systémique a également été décrit comme fréquemment associé aux myosites nécrosantes [125]. Enfin quelques cas de myopathies nécrosantes ont été rapportés au cours de la maladie de Behçet [164] mais le caractère focal de la nécrose, associée à des signes musculaires inflammatoires ne permettent pas toujours de les définir comme de véritables myopathies nécrosantes. Un cas associant myopathie nécrosante et neuropathie dans le cadre d'une possible forme de syndrome de Miller-Fisher ou de syndrome de Guillain-Barré a été décrit [165].

III.2.G. Myopathies nécrosantes et dystrophies musculaires

Des tableaux cliniques avec atteinte scapulaire prédominante sont décrit orientant à tort vers une myopathie facio-scapulo-humérale [166]. Des cas familiaux orienteront vers ce diagnostic. Certaines myopathies métaboliques évoluant par poussées peuvent être confondues avec une toxicité induite par les statines. Une dystrophie musculaire des ceintures débutante

pourra orienter à tort vers une dysferlinopathie ou vers une myopathie récemment décrite par mutation de l'anoctamine 5 [167]. En effet, ces dystrophies musculaires sont associées à une augmentation très marquée des CPK. La biopsie musculaire d'une dystrophie musculaire montre des inégalités de calibres des fibres musculaires, avec des fibres atrophiques, d'autres en nécrose ou en régénération et peu ou pas d'inflammation musculaire (hormis la présence de macrophages pour la déterision). Ces anomalies histologiques les rendent très proches des myopathies nécrosantes à médiation immune avec toutefois de possibles lésions au niveau de l'endomysium musculaire [168]. Ainsi, la formule histologique des myopathies nécrosantes à médiation immune peut parfois être confondue avec une dystrophie musculaire des ceintures. Il convient alors de rechercher un défaut d'expression de protéine membranaire par une immunofluorescence complétée par une étude en Western-Blot afin de dépister en particulier une dysferlinopathie. Ainsi, de nombreuses dystrophies musculaires non étiquetées se sont révélées être, parfois plusieurs décennies après, d'authentiques myopathies nécrosantes à anti-SRP [51,169,170].

Myopathies nécrosantes héréditaires

- Dystrophies musculaires

Dysferlinopathies

Anoctaminopathies

Dystrophie musculaire de Becker

Dystrophies musculaires liées à des mutations FKRP

- Myopathies métaboliques

Glycogénoses : maladie de Mac Ardle

Trouble de la bêta-oxydation : Déficit en CPT2.

Myopathies nécrosantes acquises

- Myopathies nécrosantes toxiques

Myopathie nécrosante alcoolique aiguë

Héroïne, cocaïne

Intoxication aux organophosphorés

Venins (serpents, abeilles).

- Myopathies nécrosantes iatrogènes

Antipsychotiques

Statines, fibrates

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Zidovudine

Chimiothérapie : 5-FU, cytarabine

Ketoconazole

- Myopathies nécrosantes endocriniennes : thyroïdopathies

- Myopathies nécrosantes virales : VIH, VHC

Myopathies inflammatoires

- Dermatomyosite

- Polymyosite

- Myosite à inclusions

Tableau 7 : Principaux diagnostics différentiels des myopathies nécrosantes auto-immunes. Adapté de Allenbach et al. [124].

III.3.Modalités de la présentation clinique

Assez logiquement, les myopathies nécrosantes surviennent plus précocement dans la vie en cas de forme immunologique idiopathique en comparaison aux formes associées à des néoplasies. Les formes pédiatriques ne sont retrouvées qu'exceptionnellement [171].

La présentation clinique est très proche de la polymyosite. Un déficit proximal symétrique initial, affectant les quatre membres avec un mode d'installation subaigu est classiquement admis. Cependant, la myopathie nécrosante auto-immune est probablement plus polymorphe dans sa présentation allant de formes mineures quasi asymptomatiques à type de fatigabilité douloureuse à l'effort, jusqu'à des formes très handicapantes et pseudo-dystrophiques [172]. Bien que les myopathies nécrosantes à médiation immunes puissent être associées à une pneumopathie infiltrative (peu sévère et asymptomatique), elles ont une expression majoritairement musculaire, contrairement aux polymyosites et dermatomyosites.

Classiquement, elles ont un mode d'installation aigu et sont souvent sévères, avec une élévation importante des enzymes musculaires [113]. S'il peut aussi exister des formes lentement évolutives mimant une dystrophie musculaire, l'atteinte musculaire peut parfois donner lieu à une véritable rhabdomyolyse aiguë gravissime avec insuffisance rénale et troubles ioniques sévères, pouvant nécessiter une prise en charge réanimatoire [172].

L'IRM musculaire sur les séquences T2 fat-sat peut être normale ou révéler des hypersignaux intramusculaires diffus ou en « patch », en rapport avec l'œdème secondaire au processus de nécrose musculaire intense.

III.4.Démarche diagnostique

Lorsqu'elle est aiguë ou subaiguë, elle doit faire rechercher en tout premier lieu une prise de statines, récente ou ancienne, avec habituellement une régression des symptômes à l'arrêt du traitement. Dans le cas contraire, il convient de considérer les autres causes non toxiques et demander un dosage des anticorps anti-HMG-CoA-Réductase [140]. En l'absence de prise de statines, un dosage d'anti-HMG-CoA-Réductase est également recommandé car il a été démontré que la myopathie nécrosante auto-immune à anti-HMG-CoA-Réductase peut parfaitement survenir sans antécédent de prise de statines [140]. Des explorations complémentaires exhaustives à la recherche d'une néoplasie sont également impératives et seront orientées selon les facteurs de risques de chaque patient. Enfin, un bilan immunologique comprenant les auto-anticorps associés aux myosites et les anticorps spécifiques comme les anti-SRP seront demandés (cf. **Figure 11**, page 44).

Lorsque la chronicité est le mode préférentiel de présentation de la myosite nécrosante, il convient tout d'abord de préciser s'il s'agit plutôt d'une évolution lentement progressive ou bien à la faveur de poussées répétées de rhabdomyolyse aiguë. Les poussées de rhabdomyolyse sont évocatrices de myopathies métaboliques (trouble de la bêta-oxydation, glycogénose...) mais la myopathie nécrosante auto-immune à anti-HMGCR peut également se présenter sur ce mode évolutif [140], imposant les investigations immunologiques correspondantes. En cas d'évolution progressive, l'immunohistochimie et le Western-Blot des protéines membranaires sur la biopsie musculaire permettront d'orienter vers une dystrophie musculaire. Ici encore, le dosage des anti-HMGCR et des anti-SRP est parfaitement justifié, avec un bilan immunologique à la recherche des auto-anticorps associés aux myosites et des sérologies virales (Hépatite C, VIH). Si aucune cause n'est retrouvée, une nouvelle biopsie musculaire, dans des conditions optimales, peut se justifier (cf. **Figure 11**, page 44).

Les myopathies nécrosantes auto-immunes constituent une entité hétérogène reposant sur une caractéristique histologique peu spécifique. L'enjeu est surtout d'établir rapidement et précocement un diagnostic étiologique.

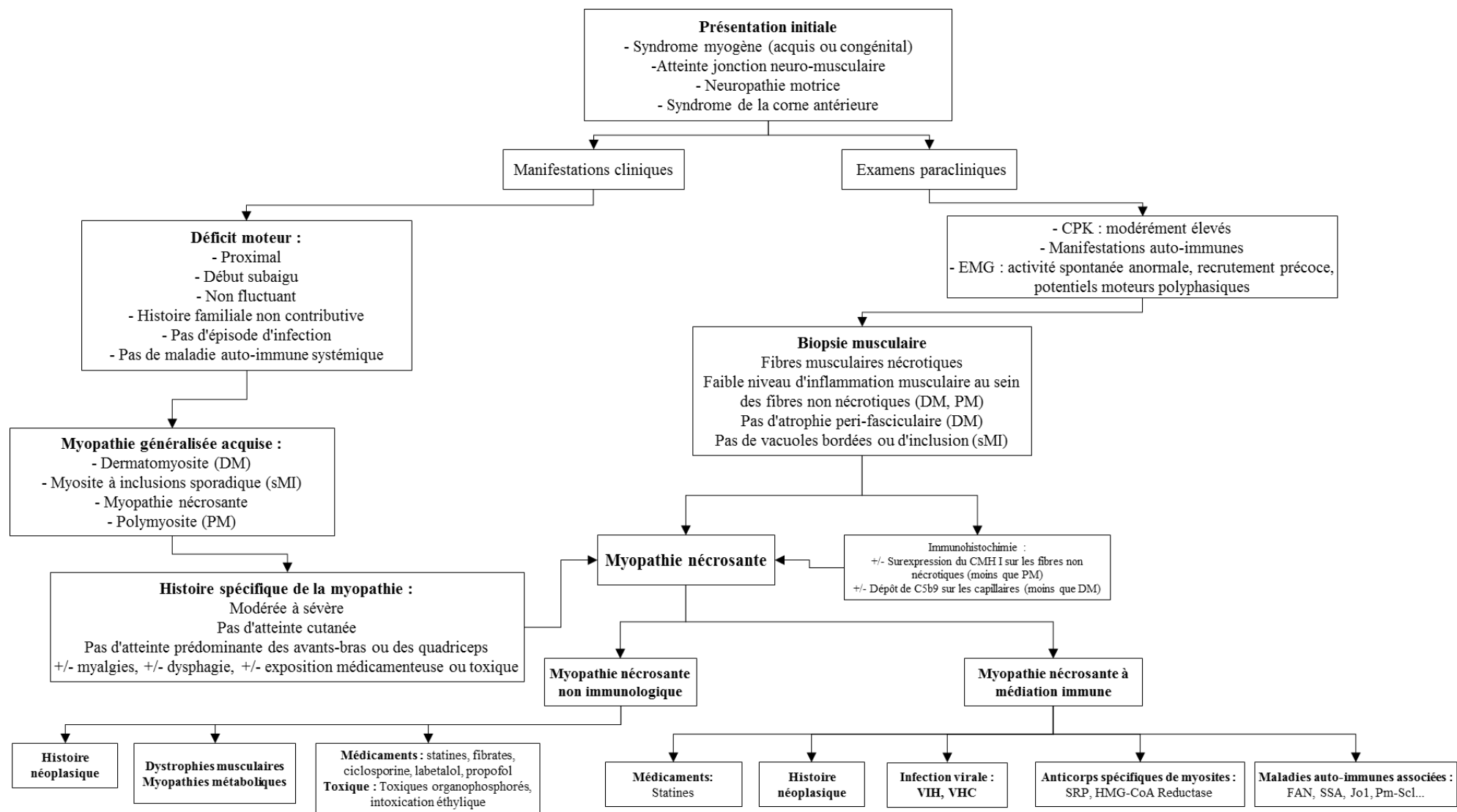


Figure 11 : Démarche diagnostique en cas de suspicion de myopathie nécrisante à médiation immunitaire. Adapté de Allenbach et al. [124].

IV. Les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP

Les anticorps anti-SRP sont dirigés contre une ribonucléoprotéine cytoplasmique dont le rôle physiologique est mieux décrit. Cette ribonucléoprotéine est formée de 6 peptides dont un peptide dominant de 54 kDa et un petit ARN (7 SL RNA) et s'associe aux ribosomes pour assurer le guidage des chaînes polypeptidiques vers le réticulum endoplasmique.

Ces auto-anticorps rares sont décrits dans 5% des myosites, plutôt de type polymyosite. Elles sont caractérisées par une atteinte myogène surtout proximale, particulièrement sévères (avec parfois rhabdomyolyse) et résistantes aux traitements (corticoïdes). Ces formes semblent associées à une atteinte myocardique "saisonnière", à l'origine d'une mortalité de 75% à 5 ans. Ces descriptions reposent sur des séries historiques de faibles effectifs que nous rapportons.

IV.1. Notions de physiologie moléculaire et cellulaire du complexe SRP

IV.1.A. Rôle physiologique dans la traduction protéique

IV.1.A.a *La synthèse peptidique*

La biosynthèse des protéines est intracellulaire [173] et comporte trois phases distinctes : 1) l'initiation de la chaîne, 2) l'élongation de la chaîne, et 3) la terminaison de la chaîne. La synthèse polypeptidique se fait depuis l'extrémité N-terminale vers l'extrémité C-terminale [174]. Les nouveaux acides aminés doivent donc être incorporés à l'extrémité C-terminale en allant du sens N-terminale → C-terminale. Pour devenir des protéines matures, les peptides doivent se plier dans leur conformation native. Les ponts disulfures doivent se former et, dans le cas de protéines multimériques, les sous-unités doivent s'assembler (cf. **Figure 12**).

IV.1.A.b *Adressage des protéines*

Beaucoup de protéines impliquées dans des processus biologiques sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs pour être activées dans des conditions définies, par un mécanisme de protéolyse limitée. Dans la cellule, les protéines doivent être adressées et ensuite transloquées à travers la bonne membrane intracellulaire, et cette membrane doit rester imperméable à d'autres composés protéiques. Plus d'un tiers du protéome cellulaire est destiné à l'incorporation dans les membranes cellulaires ou à l'exportation des protéines en dehors de la cellule. Le complexe SRP est ici le chef de file qui va coordonner l'aiguillage des protéines et sans cette logistique, le trafic cellulaire des protéines serait totalement désorganisé [175,176].

IV.1.A.c Rôle du réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique est spécifique des cellules eucaryotes. Il est en continuité avec la membrane nucléaire et il a un rôle spécifique dans la translocation des protéines préformées. En effet, il s'agit d'un organe qui modifie les protéines et les transfère vers l'appareil de Golgi. Le réticulum endoplasmique est couvert de ribosomes qui assemblent les acides aminés en chaînes peptidiques.

Lorsque la chaîne peptidique naissante émerge du ribosome, une section spécifique de celle-ci, le « peptide-signal » [177–180], interagit avec le réticulum endoplasmique. Dans le cadre d'un vaste processus co-translationnel, cette interaction déclenche la formation d'une jonction ribosome-membrane et initie le processus de translocation de la chaîne naissante dans les citernes du réticulum endoplasmique [181]. Cette séquence est habituellement localisée à la portion NH₂-terminale de la chaîne polypeptidique préformée et sera clivée ultérieurement par une enzyme, la signal-peptidase [182,183] sur la face luminale du réticulum endoplasmique [184,185]. La translocation de la protéine se produit au travers d'un pore amphiphile au sein de la membrane [186,187].

IV.1.A.d Contrôle de la translocation

Le contrôle de ces processus est assuré par une particule ribonucléoprotéique appelée SRP (Signal Recognition Particle) par la reconnaissance spécifique du signal-peptide. Le complexe ribosome – polypeptide préformé – SRP est alors adressé vers le récepteur membranaire spécifique du réticulum endoplasmique. Cette interaction avec le récepteur déstabilise le complexe pour permettre la fixation au ribosome. Le polypeptide traverse alors la membrane du réticulum endoplasmique [188] (cf. **Figure 12**).

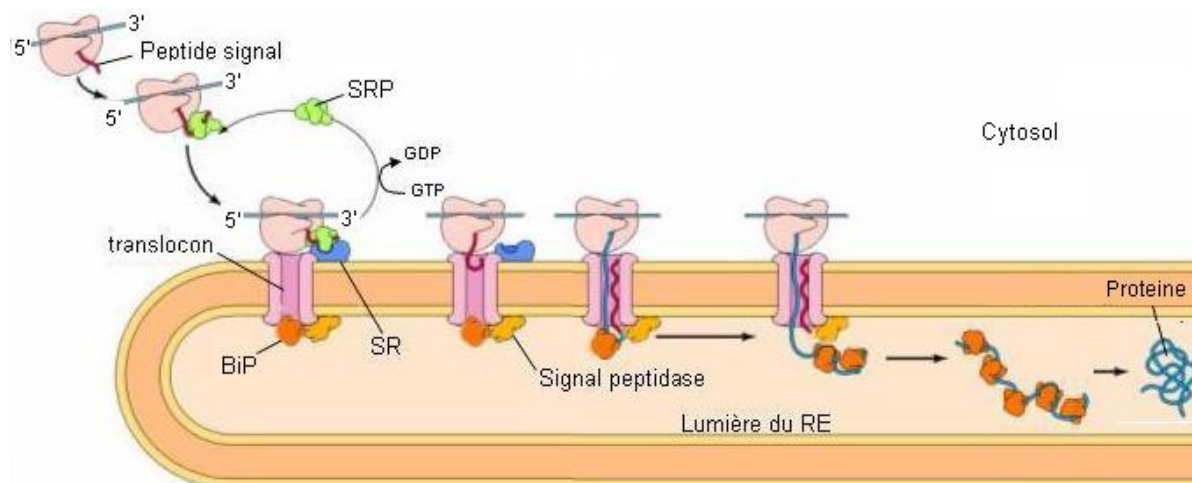


Figure 12 : Translocation co-translationnelle des protéines à travers le réticulum endoplasmique (RE). Adapté de *Molecular biology of the cell*. 6^{ème} édition. New York, 2015 [188].

IV.1.B. Découverte du complexe SRP

L'histoire de la découverte du complexe SRP est un excellent exemple de « sérendipité » (une découverte par le hasard et par la sagacité, alors que l'on cherchait totalement autre chose). En effet, dans les années 1970, des études sur les oncornavirus ont permis d'identifier un ARN 7S provenant d'une cellule hôte infectée en pensant qu'il provenait des virus [189,190]. Ce n'est que dans les années 1980, que le complexe SRP a été décrit comme un composé protéique de 11S dans le tissu pancréatique du chien, en identifiant son rôle de translocation des protéines sécrétoires par reconnaissance des séquences-signal [191,192].

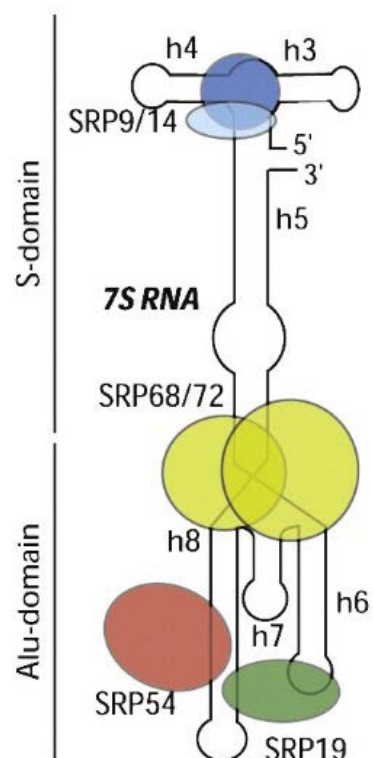
IV.1.B.a *Isolement des protéines du complexe SRP*

Les fractions microsomales sont des vésicules artéfactuelles formées à partir du réticulum endoplasmique après rupture des cellules. On les isole facilement par centrifugation différentielle et elles sont riches en ribosomes [193]. En utilisant des tampons spécifiques, il est possible d'extraire les composants protéiques des microsomes ainsi constitués [194,195]. En ajoutant ces mêmes extraits à partir des membranes déplétées avec des tampons à force ionique élevée, il est possible d'obtenir une reconstitution secondaire de l'activité de translocation [191,194]. Cela a permis de montrer le rôle déterminant d'un composant protéique pour la translocation des protéines sécrétées vers le réticulum endoplasmique. En utilisant une chromatographie hydrophobe, il est possible de purifier les protéines portant cette activité de translocation [191]. Ce complexe protéique se comporte comme une espèce homogène après migration sur gel suite à une chromatographie échangeuse d'ions, chromatographie d'adsorption, ou après centrifugation dans un gradient de saccharose. L'analyse électrophorétique sur gel de polyacrylamide SDS, révèle six polypeptides de 72, 68, 54, 19, 14 et 9 KDa se comportant comme différentes sous-unités de ce complexe (cf. **Figure 13**, page 48). Ces données sont confirmées par la mise en évidence d'un coefficient de sédimentation à 11S, corrélé à la somme des masses des sous-unités [191]. Les sous-unités de 68 et 9 KDa sont marqués intensément par le NH₃-éthylmaléimide révélant les groupements sulfhydryles, indispensables à l'activité de translocation [195].

IV.1.B.b *Le complexe SRP : un complexe ribonucléoprotéique*

En 1981, le terme « SRP » apparaît pour la première fois dans une série d'articles de synthèse [192,196,197] rédigés par Walter *et al.* Cette équipe était parvenue à purifier le complexe protéique indispensable à la translocation peptidique à travers le réticulum

endoplasmique [191]. Cependant, le sigle « SRP » correspondait initialement à l'acronyme de « Signal Recognition Protein ». Ce n'est que secondairement, qu'il fut démontré que cette protéine était associée à un acide ribonucléique, l'ARN 7S [198]. Plusieurs petits ARN ont ensuite été identifiés et caractérisés dans les cellules eucaryotes mais l'ARN 7S était initialement considéré comme un composant viral [189]. Il était également retrouvé dans des cellules non infectées [190] et présents en association aux membranes microsomales [199]. Il s'agit d'un petit ARN abondant [190,200,201] et hautement conservé dans l'évolution [201], dont le séquençage retrouve 300 nucléotides [202]. Les séquences d'ADN semblent homologues aux familles *Alu* [203] pour les extrémités 3' et 5'. En revanche, la



portion centrale de l'ARN 7S, la séquence S constituée de 150 nucléotides, se rapporte à une séquence d'ADN présent dans le génome à une fréquence relativement élevée [202]. Cet ARN se replie en une structure secondaire double brin en forme de Y [204] (cf. **Figure 13**). La séquence S permet d'une part l'interaction de la particule SRP avec le peptide signal et d'autre part l'interaction avec le récepteur de SRP sur le réticulum endoplasmique. L'ARN 7S a donc une fonction essentielle dans le processus de translocation des protéines vers le réticulum endoplasmique dans les cellules eucaryotes et à la membrane plasmique chez les procaryotes.

Figure 13 : Représentation du complexe SRP. Les hélices d'ARN 7S du complexe SRP sont numérotés selon Larsen et Zweib [240]. D'après Nyathi et al. [206].

IV.1.C. Fonctions du complexe SRP et de ses domaines fonctionnels

Le complexe SRP est ubiquitaire et intervient dans des mécanismes hautement conservés [205] pour le fonctionnement du réticulum endoplasmique [206,207] mais d'autres voies distinctes peuvent guider les protéines sécrétées vers le réticulum endoplasmique [208].

IV.1.C.a *Le blocage de l'élongation peptidique*

In vitro, le complexe régule le blocage de l'élongation peptidique en l'absence de rencontre avec une membrane microsomale [196]. Cela survient immédiatement après la sortie du peptide signal du ribosome, empêchant ainsi l'achèvement de la traduction peptidique à partir de l'ARN messager et empêchant la présence de protéines traduites dans le cytoplasme [197].

IV.1.C.b *Le rôle central de la sous-unité SRP54*

La sous-unité SRP54 contient trois portions [209] : un domaine N qui interagit avec le ribosome près de son tunnel de sortie, un domaine M pour la reconnaissance du signal [210–213], et un domaine G (avec le domaine N) qui interagit avec le récepteur du ciblage [62,214,215]. Le domaine *Alu* de l'ARN 7S interagit près du centre enzymatique GTPase à l'interface entre les deux sous-unités ribosomiques [209]. Cette interaction permet de rentrer en compétition avec les facteurs de traduction pour ralentir l'allongement polypeptidique débutant et donner plus de temps pour un ciblage parfait. Chez les procaryotes, le domaine *Alu* est absent, le complexe SRP simplifié est composé uniquement d'un complexe proche de SRP54 et d'une courte séquence ARN de 110 nucléotides.

IV.1.C.c *Le rôle du peptide signal*

Le complexe SRP reconnaît spécifiquement le signal-peptide des protéines sécrétées [177,178,216] pour permettre la traversée de la barrière hydrophobe des membranes cellulaires afin de parvenir à un compartiment intracellulaire ou un site extracellulaire où ces protéines exerceront leur fonction. Le complexe SRP permet ainsi l'adressage des protéines à destination lysosomale [217] ou pour des protéines de localisation transmembranaire [218]. De nombreuses protéines membranaires doivent être intégrées de manière asymétrique dans les membranes cellulaires par le transfert sélectif des domaines hydrophiles de leur chaîne polypeptidique à travers les membranes. Le peptide signal est reconnu par le complexe de reconnaissance de la séquence-signal (SRP) et implique la protéine de 54 kDa du complexe SRP [219,220]. Les protéines porteuses d'un peptide-signal sont appelées pré-protéines ou, si elles contiennent aussi des propeptides, pré-pro-protéines. Lorsque le signal a traversé la membrane, il est spécifiquement excisé du polypeptide naissant par une peptidase du signal liée à la membrane. Beaucoup de protéines subissent par conséquent trois clivages protéolytiques successifs: 1) la délétion de leur résidu méthionine initiateur, 2) l'excision des peptides-sigaux et 3) l'excision de leurs propeptides pour les rendre actives uniquement dans leurs compartiments.

Si le complexe SRP est essentiel à la coordination du ciblage protéique ou à la reconnaissance sélective de la protéine préformée par l'intermédiaire du peptide-signal hydrophobe, cela impose que cette structure hydrophobe soit à l'abri d'interactions inappropriées. De même, la protéine liée au complexe SRP doit interagir avec le récepteur SR sur la membrane du réticulum endoplasmique pour libérer le polypeptide à travers le translocon. Tous ces événements doivent impérativement se produire pour un engagement correct dans le translocon [221]. Le tunnel de sortie ribosome est un environnement où de nombreux facteurs

viennent au contact des polypeptides naissants [222]. Ces facteurs vont influencer leur repliement [223], leur localisation [224] et assurent le contrôle de qualité [225]. La sélection rapide et précise des polypeptides naissants est essentielle. La machinerie co-translationnelle fait intervenir des protéines chaperonnes essentielles au ciblage [226,227]. Ces protéines chaperonnes régulent la fonction du complexe SRP à trois stades distincts : la liaison au ribosome, le ciblage membranaire via le recrutement du récepteur de SRP, et le rejet de polypeptides naissants liés au ribosome au-delà d'une longueur critique [228].

IV.1.C.d *Le squelette du complexe SRP : l'ARN 7S*

Pour déterminer le lien fonctionnel et structural de l'ARN 7S du complexe SRP, une décompaction à l'EDTA des protéines SRP sur des matrices polycationiques permet l'obtention d'un composé avec coefficient de sédimentation de 7S. La recombinaison secondaire de l'ARN 7S en présence de magnésium permet une réassociation stœchiométrique pour former un complexe SRP de coefficient de sédimentation de 11S [229]. L'ARN 7S constitue ainsi le squelette structural au sein de la particule SRP. En son absence, les protéines se comportent comme des monomères ou des hétérodimères avec peu ou pas d'affinité les unes pour les autres [229]. Une digestion limitée de l'ARN du complexe SRP aboutit à des domaines inactifs contenant d'une part, la séquence S avec les sous-unités de 72, 68, 54 et 19 kDa et d'autre part, un domaine contenant à la fois les extrémités 3' et 5' (avec les séquences *Alu*) et les sous-unités 14 et 9 kDa [230]. Ainsi, la structure bipartite de l'ARN 7S lui permet de se replier sur lui-même, permettant ainsi aux extrémités 5' et 3' des segments *Alu* de rentrer en contact entre eux (cf. **Figure 13**, page 48). L'analyse fonctionnelle du complexe SRP fongique et bactérien en comparaison au complexe SRP humain a permis de déterminer que le domaine SRP54 et le domaine IV (hélice 8) de l'ARN 7S représentait le cœur fonctionnel du complexe SRP [204]. L'ARN 7S du complexe SRP est transcrit par l'ARN polymérase III. Son extrémité 3' se compose d'un oligo(U) modifiable. Dans la levure, cette région stabilise la protéine La au sein de la machinerie nucléaire, pour la dégradation exosomale induite par TRAMP [231,232]. L'ARN du domaine *Alu* se compose de deux unités de repliement, en région 3' et 5'. La région 5' est plus flexible que la région 3' grâce à une région charnière [233].

IV.1.C.e *Le récepteur membranaire du complexe SRP : le récepteur SR*

Dans un second temps, l'interaction avec une protéine membranaire spécifique sur la membrane du réticulum endoplasmique (SR) [234–236] permettra au ribosome bloqué par le complexe SRP, de poursuivre l'élongation protéique. Le récepteur du complexe SRP est une

protéine membranaire intégrale du réticulum endoplasmique. Elle a été purifiée par chromatographie d'affinité à partir d'extraits de vésicules microsomales. Ce récepteur SR du SRP contient un domaine cytoplasmique qui peut être séparée de la membrane par des protéases spécifiques. Leur adjonction secondaire permettra de reconstituer l'activité de translocation [185,237]. Par ailleurs, le complexe SRP et son récepteur imposent la présence d'un ou plusieurs groupes sulfhydryle libres. Le récepteur SR est composé de deux sous-unités: SR α de 70 kDa, qui est une protéine périphérique sur la membrane du réticulum endoplasmique. Elle est étroitement liée à SR β de 30 kDa, qui est une protéine membranaire intégrale possédant un seul domaine transmembranaire incorporé dans la membrane du réticulum endoplasmique. SR α est composée de deux domaines: un domaine SRX N-terminal avec un domaine replié qui forme l'interface d'interaction de SR α [238] et une région C-terminale qui présente une forte homologie avec le domaine G de SRP54 ainsi qu'un domaine fonctionnel GTPase [239].

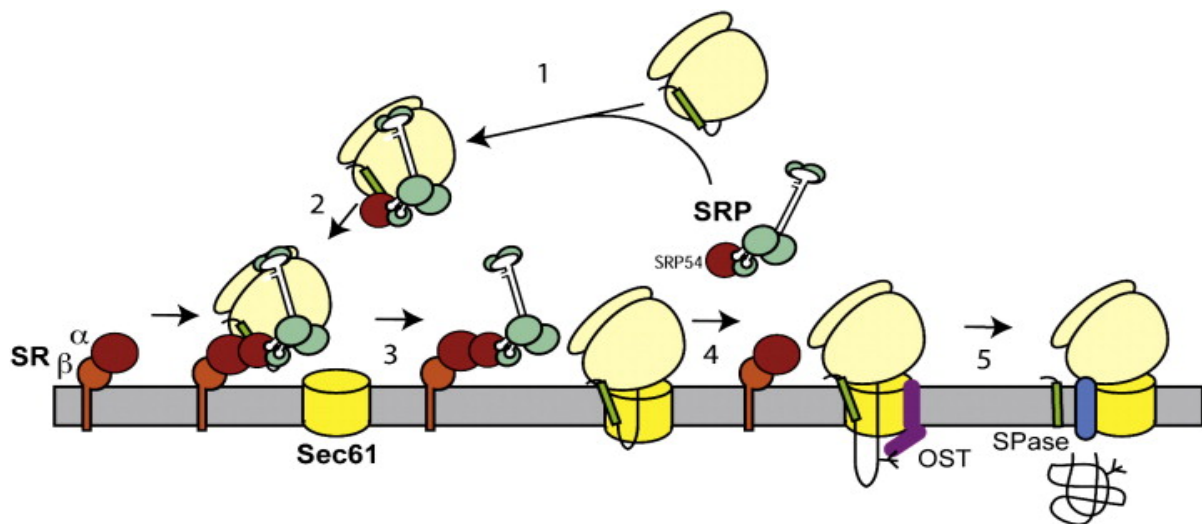


Figure 14 : Exemple d'adressage d'une protéine sécrétée au réticulum endoplasmique.

1/ Le complexe SRP se lie au peptide-signal (vert) à sa sortie du ribosome. 2/ Ce complexe SRP-Ribosome va se lier au récepteur SR (composé de sous-unités α et β) sur la membrane du réticulum endoplasmique. 3/ Par la suite, ce volumineux complexe est transféré à partir du lien SR-SRP au translocon Sec61 jusqu'à ce que le peptide signal soit intercalé dans le pore de translocation Sec61. 4/ La translocation de la chaîne peptidique naissante à travers le pore Sec61 permet de dégager le complexe SRP du récepteur SR. 5/ De manière concomitante à la translocation, deux enzymes, la peptidase du signal (Spase) et l'oligosaccharyl-transférase (OST) sont recrutés au translocon pour cliver le peptide signal et permettent l'ajout de résidus N-glycanes à la chaîne peptidique naissante. La terminaison de la synthèse peptidique libère le ribosome et le repliement conformationnel de la protéine est effectif dans la lumière du réticulum endoplasmique. *D'après Nyathi et al. [206].*

IV.1.C.f Interactions des sous-unités au sein du complexe SRP

La protéine SRP54 est une sous-unité essentielle dans le complexe SRP pour le ciblage co-translationnel des protéines vers le réticulum endoplasmique. Elle joue un rôle direct dans l'interaction du complexe SRP avec le ribosome, la reconnaissance du peptide-signal ainsi que l'interaction GTP-dépendante du complexe SRP avec le récepteur SR [220,240,241]. Les

fonctions de SRP54 sont reliées à trois domaines fonctionnels ; un domaine α -hélicoïdal C-terminal, riche en méthionine (M) qui se lie au peptide-signal, un domaine N-terminal à quatre hélices (N) et un domaine fonctionnel GTPase (G) [214,215]. Les domaines N et G sont en contact étroit et ils interagissent avec le récepteur SR. Ils sont désignés ensemble sous le terme de domaine NG [242]. Les domaines NG et M et sont reliés par une liaison faible qui permet à la protéine SRP54 de subir des réarrangements structuraux importants au cours du cycle de ciblage et permettre la communication entre les deux domaines [243,244]. Le domaine M se compose de quatre hélices amphipathiques organisées autour d'un petit noyau hydrophobe [245]. Ce noyau permet la liaison avec l'ARN 7S et le peptide signal [243,245,246]. Cependant, l'ARN 7S ne peut se lier que si la protéine SRP19 se lie à l'ARN par ses hélices 6 et 8, induisant des réarrangements conformationnels [247] permettant la liaison à la protéine SRP54 [248]. La liaison du peptide signal au domaine M accélère l'interaction entre le domaine NG et le récepteur SR [249] par l'intermédiaire de l'hélice 8 [250].

Des analyses biophysiques [251] ont montré que le ciblage est un processus en deux étapes dans lequel SRP et son récepteur vont s'associer via le domaine N pour former un état transitoire intermédiaire [252]. Les réarrangements GTP-dépendants (guanosine-5'-triphosphate) permettent un rapprochement des domaines G en un contact étroit, donnant un complexe stable [215]. Ce réarrangement impose le maintien de la structure hélicoïdale du récepteur SRP (SR) pour la liaison à la membrane [253]. Le complexe SRP a une composition variable selon les espèces mais la protéine SRP54 (appelé Ffh chez les bactéries) est hautement conservée dans l'évolution et interagit en particulier avec les hélices coaxiales 5 et 8 de l'ARN 7S. C'est précisément ces domaines du complexe SRP qui exécutent les fonctions clés de reconnaissance de la séquence signal et qui assurent l'interaction au récepteur de SRP (SR).

Le génome humain contient environ 1,5 millions d'éléments *Alu*, qui sont transcrits en ARN par l'ARN polymérase III. Ces séquences portées par l'ARN 7S s'associent avec les protéines dimériques SRP 9 et 14 dans le cytoplasme [254]. Le complexe ribonucléoprotéique, par l'intermédiaire des séquences *Alu*, permet la régulation de la traduction en inhibant la liaison de la sous-unité SRP 9 et 14 à l'unité 40S du ribosome [255] pour éviter de former un complexe de recrutement par défaut de l'ARNm, à la sous-unité 40S [256]. Des mutations du site de liaison principal de la sous-unité SRP19 semblent indiquer l'implication de l'extrémité distale de l'hélice 6 et de l'hélice 7 [257] pour la jonction des hélices 5,6 et 8 [258–261].

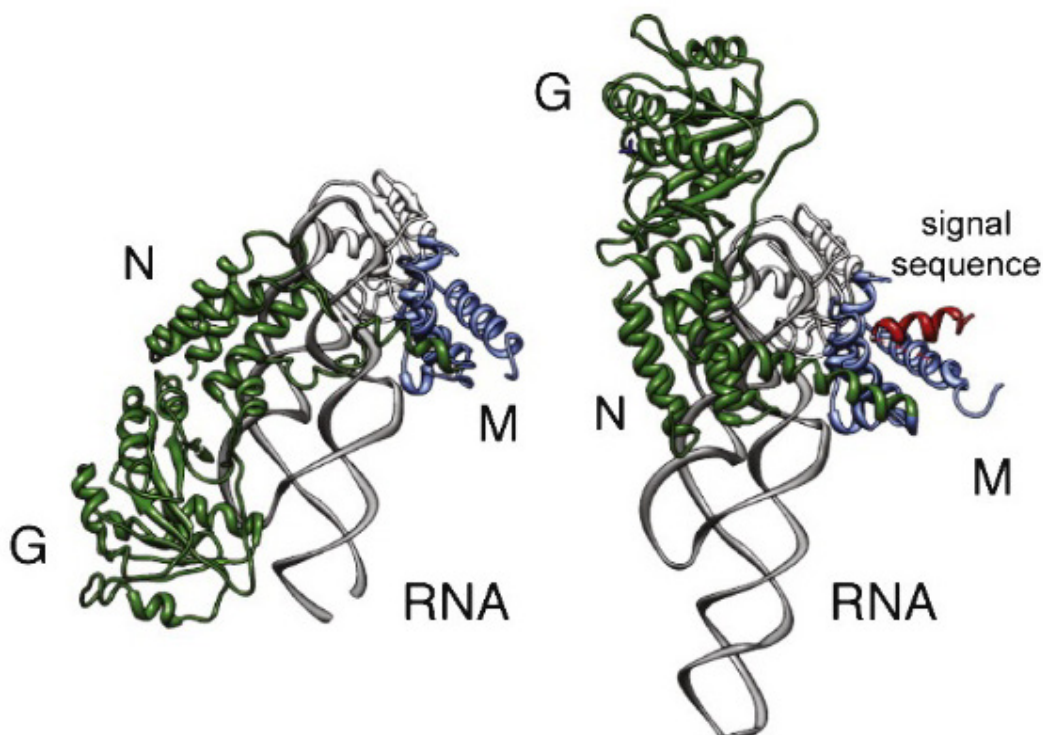


Figure 15 : Structure de la sous-unité SRP 54 avec et sans peptide-signal. Domaine NG (vert), Domaine M (bleu), ARN 7S (gris), peptide-signal (rouge). Notez la rotation importante du domaine NG sur le peptide-signal qui rapproche le domaine G de la tétra-boucle d'ARN. D'après Nyathi et al. [206].

IV.1.C.g Rôle du noyau hydrophobe pour la liaison au peptide-signal

Au sein de la sous-unité SRP54, le noyau de 8 à 12 acides aminés hydrophobes forment une α -hélice médiant la reconnaissance du peptide-signal [262]. Lorsque le complexe SRP reconnaît le peptide-signal, la chaîne polypeptidique naissante est toujours associée au ribosome. L'affinité du complexe SRP pour les ribosomes est ainsi considérablement augmentée lorsqu'une séquence signal émerge du tunnel de sortie du ribosome [263]. Le complexe SRP va pouvoir alors interagir en plusieurs points de contact sur le ribosome [209,264]. La protéine SRP54 se situe à proximité du tunnel de sortie du ribosome et son domaine NG va y jouer un rôle essentiel [222]. Le domaine GTPase de la sous-unité SRP54-NG assure la régulation globale par le passage de la conformation « fermée » de l'hélice 8 [265] vers la conformation « ouverte » [245] en recevant une séquence signal hydrophobe au tunnel de sortie du ribosome [209]. En effet, cette interaction aura de nombreuses répercussions sur les procédés en aval pour la translocation et le recrutement d'une protéine régulatrice RAMP4 permettant la translocation à travers le pore Sec61 [266] ainsi que l'ouverture et la fermeture de ce translocon [267].

IV.1.C.h *Arrêt et retard de l'élongation peptidique*

Le complexe SRP provoque un arrêt transitoire ou le ralentissement de l'élongation de la chaîne polypeptidique lors de la liaison au peptide-signal à sa sortie du ribosome [268]. La caractérisation biochimique du complexe SRP a révélé que le domaine *Alu* de l'ARN 7S est responsable de cette activité d'arrêt de l'élongation [269]. La sous-unité SRP14 semble directement impliquée dans ce processus. En effet, une protéine SRP14 tronquée en position C-terminale dans le complexe SRP peut encore être assemblée, mais ne parviendra plus à retarder la traduction. Ce retard à l'élongation est permis grâce à une liaison dans le site actif du facteur d'élongation [270]. Il semble que l'interaction du domaine *Alu* avec le ribosome est dynamique et change lors de la reconnaissance du peptide-signal [271]. Les protéines SRP 9 et 14 s'organisent en hétérodimères et stabilisent l'ARN *Alu* dans la région 5' repliée sur la région 3' avec les 4 hélices numérotés de 2 à 5 [272].

L'arrêt de l'élongation fournit une fenêtre de temps crucial pour que le complexe trouve et engage la translocation de la chaîne naissante. Ainsi le complexe SRP parviendra à un ciblage efficace de la chaîne naissante sans contrainte de temps critique [221]. Des études suggèrent que l'autre étape limitant la vitesse de translocation est le récepteur SR [273].

IV.1.C.i *Modalités d'interaction avec le récepteur SR*

Le cycle de la GTP au sein de SR β commande l'association et la dissociation de l'hétérodimère SR [274,275]. SR α constitue l'interface principale d'interaction avec SRP et est spécifiquement en mesure d'interagir avec le domaine NG de la protéine SRP54. Les domaines NG de la SRP54 et SR α peuvent former un pseudo homo-dimère [214]. L'hydrolyse du GTP déclenche la dissociation du complexe SRP du récepteur SR, et SRP peut commencer un autre cycle de ciblage des protéines.

IV.1.C.j *La translocation à travers le canal Sec61*

Le complexe Sec61 s'est révélé être un composant essentiel pour la translocation des protéines après reconstitution en protéoliposomes [276]. Les ribosomes ont naturellement une affinité intrinsèque pour Sec61 indépendamment du complexe SRP [277]. Il existe donc un élément régulateur négatif qui empêche les interactions ribosome-translocon non spécifiques pour assurer un adressage correct. Le complexe ribosome – polypeptide préformé – SRP a un rôle antagoniste essentiel de régulation co-traductionnelle pour l'adressage des protéines au réticulum endoplasmique [278]. Le complexe Sec61 [279,280] est un canal de conduction

protéique qui va médier la translocation des protéines à travers la membrane du réticulum endoplasmique ou pour l'intégration membranaire. Ce canal est un hétérotrimère constitué de deux sous-unités essentielles et hautement conservées α et γ , mais aussi une sous-unité β moins bien conservée et non essentielle. La sous-unité α du complexe Sec61 entoure le polypeptide au moment de sa translocation et forme ainsi un pore au travers de la membrane pour permettre le passage du peptide [281].

IV.1.C.k *Rôle des autres sous-unités du complexe SRP*

Les nucléotides numérotés de 101 à 250 de l'ARN 7S comprennent la partie distale de l'hélice n°5 ainsi que les hélices n°6 et n°8 avec un certain nombre de renflements internes formant des boucles tétranucléotidiques apicales (tetraloops). La connexion du domaine *Alu* au niveau de l'hélice n°5 n'est pas stable vis-à-vis de la protéine. La connexion semble formée par une charnière flexible pour adapter le complexe SRP à la surface du ribosome. Ce repliement est assuré par l'ARN 7S et dépend des protéines SRP19 et SRP68. La protéine SRP19 comprend un domaine de liaison à un ARN monomérique, tandis que la SRP68 se présente comme un hétérodimère liée à la sous-unité SRP72. La majorité de l'hétérodimère SRP68/72 est largement flexible [209,282]. A ce jour, il y a clairement un manque de données concernant le rôle des sous-unités SRP68/72 de SRP mais au cours des 15 dernières années, la capacité de liaison de l'ARN à la sous-unité SRP68 a été précisée [283]. Cependant, le complexe SRP reconstitué sans SRP68/72 n'a pas l'activité de retard de la traduction et reste inactif [221,269]. La portion N-terminale de SRP 68 contient une portion spécifique [210] induisant des changements multiples de l'ARN dans les trois zones de jonction et à la partie distale de l'hélice n°5 [258,260,261].

L'hétérodimère SRP68/72 est longtemps resté la "terra incognita" du complexe SRP. Certains de ses mystères ont été levés récemment par la détermination de la structure du complexe ternaire SRP68 et sa liaison à l'ARN 7S ainsi qu'à la sous-unité SRP19 [283]. Une portion α -hélicoïdale de la sous-unité SRP68 a une similitude avec une séquence répétée de tétratricopeptide. Il comprend une portion chargée positivement pour la liaison à l'ARN [284]. Cette portion de SRP68 se lie aux hélices 5, 6, et 8 [270]. Trois α -hélices constituent une surface concave avec une α -hélice faisant saillie dans le grand sillon de l'hélice 5 afin de stabiliser l'ARN. Lors de l'interaction du complexe SRP avec le ribosome, ce point d'inflexion est essentiel pour établir un contact spécifique entre l'ARN du complexe SRP et l'ARN ribosomal.

Un autre élément mal précisé reste les modalités du transfert du peptide-signal à partir de SRP54 vers le translocon Sec61.

IV.1.C.1 Localisation cellulaire d'assemblage des sous-unités SRP

L'assemblage du SRP débute dans le nucléole [285] par l'incorporation de l'hétérodimère SRP9/14, et SRP68/72, et sera poursuivi par l'ajout de SRP54 dans le cytosol [286]. L'ARN 7S du complexe SRP est retrouvé chez tous les organismes vivants, mais la taille et la structure est variable entre des groupes phylogénétiques distincts [287,288].

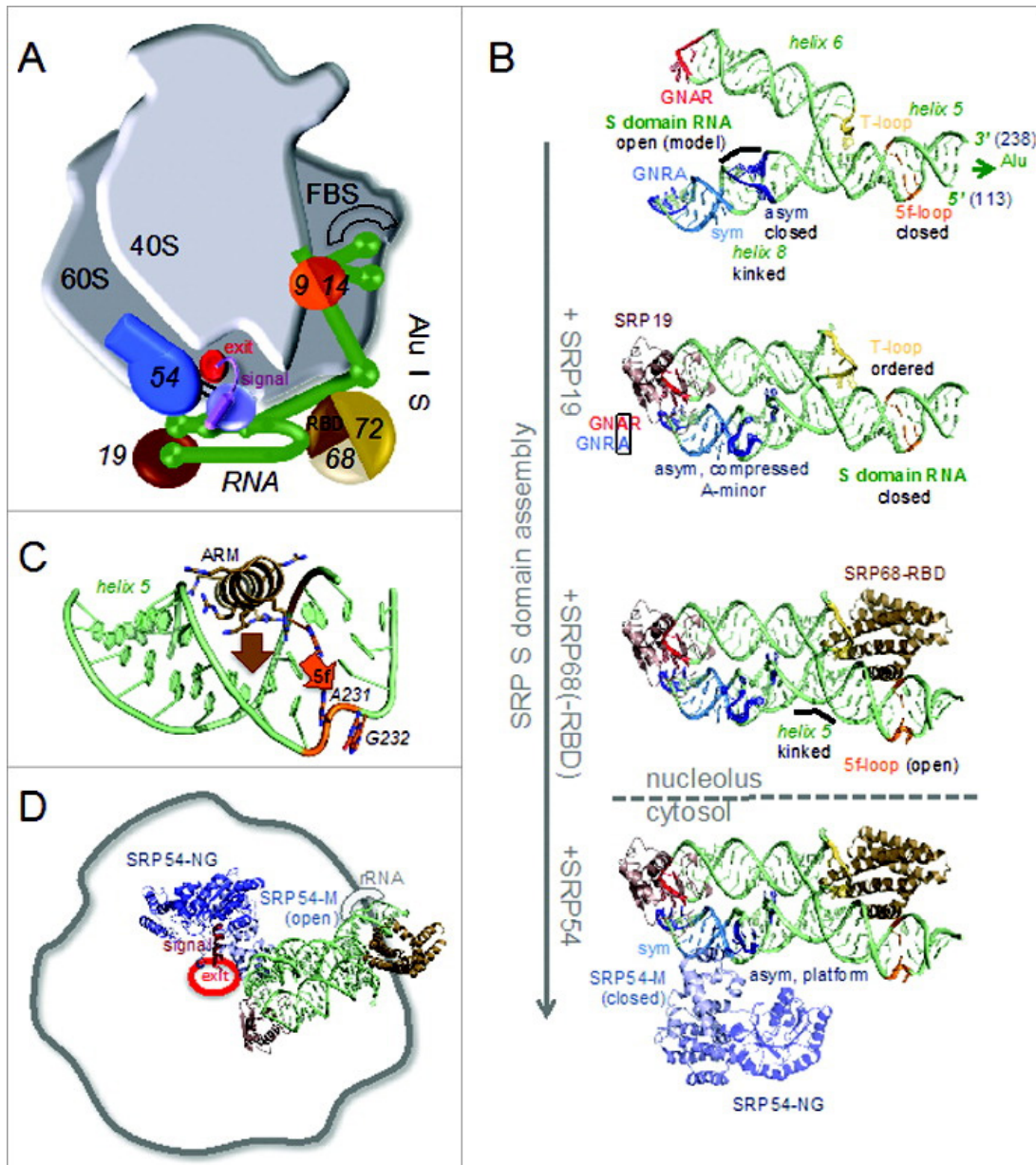


Figure 16 : Médiation co-traductionnelle du ciblage protéique par le complexe SRP.

A. Schéma du complexe SRP humain lié au ribosome et à la chaîne peptidique naissante. Le domaine M reconnaît le peptide-signal à la sortie du tunnel du ribosome et le domaine *Alu* provoque l'arrêt de l'élongation. B. Gymnastique du squelette d'ARN 7S du complexe SRP pour l'assemblage des différents domaines. Ajout du complexe SRP19 et SRP68 dans le nucléole et association à la sous-unité SRP54 dans le cytosol. C. Remodelage de l'hélice n°5 (orange) et liaison à la sous-unité SRP68 (brun).

D. Assemblage du domaine M de la sous unité SRP54 à la chaîne peptidique naissante associée au ribosome. Le peptide-signal est reconnu par SRP54-M (conformation ouverte) et SRP54-NG est situé sur le sommet de la particule. La boucle ARN ouverte du complexe SRP est en contact avec l'ARNr. D'après Nyathi et al. [206].

IV.1.D. Incertitudes des modèles expérimentaux d'étude du complexe SRP

Malgré de nombreuses études biochimiques et structurales, plusieurs aspects fondamentaux concernant le complexe SRP restent encore inconnus. Tout d'abord, les interactions entre SRP et le ribosome ont été étudiées de manière globale, par la mise en évidence de régions proches en analyse structurale par cryo-microscopie électronique avec résolution moyenne [209,282,289]. En effet, les résidus spécifiques et les détails chimiques à l'œuvre dans ces liaisons moléculaires ne sont pas connus. L'interaction du complexe SRP avec le ribosome eucaryote n'a été déduite qu'à partir d'expériences dans lesquelles le complexe SRP d'origine mammifère se liait à des ribosomes végétaux [209,282]. Bien que la translocation soit connue sur le plan fonctionnel, ce complexe hétérologue arrête fortement la traduction dans le modèle expérimental [192]. Le ralentissement de l'adressage des protéines est essentiel pour que ce dernier puisse se faire correctement à travers le translocon [273,290] et assurer grâce au complexe SRP un positionnement stratégique pour le décodage précis des codons rares [291].

En revanche, dans un système entièrement mammifère, le complexe SRP endogène a un effet subtil mais remarquable sur la poursuite de la traduction [292]. En conséquence, nous ne savons rien de la nature de l'interaction de certains domaines du complexe SRP avec le ribosome et ses relations aux facteurs de traduction dans un système homologue natif [293].

Les événements moléculaires conduisant à la reconnaissance de la séquence signal par le domaine M du complexe SRP sont partiellement connus. Les analyses structurales du domaine M ont montré qu'il contient un grand sillon hydrophobe [246] parfaitement adapté pour recevoir une séquence-signal également hydrophobe [243]. Cela a permis d'établir de manière convaincante la configuration du site de liaison mais le passage de l'état pré-engagé du domaine M et la transition vers l'état engagé sont moins clairement établis. Les structures cristallines du domaine M montrent une exposition particulièrement instable du sillon hydrophobe dans un environnement aqueux avec le risque d'interactions de promiscuité [246]. En effet, d'autres facteurs qui ont la capacité de se lier aux sites hydrophobes contiennent des portions qui sont inaccessibles dans un état non engagé [294,295]. Ainsi, on ne connaît pas avec certitude la manière dont le sillon hydrophobe pourra être maintenu à l'abri jusqu'à ce qu'il rencontre ses partenaires hydrophobes pour l'engager dans le tunnel de sortie du ribosome. Il n'y a pas de changement conformationnel dans le tunnel de sortie du ribosome par rapport à la structure engagée ou non [296].

L'instant précis où le complexe SRP est recruté au contact du ribosome pour l'engagement de la séquence signal reste une source de débats considérables. L'idée la plus logique et la plus ancienne est que le complexe SRP pourrait avoir une forte affinité et une

spécificité pour le ribosome en présence de la séquence signal hydrophobe [192]. Pour autant, un tel modèle n'explique pas la raison pour laquelle des protéines avec des séquences hydrophobes très répandues [297] ne pourraient pas rentrer en compétition avec le complexe SRP. Il est intéressant de réfléchir à la raison pour laquelle le complexe SRP ne se lie pas secondairement à ces mêmes séquences en phase post-traductionnelle, et comment le complexe SRP va rapidement identifier certaines caractéristiques spécifiques et transitoires pour empêcher une agrégation délétère. Ainsi, il a été suggéré que le complexe SRP puisse analyser à haute vitesse tous les ribosomes en phase de traduction protéique jusqu'à ce que le polypeptide d'intérêt soit rencontré [263]. Des études dans des modèles bactériens simplifiés ont permis d'identifier les caractéristiques mécanistiques permettant d'identifier le ribosome d'intérêt [251,298–303]. Ces données chez les procaryotes ont donc été extrapolées aux eucaryotes. Non seulement l'interaction avec le ribosome paraît plus complexe chez les eucaryotes, mais les domaines *Alu* vont permettre le recrutement du complexe SRP dans le cycle de traduction peptidique. Chez les bactéries de type *Escherichia coli*, le complexe SRP semble « sonder » chaque ribosome au cours de la traduction [251,298], tandis que chez les eucaryotes, le complexe SRP pourrait afficher une préférence pour des ribosomes contenant un signal hydrophobe dans le tunnel de sortie peptidique [300,304–306].

Le complexe SRP est recruté efficacement dans des modèles de ribosomes mammifères et un domaine transmembranaire à l'intérieur du tunnel de sortie du ribosome permettra l'interaction. Chez les mammifères, une structure parallèle au complexe SRP se lie après le domaine transmembranaire à l'émergence du ribosome induisant des changements conformationnels qui accompagnent l'engagement du complexe SRP [307,308]. La portion hydrophobe du domaine M est ainsi obstruée par une structure hélicoïdale jusqu'à son déplacement par un domaine transmembranaire [293] régulé par le facteur Get3 [295,309].

IV.1.E. Pathologies induites par les mutations génomiques du complexe SRP

On estime à 20% les gènes codant pour des protéines qui devront transiter par le réticulum endoplasmique au moment de leur synthèse [310]. La très grande majorité de ces protéines est reconnue par le complexe SRP. Ainsi des mutations des gènes codant pour les sous-unités du complexe SRP devraient avoir des répercussions délétères dans les processus physiologiques décrits ci-dessus.

Une mutation du gène de la protéine SRP9 semble impliquée dans les crises convulsives hyperthermiques par une dérégulation de l'adressage des protéines membranaires, comme les récepteurs au glutamate [311].

De même, une mutation hétérozygote dans la sous-unité SRP72 est associée à la survenue de syndromes myélodysplasiques et certaines formes d'aplasies médullaires [312]. La transfection de ces séquences dans des cellules mammifères aboutit à une dérégulation de l'adressage des protéines [312].

En conclusion sur cette mécanique moléculaire et cellulaire, le complexe SRP va faire l'objet d'une gymnastique complexe pour un assemblage correct des sous-unités. Plus tard, c'est une chorégraphie strictement régulée qui se met en place avec le ribosome, la chaîne polypeptidique naissante au contact du récepteur de la SRP (SR) qui permettra la translocation efficace à travers la membrane du réticulum endoplasmique [313].

IV.2. Immunologie et épitopes des anticorps anti-SRP humains

Les auto-anticorps humains reconnaissent souvent des épitopes hautement conservés durant l'évolution et sont donc essentiels pour le bon fonctionnement de l'auto-antigène. Des études antérieures ont montré que les auto-anticorps humains anti-SRP précipitent l'ARN 7S et toutes les sous-unités protéiques du complexe, et reconnaissent préférentiellement la sous-unité SRP54 en immunoblot [121,314,315].

Les auto-anticorps anti-SRP54 ont un effet inhibiteur spécifique de translocation protéique dans un modèle d'étude de la pré-prolactine [316]. Des analyses cartographiques ont montré que les auto-anticorps anti-SRP54 se lient préférentiellement à l'extrémité N-terminale de la protéine SRP54 du domaine N et G (domaine de liaison au récepteur de SRP), mais ne se lient pas au domaine M en position C-terminale [316].

Si les auto-anticorps anti-SRP54 semblent interférer avec la séquence de signal au sein de la sous-unité SRP54, il s'agit probablement d'un encombrement stérique mais les deux fractions d'IgG et les fragments Fab ont le même effet, ce qui ne suggère pas une large inhibition stérique. Il y a donc un ou plusieurs auto-anticorps anti-SRP présents dans ces sérums qui pourraient bloquer la fonction de ciblage de SRP au réticulum endoplasmique.

Les auto-anticorps semblent également empêcher la libération du complexe SRP du récepteur du réticulum endoplasmique à partir de la sous-unité SRP54 [316]. Ayant établi que les auto-anticorps anti-SRP bloquent la liaison à la séquence de signal, le ciblage SRP-dépendant a été étudié. Ainsi, en contraste avec les effets lors de la liaison à la séquence de signal, les auto-anticorps spécifiques à la fois pour la SRP54N et SRP54G peuvent bloquer SRP au récepteur de la membrane du réticulum endoplasmique. Ceci est tout à fait compatible avec notre compréhension actuelle du rôle crucial joué par les SRP54N et SRP54G dans l'interaction du complexe SRP avec le récepteur de SRP.

Le modèle le plus probable est donc une liaison des domaines homologues de GTPase de la sous-unité SRP54 et de la sous-unité α du récepteur de SRP qui régule la libération des séquences signal à partir du réticulum endoplasmique par action sur le domaine M de la sous-unité SRP54 [316].

Le rôle pathogène de cet anticorps reconnaissant un épitope intracellulaire ubiquitaire n'est pas formellement démontré. Des observations suggèrent indirectement son rôle pathogène. D'une part, le titre des anti-SRP est corrélé au taux des CPK, reflets de la myolyse et de l'activité de la maladie [317] et, d'autre part, les échanges plasmatiques et le rituximab ont un effet positif sur l'évolution [318–320].

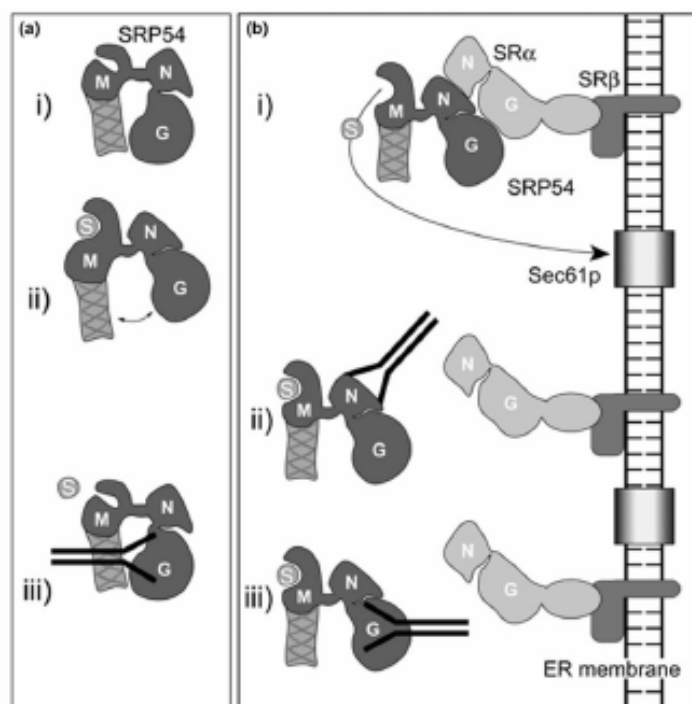


Figure 17 : Schéma montrant l'effet d'auto-anticorps spécifiques des domaines NG sur la fonction SRP54. (a) Les auto-anticorps dirigés contre le SRP54G inhibent la liaison à la séquence de signal. Deux conformations pour SRP54 ont été proposées : l'une où la séquence de signal (S) du domaine de liaison SRP54M est fermée (i) et la seconde où il est ouvert (ii). Les auto-anticorps dirigés contre le domaine G de SRP54 peuvent empêcher le changement de conformation nécessaire pour ouvrir la poche de liaison de la séquence de signal (iii). (b) Les auto-anticorps dirigés contre le domaine de SRP54N ou SRP54G empêchent l'attachement à la membrane par la séquence de signal de SRP54. Lorsque SRP54 interagit avec le récepteur SRP (SR) à la membrane du réticulum endoplasmique (RE), la séquence signal est libérée du domaine M et permet l'insertion peptidique dans le translocon Sec61p à la membrane du RE (i). En présence d'auto-anticorps dirigés contre le domaine de SRP54N ou SRP54G, la séquence signal reste liée à SRP54 (ii et iii). Les ribosomes ont été omis des chaînes peptidiques naissantes pour des raisons de simplicité. La représentation schématique de la sous-unité SRP54 dans ce modèle est basée sur notre compréhension de sa structure tridimensionnelle plutôt que sur l'organisation linéaire simple des trois domaines. D'après Römisch et al. [316].

IV.3. Analyse de la littérature sur les myopathies nécrosantes à anti-SRP

Nous avons analysé la littérature médicale par le moteur de recherche PubMed de la base de données bibliographique MEDLINE du *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) en utilisant le terme « signal recognition particle » et en consultant chacune des références bibliographiques citées dans les articles originaux par souci d'exhaustivité.

IV.3.A. La découverte des premiers anticorps anti-SRP : 1982-1988.

L'analyse de la littérature médicale fait remonter la découverte des anticorps anti-SRP en pratique clinique par l'équipe de Nakao *et al* [321]. Ils rapportaient pour deux patients atteints de maladies auto-immunes (polymyosite et arthrite non destructrice, originaires du Japon et des Etats-Unis d'Amérique respectivement), un auto-anticorps dirigé contre un ARN de 7,5S avec un profil d'immunofluorescence localisant faiblement cet ARN au nucléole et majoritairement au cytoplasme sur cellules HeLa. Les auteurs avaient déjà fait l'hypothèse que l'ARN 7,5S était contenu dans un complexe ribonucléoprotéique puisque le traitement des extraits de cellules HeLa par la protéinase K privait cet ARN d'antigénicité [321]. Par analogie avec les travaux de Reddy *et al.* [201] sur l'hépatome de Novikoff du rat, les auteurs faisaient l'hypothèse que le complexe identifié pouvait être d'un intérêt fonctionnel majeur dans les cellules humaines. Ce n'est qu'ultérieurement que des travaux [315] démontreront qu'il s'agissait bien d'anticorps anti-SRP identifiés par Nakao *et al.* en 1982 [321].

Pour autant, la mise en évidence d'anticorps anti-ARN 7,5S n'est pas la preuve d'anticorps anti-SRP. Ainsi, 5% des sérums de patients atteints de maladies auto-immunes reconnaissent un ARN de 7S à 8S en immuno-précipitation standard [322] car les gels de polyacrylamide-urée utilisés dans ces travaux anciens ne permettaient pas le criblage discriminant des molécules d'ARN de taille proche. Il faut donc la preuve que le sérum des patients pouvait immunoprécipiter l'ARN 7S et une protéine de 54 kDa, en faveur d'anti-SRP.

En 1986, Reeves *et al.* [314] rapportent la présence dans le sérum d'un homme de 50 ans, atteint de polymyosite et originaire des Etats-Unis d'Amérique, d'un anticorps dirigé contre une protéine de 54 kDa. Ce même sérum permettait l'immuno-précipitation d'un ARN 7S qui correspondait après hybridation de l'ARN, aux séquences présentes dans le complexe SRP précédemment décrites [202]. Enfin, l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 montrait une fluorescence cytoplasmique intense décrite comme mouchetée à granuleuse et épargnant le noyau, en concordance avec la localisation présumée du complexe SRP [201].

Pour permettre à l'équipe de Reeves *et al.* d'affirmer qu'il s'agissait bien d'anticorps dirigés contre le complexe SRP, l'immuno-précipitation des extraits cellulaires identifiait une co-précipitation de protéines de 72, 68, 56, 19,5, 16 et 9 kDa avec des masses moléculaires proches de celles décrites pour les 6 protéines constitutives du complexe SRP [191].

Pour autant, Mimori *et al.* [323], avaient déjà rapporté au congrès de l'*American Rheumatism Association* de 1985, le cas d'un patient atteint de polymyosite présentant dans son sérum, un auto-anticorps qui permettait l'immuno-précipitation spécifique d'une protéine de 55 kDa et d'un ARN 7S avec la conclusion qu'il s'agissait vraisemblablement d'anticorps anti-SRP. Ils échouèrent cependant à identifier une co-précipitation des protéines de 72, 68, 19, 14 et 9 kDa au sein du complexe SRP reflétant les conditions expérimentales différentes de celles utilisées par Reeves *et al* [314].

Ainsi, en utilisant une méthodologie proche des techniques employées par Reeves *et al.* [314], cette même équipe publia en 1987 [315], deux nouveaux cas de polymyosites avec anticorps anti-SRP et apportait la confirmation par une nouvelle analyse des sérums des patients de l'étude de Nakao *et al.* [321] qu'il s'agissait bien d'anticorps anti-SRP et que la portion épitopique de l'anticorps était portée par la particule de 54 kDa. A ce stade, quatre des cinq patients connus avec anticorps anti-SRP avaient donc une myopathie inflammatoire et la dernière patiente avait une arthrite non destructrice attribuée à un lupus érythémateux systémique.

En 1988, Targoff *et al.* [121] présentent au congrès de l'*American Rheumatism Association*, les résultats d'une série de 13 patients atteints d'une myopathie inflammatoire (polymyosite ou dermatomyosite) [1,2] et présentant des anticorps anti-SRP dans leur sérum. Le sexe-ratio femme/homme était de 1,4 (7/5) et les patients âgés en moyenne de 36 (19-59) ans. Les anticorps anti-SRP étaient identifiés par immuno-précipitation [322,324] au sein d'une sérothèque provenant de 265 patients atteints de myopathies inflammatoires. Les anticorps anti-SRP étaient contrôlés par identification en méthode immuno-enzymatique ELISA et immuno-précipitation de protéine SRP purifiée à partir du pancréas du chien [325,326]. Ainsi, les anticorps anti-SRP étaient détectés chez 4% des patients avec myopathie inflammatoire, et 18% des mêmes patients présentaient une fluorescence cytoplasmique (autres que les anticorps anti-Jo-1). Ces anti-SRP étaient retrouvés chez des patients adultes avec polymyosite qui avaient la particularité d'être inhabituellement sévères et/ou d'évolution rapide. Dans cette étude, cet anticorps n'était jamais retrouvé chez les patients atteints de syndrome de chevauchement ou de dermatomyosite. Il n'y avait pas d'association paranéoplasique. Seul, un adénocarcinome du

côlon était diagnostiqué (19 ans après le début de la myosite). Deux patients présentaient un syndrome sec. Seul un patient présentait un phénomène de Raynaud et un seul patient présentait des manifestations articulaires. La pneumopathie interstitielle était présente chez seulement un patient (sur la base d'une radiographie thoracique). Pour autant, trois patients présentaient des altérations de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) (à 49%, 71% et 74% respectivement) mais seul un patient présentait une dyspnée d'effort dans un contexte d'atteinte cardiaque et de faiblesse musculaire sévère. Les patients avec anti-SRP semblaient présenter plus souvent des échecs relatifs aux traitements immunosuppresseurs et le recours plus fréquents à des traitements cytotoxiques de même qu'une persistance plus longue des symptômes associés à la myosite. Il était relevé deux décès en rapport avec leur myosite.

Enfin, une atteinte cardiaque significative était relevée pour 4 patients (comme étant attribuée à la myosite chez trois patients et éventuelle pour le quatrième). Les manifestations cardiaques étaient de nature rythmique pour 3 patients, une insuffisance cardiaque congestive pour 2 patients et un cas de fibrose myocardique.

En comparaison aux patients atteints de syndrome des anti-aminoacyl-ARNt-synthétases, les patients avec anti-SRP avaient une faible prévalence de pneumopathie infiltrative, d'arthrite ou de phénomène de Raynaud. Sur le plan immunologique, l'immunofluorescence cytoplasmique était constante et diffuse pour les 13 patients.

Cette première série de 13 patients constitue donc la première tentative de description de la maladie associée aux anti-SRP avec « l'avant-gardisme » de la nécessité de rechercher des anticorps spécifiques, comme facteur pronostique. Cette même série était également l'occasion de standardiser la technique de recherche immunologique des auto-anticorps anti-SRP.

IV.3.B. Publications des premières séries historiques d'anti-SRP : 1990-2004

En 1990, l'équipe de Love *et al.* [119] publia une série de 212 patients atteints de myopathie inflammatoire avec une répartition en sous-groupes selon la présence d'auto-anticorps et leurs caractéristiques cliniques associées, dans l'objectif de constituer des groupes homogènes de patients. Cette étude imposa le concept d'auto-anticorps spécifiques de myosite (MSA : *Myositis Specific Auto-antibodies*) à une époque où de nouveaux auto-anticorps dirigés contre des ribonucléoprotéines cytoplasmiques hautement conservées impliquées dans les processus de traduction peptidique étaient nouvellement identifiées [327].

Ainsi, ils isolèrent 7 patients avec anti-SRP (dont 6 femmes afro-américaines) selon les mêmes conditions techniques rapportées par Targoff *et al.* [121,325,326]. Un meilleur

niveau de précision dans la classification nosologique des myopathies inflammatoires étaient désormais permis par l'apport de nouveaux concepts à littérature médicale [327], introduisant également la notion de myosite de chevauchement (*overlap myositis*, en cas d'association à une autre connectivite), la notion de myosite associée à un cancer (*Cancer Associated Myositis*) ou encore de myosite à inclusions [328] en complément des notions classiques définies par Bohan et Peter [1,2]. Ainsi, chez les patients avec anti-SRP, les myalgies étaient constantes, le phénomène de Raynaud était présent chez un tiers des patients mais il n'y avait jamais d'arthrite ni de pneumopathie infiltrative. Le déficit musculaire distal était présent chez près de la moitié des patients avec la particularité d'avoir une atteinte musculaire sévère et d'évolution défavorable. A la différence de la plupart des autres myopathies, des palpitations étaient rapportées chez tous les patients anti-SRP. Les signes cutanés de dermatomyosite étaient absents en dehors de mains de mécaniciens (chez un patient) et la majorité des patients avec anti-SRP était définie comme ayant une polymyosite. Ils rapportaient également une association avec HLA-DRw52 comme cela avait déjà été rapporté antérieurement pour les patients présentant des auto-anticorps dirigés contre les protéines impliquées dans les mécanismes de traduction polypeptidique [329]. Des anticorps anti-thyroglobuline étaient retrouvés chez 2 patients, de même que des anticorps anti-nucléaires, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB chez un patient, respectivement. Le groupe anti-SRP dans cette étude avait le plus mauvais pronostic en termes de taux de décès par rapport aux autres groupes avec 3 décès (sur les 7 patients) imputables à la myosite. La dose moyenne de prednisone, et le nombre de patients nécessitant un traitement cytotoxique était supérieur dans le groupe anti-SRP avec l'impossibilité d'obtenir l'amendement total des symptômes ou d'arrêter les thérapeutiques pour ces patients. Il semblait y avoir une saisonnalité avec prédominance de cas au mois de novembre [330].

En 1992, Hirakata *et al.* [331] publièrent une étude regroupant le profil et la signification clinique d'auto-anticorps dirigés contre des complexes ribonucléoprotéiques cytoplasmique et nucléaires chez des patients japonais atteints de polymyosite et la dermatomyosite. Ils incluaient également les myosites de chevauchement (lupus érythémateux systémique [332], sclérodermie systémique [333] ou encore connectivite mixte [334]).

Chez 3 patients atteints de myopathie inflammatoire (2 patients avec polymyosite et un patient avec dermatomyosite), des anticorps anti-SRP (selon l'immunoprécipitation de l'ARN 7S de la protéine de 54 kDa) étaient identifiés, mais jamais en cas de lupus ou de sclérodermie. La myosite chez les patients avec anticorps anti-SRP était toujours suffisamment

grave pour nécessiter un traitement continu avec des corticostéroïdes. En revanche, il n'y avait jamais de pneumopathie infiltrative ni d'atteinte cardiaque.

En 1997, Hausmanowa-Petrusewicz *et al.* publièrent une étude polonaise avec l'objectif de déterminer les caractéristiques cliniques, sérologiques et immunogénétiques de 84 patients caucasiens atteints de myopathies inflammatoires idiopathiques.

Un seul patient (1,4%) présentait un anticorps anti-SRP dans son sérum. Ce patient avait une polymyosite typique et sévère. Il nécessitait des doses constantes de corticostéroïdes accompagnées d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine). Si les anti-SRP étaient moins fréquents dans cette étude, cela pouvait être en rapport avec des caractéristiques ethniques différentes puisque les études antérieures avaient montré une prédominance chez les sujets noirs [119].

En 2001, Brouwer *et al.* [120] avaient publié une étude de séroprévalence (pour des anticorps spécifiques ou associées aux myosites) à partir de 417 patients avec une myopathie inflammatoire provenant de 11 pays européens différents.

Au total, 20 patients avec anti-SRP en Dot-blot était retrouvés dont 14 patients avec polymyosite (7%), 5 patients avec dermatomyosite (3%), et un patient avec myosite à inclusions (3%). Aucun des sérums anti-SRP n'étaient positifs pour les anti-La (SSB). En effet, Brouwer *et al.* rappelèrent que l'ARN 7SL est un transcrite de l'ARN polymérase III et que l'autoantigène La (SSB) est connu pour se lier à l'ARN polymérase III pré-transcrit. Il n'est donc pas exclu qu'il puisse y avoir des anti-SRP faussement positifs en présence d'anti-SSB. Heureusement, les immunoprécipitations au Phosphore 32 des sérums anti-La/SSB sur les extraits cellulaires HeLa sont relativement exceptionnels et clairement distinguables des sérums anti-SRP. Ils montrèrent, en outre, la possible association des anti-SRP aux anti-synthétases, de type anti-Jo-1 chez un patient avec polymyosite et autre anti-synthétase chez un patient présentant une dermatomyosite. En outre, un anticorps anti-Ro52 était présent en association aux anticorps anti-SRP pour 6 patients (30%), à un anti-Ro60 dans un cas (5%), et un anti-U1-RNP dans un autre cas (5%). La description clinique en dehors de la catégorisation selon Bohan et Peter [1,2] était rapportée.

En 2002, l'équipe de Hengstman *et al.* [335] publia une série de 125 patients néerlandais dont 5 patients avec anti-SRP (4%) selon une technique de détection immunologique utilisant une sonde anti-sens de l'ADNc hybridant l'ARN7S associée à une

protéine SRP54 [336] après immunoprécipitation de l'ARN. Sur les 5 patients, 4 d'entre eux présentaient une polymyosite et un seul, une dermatomyosite. Un patient était considéré comme ayant une myosite associée à un cancer du sein. Il y avait 4 femmes pour un homme. Tous les patients présentaient des signes généraux avec myalgies et arthralgies sévères, un début des symptômes après l'âge de 40 ans, et un taux créatine phosphokinase au diagnostic entre 5000 et 10 000 UI/L. La réponse aux traitements immunosuppresseurs était modérée. Il n'y avait jamais d'atteinte cardiaque. Deux patients sont décédés dans l'année suivant le diagnostic, un patient est décédé de complications pulmonaires et l'autre patiente de complications du cancer du sein.

Au cours de la même année, Miller *et al.* [168] publièrent une série de 7 patients avec anticorps anti-SRP (confirmés par des méthodes d'immunoprécipitation et d'immunodiffusion) dans le but de mieux caractériser les myosites associées aux anti-SRP. Il y avait 5 femmes pour 2 hommes, âgés en moyenne de 48 ans (32-70). Il était retrouvé une saisonnalité automnale des premiers symptômes (survenant entre août et janvier pour tous les patients). Le déficit musculaire était constant, symétrique, atteignant indifféremment les membres supérieurs et inférieurs avec une prédominance proximale et progressant de manière rapide jusqu'à devenir sévèrement handicapant. Le délai entre l'apparition de la faiblesse musculaire la plus intense variait de 2 à 12 mois avec une moyenne de cinq mois. Six patients avaient des symptômes musculaires, comme des myalgies ou de la fatigue musculaire, mais cela n'était jamais la plainte principale. Trois patients présentaient une dysphagie et deux rapportaient une dyspnée. Il n'y avait pas d'atteinte cardiaque (pas de palpitation) ni de pathologie maligne associée. Le score MRC de certains muscles proximaux pouvait se situer entre 0/5 chez cinq patients à un maximum de 3/5 chez deux patients. Les muscles les plus faibles étaient toujours le deltoïde et le psoas. Un patient présentait une éruption cutanée non typique de dermatomyosite. Après un traitement par corticostéroïdes, six des sept patients présentaient une amélioration des tests quantitatifs de force musculaire. Trois patients ont rechuté à la décroissance de la corticothérapie et la reprise du traitement ne permettait pas d'obtenir le même niveau d'efficacité qu'antérieurement. Le taux de CPK variait de 3064 à 25 000 IU/L avec une moyenne de 12 900 UI/L. Des anticorps anti-nucléaires étaient positifs à 1/160 pour un patient. L'électromyogramme montrait un tracé d'allure myogène pour tous les patients.

L'apport majeur de cette étude était l'analyse histologique des biopsies musculaires de manière standardisée. Ainsi, une nécrose-régénération diffuse des fibres musculaires était notée pour tous les patients, sans infiltrat inflammatoire lymphocytaire (sauf endomysiale et périvasculaire pour 2 patients et périvasculaire pour un patient). Il n'y avait jamais d'atrophie

périfasciculaire. En revanche, il y avait des fibres de taille variable principalement hypertrophique ou bimodale. L'architecture interne était grossière pour tous les patients avec une prédominance de fibres immatures de type 2C. Le tissu conjonctif endomysial était augmenté de volume avec un marquage phosphatase acide et CD68+ pour tous les patients. Enfin, les capillaires montraient une taille élargie pour tous les patients avec des dépôts fréquents de complexe d'attaque membranaire.

Cette étude a donc permis à Miller *et al.* [168] de rapprocher les myopathies inflammatoires associées aux anti-SRP du groupe des myopathies nécrosantes décrites précédemment par Emslie-Smith *et al.* [129]. Cependant, les caractéristiques diffèrent sur certaines particularités histologiques. Dans les myopathies nécrosantes paranéoplasiques, de grandes régions de fibres musculaires nécrotiques marquées par le C5b-9 ont des caractéristiques typiques [128]. Il n'y avait pas d'augmentation du tissu conjonctif endomysial et les capillaires élargis sont habituellement absents.

En 2003, l'équipe de Van Der Meulen *et al.* [337] reprirent une cohorte de 165 patients pour lesquels le diagnostic de myopathie inflammatoire avait été posé entre 1977 et 1998. Leur objectif était de démembrer cette entité et d'y redéfinir des groupes homogènes de patients selon de nouveaux critères nosologiques, histopathologiques ou sérologiques et pas simplement sur la base des critères de Bohan et Peter [1,2]. Ici, 3 patients avec anti-SRP étaient identifiables dont un patient avec polymyosite, également porteur d'un anticorps anti-synthétase (au sein des 14% des patients où l'anti-SRP avait été recherché). Les deux autres patients présentaient une « myosite possible » (au sein des 9% des patients où l'anti-SRP avait été recherché).

En 2004, Kao *et al.* [51] publièrent une série de 19 patients avec anticorps anti-SRP dont l'originalité était de ne pas se limiter aux patients présentant une myopathie mais également aux patients présentant toutes sortes de connectivite en vue de préciser leur devenir à long terme et les manifestations cliniques, sérologiques et histopathologiques associées. Ainsi, à partir d'un recueil prospectif, ils recueillirent les données cliniques de 134 patients avec polymyosite, de 129 patients avec dermatomyosite et d'autres connectivites dont 790 patients avec sclérodémie systémique, de 1973 à 2001, aux Etats-Unis d'Amérique. La positivité anti-SRP était définie par l'immunoprécipitation de l'ARN 7S et au moins une des 2 bandes majeures des protéines du complexe SRP (72 ou 54 kDa). Bien que la plupart des sérums de patients précipitait deux protéines au moment de leur inclusion, les sérums de 4 patients ne donnaient pas d'immunoprécipitation pour les deux bandes de 72 et 54 kDa. Seize patients

(84%) avaient une polymyosite typique et 3 patients avaient une connectivite (2 patients avec une sclérodermie et un patient avec syndrome des anti-synthétases) et qui n'avaient pas développé d'atteinte myogène après un suivi moyen de 4,5 ans (de 2,5 à 6 ans). Le sexe-ratio était de 1/1 avec 25% de sujets afro-américains et 75% de sujets caucasiens. Il ne semblait pas y avoir de préférence saisonnière dans l'apparition des premiers symptômes.

La faiblesse musculaire proximale (50%) et l'amyotrophie (67%) étaient plus sévères par rapport aux patients avec anti-synthétases. Les myalgies étaient présentes chez 60% des patients. Trois patients (19%) avaient un phénomène de Raynaud et 8 patients (50%) rapportaient un syndrome sec. Quand cela était exploré (6 patients), les troubles de la motilité œsophagienne étaient constants (100%). L'atteinte cardiaque était présente chez 2 des 16 patients avec myosite à anti-SRP (13%) alors que les définitions de l'atteinte cardiaque dans les différentes études [119,121] ne sont pas consensuelles, ou possiblement expliquées par une moindre fréquence d'afro-américains. Une atteinte articulaire était présente chez deux patients (13%) et une atteinte pulmonaire infiltrative était notée chez 3 des 13 patients avec myosite à anti-SRP (23%). Cette manifestation était fréquemment associée à une connectivite ou un auto-anticorps associé aux pneumopathies infiltratives. Il ne semblait pas y avoir d'association à un cancer (2 adénocarcinomes gastro-intestinaux). Il y avait 4 décès parmi les 16 patients dont deux potentiellement attribuables à la myosite (et deux cas de cause infectieuse). Les biopsies musculaires objectivaient des infiltrats inflammatoires rares (20 à 30%, en dehors des macrophages dans 50% des cas) mais révélaient systématiquement des fibres atrophiques, de répartition aléatoire (100%). Il n'y avait pas de nécrose périnysiale alors que la nécrose était prédominante en topographie endomysiale (70%), associée à une régénération (90%) dans les mêmes sites. Il y avait peu de fibrose (10 à 20%) mais des dépôts capillaires de C5b9 (67%). Parmi les patients dont les biopsies musculaires ont été examinées, les caractéristiques cliniques n'étaient pas différentes entre les patients avec ou sans anti-SRP en dehors de déficit musculaire plus sévère et un intervalle plus court entre le début des symptômes et la biopsie musculaire.

D'autres auto-anticorps comme les anti-Ro/SSA étaient retrouvés pour 4 patients, les anti-Th/To pour un patient, et les anti-PL-12 pour un patient. La survie des patients avec anti-SRP était comparable à celle observée dans la cohorte de patients avec polymyosite sans anti-SRP. La faiblesse musculaire était fréquemment persistante avec une résistance habituelle aux traitements, nécessitant plusieurs agents immunosuppresseurs. En effet, 63% des patients recevaient au moins 3 lignes thérapeutiques en raison d'une myopathie inflammatoire réfractaire. Aucun agent immunosuppresseur ou régime thérapeutique spécifique n'était jugé particulièrement bénéfique. Contrairement à Miller *et al.* [168], les patients avaient peu de

fibres musculaires nécrotiques, et il n'y avait pas de début avec saisonnalité précise. En revanche, des atteintes d'organes multiples étaient retrouvées pour plus de 25% de leurs patients.

C'est donc sur la base de cette soixantaine de cas de myosites à anti-SRP disponibles dans la littérature médicale que se fonde la plupart des descriptions sur les myopathies nécrosantes à anti-SRP disponibles actuellement dans la plupart des revues systématiques sur les myopathies inflammatoires. Toutes ces séries rétrospectives de moins de 20 cas manquent souvent de concision dans la description clinique et les critères pronostiques proposés. Le consensus ENMC 2003 [3] n'a pas eu d'autres choix que de se baser sur ces descriptions de myopathies nécrosantes à anti-SRP pour la révision des critères de classification des myopathies inflammatoires en créant alors le concept de myopathie nécrosante à médiation immune. Suite à ce consensus européen, cela a permis un regain d'intérêt ultérieur pour cette entité.

IV.3.C. Thérapies biologiques et cas atypiques, à l'ère des ASM : 2006-2013

En 2006, Arlet *et al.* [319] rapportaient deux patients atteints de myopathie à anti-SRP, réfractaires au traitement conventionnel (prednisone, échange plasmatique) puis traités par rituximab avec récupération partielle ou totale de la force musculaire, de manière prolongée. Il s'agissait d'un homme et d'une femme d'origine subsaharienne âgés de 20 et 24 ans respectivement. L'atteinte musculaire était initialement sévère (score MRC < 3/5) accompagnée de myalgies pour un patient. Les biopsies musculaires objectivaient des fibres musculaires majoritairement en nécrose-régénération avec infiltrat inflammatoire dans un cas, réexpression du CMH-I sur les fibres nécrotiques et dépôts capillaires de C5b9. Il y avait des anticorps anti-nucléaires à un taux de 1/1280 (sans spécificité antigénique) pour un patient et une fluorescence cytoplasmique intense dans les deux cas.

En 2006, Hengstman *et al.* [113] publièrent les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques de 23 patients avec anti-SRP suivis dans six centres européens différents. Ces patients étaient comparés à une cohorte de patients avec myosite sans anti-SRP déjà publiée en 2002 [335]. Le sexe-ratio femme-homme était de 3,6. Trois patients avaient une dermatomyosite, alors que les autres patients avaient une polymyosite. Une nette prédominance féminine était relevée dans le groupe anti-SRP. Deux patients avaient un cancer (cancer du sein

et cancer gynécologique), et un patient utilisait des médicaments myotoxiques (simvastatine et enalapril) au début des symptômes. Les patients anti-SRP avaient plus fréquemment une dysphagie et une amyotrophie sévère mais moins de connectivites associées. Au total, 95% des patients avaient un déficit musculaire, symétrique dans tous les cas, avec une atteinte proximale prédominante et d'évolution rapidement progressive en 6 mois. Une dyspnée d'effort était présente chez la moitié des patients. Des palpitations, des symptômes évocateurs d'insuffisance cardiaque et des douleurs thoraciques étaient retrouvés chez moins de 20% des patients et des anomalies de l'électrocardiogramme pour plus de la moitié des patients. L'échographie cardiaque était anormale chez 6 des 12 patients qui en ont bénéficié. Une pneumopathie infiltrative était authentifiée chez 5 patients (21%). Ainsi, la radiographie pulmonaire et le scanner thoracique étaient anormaux, principalement évocateurs de pneumopathie interstitielle avec des tests fonctionnels respiratoires montrant un syndrome restrictif secondaire à l'atteinte musculaire. Six patients avaient une diffusion du monoxyde de carbone diminué. Sur les 15 biopsies musculaires disponibles au diagnostic, l'atrophie des fibres musculaires ne se limitait pas à une région particulière ou à un type de fibre spécifique. Les capillaires dilatés étaient présents dans 85% des échantillons, alors que des infiltrats inflammatoires n'étaient jamais retrouvés. Les fibres musculaires nécrotiques étaient présentes pour la plupart des patients (73%) avec des fibres en régénération (66%), surtout dans les biopsies présentant une nécrose. Les marquages HLA étaient normaux. Une fibrose endomysiale était rencontrée de façon sporadique (13%). Des dépôts du complexe d'attaque membranaire n'étaient retrouvés qu'au niveau des fibres musculaires nécrotiques sans marquage capillaire. Il n'y avait d'aspect de capillaires « en tuyau de pipe ». La quasi-totalité des patients répondait au traitement (86%). La plupart des patients étaient traitée par une corticothérapie combinée à d'autres immunosuppresseurs. Pour autant, seuls deux patients étaient traités seulement par prednisone et il n'était jamais possible d'arrêter les traitements en raison d'un taux de rechute élevé (70%). La plupart avait encore une faiblesse musculaire résiduelle. Sur les 23 patients, 5 étaient décédés (imputable à la myopathie pour 2 patients), en moyenne 12 ans après le diagnostic de myopathie.

En 2007, Dimitri *et al.* [172] ont publié 3 cas de patient d'origine subsaharienne et antillaise (2 hommes et une femme) avec faiblesse musculaire sévère associée à des myalgies dans deux cas. Plusieurs lignes de traitements étaient nécessaires. Un érythème noueux et trois avortements spontanés étaient retrouvés chez une patiente. En raison de l'aspect nécrosant à la biopsie et suite aux échecs de la corticothérapie et des immunoglobulines intraveineuses, un

patient était considéré comme ayant une dystrophie musculaire des ceintures initialement. Tous les patients avaient une myopathie nécrosante avec fibres en régénération à la biopsie musculaire et des images de myophagocytose et d'atrophie sans distribution élective. Des dépôts de C5b9 étaient observés sur le sarcolemme des fibres non nécrotiques. L'expression de l'HLA de classe 1 était inconstante. Une fibrose endomysiale était observée chez un patient. Des infiltrats inflammatoires étaient possibles contrastant avec l'étendue de la nécrose, et se composait principalement de lymphocytes. Chez tous les patients, était notée une microangiopathie endomysiale caractérisée par l'élargissement de la lumière capillaire, avec une déplétion focale en capillaire, et des dépôts endothéliaux de C5b9. L'immunofluorescence sur cellules Hep2 était de localisation cytoplasmique, granuleuse et sans fluorescence nucléaire.

En 2007, Sampson *et al.* [131] rapportèrent un cas de myopathie nécrosante à anti-SRP en association à un cancer broncho-pulmonaire à grandes cellules. La rhabdomyolyse était majeure associée à des signes généraux et un syndrome myogène clinique et électrique sévère mais également une neuropathie axonale longueur-dépendante. Des lésions emboliques des doigts et des orteils apparaissaient au cours de l'évolution sans argument pour une cause cardio-embolique. En dehors des anti-SRP, le reste du bilan immunologique était sans anomalie. Une anticoagulation et des IgIV étaient débutées mais non poursuivies avec une évolution rapidement fatale. Il n'y avait pas d'argument histologique pour une vascularite.

En 2008, Rousters-Stevens *et al.* [338] rapportèrent les caractéristiques de 3 adolescentes afro-américaines présentant une myopathie à anti-SRP. Ici encore, de multiples lignes thérapeutiques étaient nécessaires, car les symptômes des patientes étaient réfractaires à plusieurs immunosuppresseurs. Deux patientes avaient une pneumopathie infiltrative ainsi qu'une maladie cardiaque à type d'hypertrophie ventriculaire objectivée pour deux autres patientes. Leur âge moyen était de 13,7 (11-16) ans. Ces cas pédiatriques avaient des caractéristiques proches des cas adultes quoique probablement plus sévères. Il y avait deux patientes avec déficit moteur sévère, obligeant les patientes à se déplacer en fauteuil roulant. Une dysphagie était également présente. Une atteinte articulaire était présente chez toutes les patientes et un phénomène de Raynaud pour 2 patientes.

Des fibres musculaires en nécrose sur la biopsie musculaire étaient présentes sans infiltrat inflammatoire endomysial. Le caractère saisonnier (fin d'automne-hiver) était retrouvé avec un épisode infectieux précédant ou coïncidant avec les premiers symptômes. Les

différentes poussées de la maladie se produisaient après une infection. Cela suggère le rôle potentiel d'un agent infectieux dans l'étiologie de la myopathie à médiation immune à anti-SRP.

En 2009, Takada *et al.* [339] décrivent les caractéristiques de 23 patients japonais avec anti-SRP dont 92% avaient une myosite. Huit d'entre eux (38%) nécessitaient l'administration d'agents cytotoxiques ou d'immunoglobulines intraveineuses, en complément de la corticothérapie. La plupart d'entre eux réagissait partiellement au traitement, avec une faiblesse musculaire persistante et une résistance à la corticothérapie. Soixante-trois pour cent des patients avaient une poussée de la maladie à la décroissance de la corticothérapie. Quatre patients (16%) avaient une polyarthrite rhumatoïde, dont deux patients sans myopathie associée. Onze patients bénéficiaient d'une biopsie musculaire et ils avaient une nécrose des fibres musculaires et/ou régénération associée de manière systématique. Seul un patient avait des infiltrats de cellules inflammatoires. Trois patients avaient une éruption typique de dermatomyosite. Deux patients développaient une pathologie maligne (carcinome pharyngé et cancer du poumon), 10 et 7 ans après l'apparition des symptômes. Quatre patients présentaient des arthrites (17%), cinq patients présentaient une pneumopathie infiltrative (22%) et un patient présentait un phénomène de Raynaud (4%). Trois patients avaient une dysphagie (14%). Il n'y avait pas de rythme saisonnier d'apparition des symptômes. Cinq patients (22%) avaient des anticorps anti-Ro/SSA associés et un patient avec anti-Th/To associé (4%). Une caractéristique biochimique originale présente chez 72% des patients était une élévation des aminotransférases hépatiques avec un rapport ASAT/ALAT < 1, inhabituelle pour une atteinte musculaire.

En 2009, Henes *et al.* [340] rapportèrent une observation d'un patient caucasien de 34 ans, présentant une myopathie à anti-SRP en échec d'un traitement par corticothérapie, azathioprine, méthotrexate, ciclosporine A, mycophénolate mofétil et immunoglobulines intraveineuses. Après un traitement par cyclophosphamide inefficace, et malgré des immunothérapies anti-CD52 (alemtuzumab), anti-CD20 (rituximab) et anti-TNF α (infliximab) partiellement efficaces, il était proposé une greffe autologue de cellules souches après conditionnement myéloablatif par cyclophosphamide et irradiation corps entier. La réinjection des cellules souches autologues CD34+ et une stimulation granulocytaire permettait une stabilisation de la dose de prednisone à 5 mg/j avec récupération complète de la force motrice chez un patient habituellement confiné au fauteuil roulant avec une normalisation durable des taux de CPK.

En 2009, Whelan *et al.* [341] rapportèrent les observations de deux femmes avec anti-SRP ayant bénéficiée d'une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante. Une immunothérapie ciblée anti-CD20 par rituximab et méthylprednisolone intraveineux avec cyclophosphamide étaient d'efficacité partielle et limitée dans le temps pour la première patiente. Concernant la deuxième patiente, malgré une corticothérapie à forte dose, relayée par azathioprine et méthotrexate avec une bonne efficacité initiale, puis traitement par perfusions mensuelles d'immunoglobulines (IgIV) et mycophénolate mofétil. Un traitement anti-lymphocytaire B avec le même protocole permettait une bonne réponse biochimique, mais la réponse clinique était plus lente et partiellement efficace.

En 2010, Wantke *et al.* [342] rapportèrent le cas d'une patiente de 46 ans avec pneumopathie cryptogénique organisée en association à une myopathie nécrosante à anti-SRP sans atteinte cardiaque ou œsophagienne. Les ALAT étaient légèrement augmentés et un lavage broncho-alvéolaire révélait une lymphocytose à 37% avec lymphocytes T activés et un rapport CD4/CD8 diminué. L'atteinte musculaire régressait complètement sous corticothérapie et plasmaphérèse sans utilisation d'immunosuppresseurs. La pneumonie organisée cryptogénique survenait environ un an et demi avant le début de l'atteinte musculaire, bien que les anticorps anti-SRP ne soient présents dès le début. La pneumonie organisée cryptogénique semble être pourtant associée à un pronostic favorable dans les myopathies inflammatoires [343,344].

En 2010, Valiyil *et al.* publièrent une série de 8 patients avec myopathies à anti-SRP traités par rituximab. Ces 8 patients étaient réfractaires au traitement immunosuppresseur. La diminution des taux de CPK après 2 mois de traitement par rituximab était obtenue. Trois patients présentaient une réponse soutenue 12 à 18 mois après l'initiation du traitement. Tous les patients poursuivaient une corticothérapie d'appoint, mais les doses étaient sensiblement réduites après l'introduction du rituximab avec une baisse des dosages quantitatifs d'anticorps anti-SRP sériques. Il y avait une répartition équilibrée de sujets caucasiens et afro-américains avec un sexe-ratio femme/homme de 3/1. Il n'y avait jamais de pneumopathie infiltrative, un phénomène de Raynaud, des manifestations cutanées et des arthrites étaient présents pour 50% des patients. L'atteinte musculaire s'exprimait sous la forme de myalgies pour deux tiers des patients avec une dysphagie pour 75% des patients. Tous les patients avaient une augmentation diffuse, intense et généralisée du signal STIR sur les IRM musculaires. Malgré la présence d'un processus très inflammatoire à l'IRM, l'aspect histologique des biopsies musculaires était en rapport avec une nécrose musculaire contact avec absence complète d'inflammation. Dans cette

étude ayant sélectionnée des patients sévères car éligibles au traitement par rituximab, la présentation clinique était évidemment sous la forme d'une faiblesse musculaire marquée et d'un handicap sévère. Plusieurs patients nécessitaient l'usage d'un fauteuil roulant et étaient confinés au lit malgré les traitements immunosuppresseurs multiples.

En 2010, Vincze *et al.* [345] rapportèrent une nouvelle observation d'une femme de 70 ans présentant une myopathie inflammatoire à anti-Jo1 associée à des anticorps anti-SRP, apparus 5 ans après le diagnostic initial de syndrome des anti-ARNt-synthétases. Une atteinte pulmonaire était présente. Après une phase initiale de faiblesse musculaire et de myalgies sévères, d'autres symptômes caractéristiques sont apparus, y compris une dysphagie, une dyspnée, une xérostomie, un phénomène de Raynaud, et des tégangiectasies. La biopsie musculaire montrait une forte variabilité de la taille des fibres et une atrophie péri-fasciculaire avec infiltrats de cellules mononucléées endomysiales. Une nécrose segmentaire avec myophagocytose, et fibres en régénération étaient également observées.

En 2011, Hamaguchi *et al.* [35] rapportèrent les caractéristiques cliniques et pronostiques de patients japonais adultes avec dermatomyosite, sélectionnés au sein d'une cohorte de 376 patients adultes consécutifs entre 2003 et 2008. Au total, 7 patients (2%) avaient une dermatomyosite associée à un anticorps anti-SRP sans plus de précisions sur les caractéristiques cliniques de ces patients.

En 2012, plusieurs cas uniques de myopathie à anti-SRP furent publiés.

Kono *et al.* [346] rapportaient le cas d'une patiente de 54 ans, asymptomatique et présentant une pneumopathie infiltrative isolée en association aux anticorps anti-SRP. L'examen révélait des mains de mécanicien sans arthrite ni myopathie ou de phénomène de Reynaud. Le reste du bilan immunologique retrouvait des anticorps anti-SSA.

Nakajima *et al.* [347] rapportaient un cas de myopathie à anti-SRP avec anticorps anti-SSA en rapport avec un syndrome de Sjögren. Ce patient avait initialement des anticorps anti-PL7 et des anti-U1-RNP et l'apparition secondaire des anticorps anti-SRP au moment des symptômes musculaires.

Benveniste *et al.* établissaient en 2012, une corrélation entre l'activité de la maladie et les taux d'anticorps anti-SRP (selon une technique ALBIA : *Addressable Laser Bead Immuno Assay*) à partir de 8 patients avec anti-SRP. Ils évaluaient l'activité de la maladie en se basant

sur les taux de créatine phosphokinase sériques (CPK), et la force musculaire. Cela laissait donc supposer le rôle pathogène des anticorps anti-SRP comme un modèle de maladie auto-immune où les taux d'auto-anticorps spécifiques sont corrélés aux marqueurs d'activité de la maladie. Le sexe-ratio F/H était de 5/3 avec 5 patients caucasiens et 3 patients subsahariens. La faiblesse musculaire était sévère pour 6 patients (75%).

Hanisch *et al.* [348] rapportaient deux femmes caucasiennes avec myopathie nécrosante à anti-SRP. Les manifestations musculaires étaient sévères à type de faiblesse musculaire invalidante et dysphagie. Un patient présentait un adénocarcinome rénal modérément différencié. Les symptômes musculaires étaient partiellement améliorés après néphrectomie de cytoréduction tumorale et sous corticothérapie. L'autre patient développait une ophtalmoplégie sévère avec syndrome pseudo-bulbaire (dysphonie et diplégie faciale) avec neuropathie axonale. Les investigations complémentaires suggéraient un syndrome de Miller-Fisher-syndrome, un syndrome de Bickerstaff ou une encéphalite auto-immune de chevauchement.

Sugie *et al.* [349] rapportait le cas d'un patient avec dermatomyosite associé à un anticorps anti-SRP avec épanchement pleural massif compliquant une pneumopathie infiltrative. La biopsie musculaire montrait une histologie de dermatomyosite avec de multiples fibres en nécrose-régénération. Le patient avait à la fois des anticorps anti-Jo-1 et des anticorps anti-SRP et un adénocarcinome gastrique était diagnostiqué quelques mois après le diagnostic de myosite.

Savey *et al.* [318] rapportait le cas d'une patiente antillaise avec myopathie nécrosante à anti-SRP avec amyotrophie et faiblesse musculaire sévères compliqués d'une atteinte cardiaque. Il y avait une polyneuropathie axonale sévère dans un contexte de diabète. L'évolution était marquée par une grabatisation rapide. La biopsie musculaire mettait en évidence de nombreuses fibres très atrophiées, des images de nécrose avec régénération, et un marquage HLA de classe I diffus, sans inflammation. Des extrasystoles ventriculaires polymorphes, sans retentissement clinique étaient associées. L'IRM cardiaque montrait un hypersignal myocardique.

Luca *et al.* [350] rapportèrent le cas d'une enfant caucasienne âgée de 12 ans avec myopathie inflammatoire à anti-SRP juvénile réfractaire avec une réponse clinique soutenue sous rituximab après de multiples lignes thérapeutiques immunosuppressives. Elle présentait une atteinte musculaire sévère avec dysphagie, atteinte pulmonaire et cardiaque et des symptômes cutanés avec phénomène de Raynaud. La biopsie musculaire montrait des signes de nécrose mais également des infiltrats inflammatoires plutôt rares dans les formes juvéniles.

Miwa *et al.* [351] rapportèrent le cas d'un homme présentant une faiblesse musculaire de prédominance axiale. La biopsie musculaire révélait une myopathie nécrosante sans infiltration de cellules inflammatoires ou de prolifération fibrotique. Des caractéristiques neurogènes à l'électromyogramme étaient observées.

Kawabata *et al.* [352] rapportèrent le cas d'une adolescente de 15 ans d'origine asiatique avec myopathie à anti-SRP. Elle présentait une faiblesse musculaire proximale entravant la marche. Une biopsie musculaire révélait un processus nécrotique et régénération, avec de faibles infiltrats inflammatoires. Il y avait des adénites cervicales dans un contexte infectieux précédant les symptômes. La faiblesse musculaire était sévère avec dysphagie.

En 2013, d'autres cas uniques furent publiés.

Thiébaud *et al.* [353] rapportèrent le cas d'une femme de 63 ans diagnostiquée avec myopathie à anti-SRP devant des myalgies diffuses et une faiblesse musculaire proximale sévère. Il n'y avait pas de véritable atteinte cardiaque mais des extrasystoles ventriculaires fréquentes. La biopsie musculaire révélait une myopathie nécrosante. L'IRM cardiaque montrait un hypersignal transmural et une hypokinésie de la paroi antéro-septale en IRM cardiaque. La coronarographie était normale. Malgré un traitement par prednisone, échanges plasmatiques, et rituximab avec une bonne efficacité, la patiente présentait une rechute clinique et biologique à 5 mois.

Fernandez *et al.* [354] ont analysé les caractéristiques clinico-sérologiques au sein d'une cohorte de 178 patients avec myopathie inflammatoire. Ils identifièrent 5 cas de myopathie à anti-SRP dont 4 femmes et un homme. Ainsi, il y avait un patient avec dermatomyosite, un patient avec polymyosite et trois patients avec myopathie nécrosante auto-immune. Un patient était à la fois porteur d'anti-SRP et d'anti-Jo1. Il y avait 2,8% de patients avec anti-SRP. Aucun patient n'avait de manifestations cutanées ni de symptômes de chevauchement. L'aspect de myopathie nécrosante était corrélé à la présence d'anti-SRP.

Garcia-Rosell *et al.* [355] rapportèrent le cas d'un homme caucasien avec faiblesse musculaire sévère. La biopsie musculaire montrait des images de nécrose-régénération avec infiltrats inflammatoires modérés. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses permettait une réponse clinico-biologique soutenue.

Bodoki *et al.* [356] décrivent les caractéristiques d'un homme caucasien avec faiblesse musculaire sévère, dysphagie et myalgies en association à un anticorps anti-SRP qui présentait également une polyneuropathie.

Ohta *et al.* [357] rapportèrent le cas d'une femme asiatique avec faiblesse musculaire prédominantes aux membres supérieurs et phénomène de Raynaud présentant une myopathie à anti-SRP en association à un thymome.

Maeshima *et al.* [358] rapportèrent le cas d'un homme asiatique avec myopathie nécrosante à anti-SRP traitée par plusieurs lignes d'immunosuppresseurs pour lesquels l'abatacept était finalement efficace sur les symptômes cliniques et biologiques.

En 2014, Wang *et al.* [359] rapportèrent les caractéristiques cliniques et histopathologiques de 16 patients asiatiques (12 femmes pour 4 hommes) présentant une myopathie à anti-SRP. Ainsi, 123 patients atteints de myopathie inflammatoire idiopathique ont été évalués permettant d'identifier 16 patients (13%) avec des anticorps anti-SRP. Quatorze patients présentaient une faiblesse proximale des membres dont 6 patients avec myalgies, 3 patients avec dysphagie et 2 patients avec dyspnée, un patient avec des palpitations, une éruption cutanée pour un autre, et des arthralgies pour un patient. Un syndrome de Sjögren était authentifié chez un patient. Les biopsies musculaires montraient des fibres musculaires nécrotiques et/ou en régénération pour les 16 patients, des infiltrats lymphocytaires pour 11 patients et des caractéristiques évoquant une dystrophie musculaire pour 7 patients. Onze patients avaient une expression focale ou diffuse du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 dans le sarcolemme des fibres musculaires, 9 patients avec des dépôts de complexe d'attaque membranaire dans les fibres musculaires nécrotiques et 2 de localisation péri-capillaire. Parmi ces patients, des anticorps anti-SRP étaient associés à des anticorps anti-Ro52 chez 6 patients et anti-PM-Scl chez un patient.

Momomura *et al.* [360] rapportèrent l'observation d'une adolescente asiatique de 15 ans qui présentait dans les suites d'un épisode infectieux, une myopathie nécrosante à anti-SRP, sévère et invalidante avec quelques infiltrats inflammatoires à l'histologie musculaire.

Curtin *et al.* [361] rapportaient le cas d'un patient avec myopathie nécrosante à anti-SRP, corticorésistant et en échec secondaire d'un traitement par rituximab.

Suite aux publications florides de nouveaux cas cliniques avec manifestations atypiques, et en raison des actualisations dans le domaine du diagnostic et du traitement des myopathies inflammatoires, il s'est avéré intéressant de mieux décrire la pathologie à anti-SRP par la constitution d'une grande cohorte de patients homogènes. C'est à ce stade qu'a été élaboré le projet ENDeMyoS dont les résultats sont présentés en deuxième partie de thèse.

IV.3.D. Les grandes cohortes pour la connaissance des myopathies à anti-SRP

En 2014, Suzuki *et al.* [362] publièrent une série de 207 patients présentant des auto-anticorps détectés par immunoprécipitation de l'ARN dont 41 patients avec anti-SRP. L'âge jeune au début des symptômes, une faiblesse musculaire sévère, l'amyotrophie, l'élévation de la créatine phosphokinase, et la nécrose des fibres musculaires sans infiltration de cellules inflammatoires étaient retrouvés de manière significative chez les patients avec anti-SRP. Le sexe-ratio Femme/Homme était de 1,92/1, âgés de 51.0 (\pm 15.9) ans en moyenne. On retenait un syndrome de chevauchement chez 5 patients (12%). Il y avait une faiblesse des membres supérieurs chez 17% des patients, une atteinte musculaire axiale chez 73% des patients et un déficit musculaire sévère chez 68% des patients avec un déficit musculaire asymétrique chez 17% des patients. Des myalgies étaient rapportées pour 44% des patients et une dysphagie chez 39% des patients. Il était rapporté des signes cutanés et un phénomène de Raynaud dans 7% des cas et des symptômes articulaires dans 5% des cas. Une pneumopathie infiltrative était objectivée dans 15% des cas. Il n'y avait jamais d'atteinte cardiaque. Les biopsies musculaires retrouvaient un profil de nécrose-régénération dans 90% des cas avec des infiltrats inflammatoires dans 17% des cas. Seize pour cent des patients anti-SRP avait un autre diagnostic histologique que la description classique de myopathie nécrosante auto-immune. Une pathologie néoplasique était identifiée dans 5% des cas. Une association aux anticorps anti-U1-RNP était retrouvée pour 2 patients (5%) ; aux anti-Ro/SSA ou La/SSB pour 4 patients (10%) et aux anti-Ku pour un patient (2%).

Basnayake *et al.* [363] rapportaient les caractéristiques démographiques, cliniques et histopathologiques de 5 patients avec anticorps anti-SRP. Tous les cinq étaient des hommes, quatre avaient un déficit moteur proximal sévère, l'un était asymptomatique et trois avaient une dysphagie. Aucun patient n'avait d'atteinte cardiaque. La biopsie musculaire montrait des fibres de calibre variable avec nécrose, et la plupart avec infiltrats inflammatoires. La majorité avait une réponse favorable à une combinaison immunosuppressive.

Malkan *et al.* [364] rapportaient le cas d'une patiente de 37 ans avec déficit moteur proximal depuis 2 mois et CPK extrêmement élevés (21808 UI/L) associant syndrome des anti-synthétases anti-PL-12 et anti-SRP. La patiente présentait une pneumopathie infiltrative et un traitement par prednisolone, immunoglobulines intraveineuses et cyclophosphamide permettaient une amélioration progressive.

Tokuzumi *et al.* [365] rapportaient le cas d'un patient anti-SRP avec alopecie totale et presence de multiples lesions de vitiligo.

Zheng *et al.* [366] ont evalue le role de l'IRM musculaire pour le suivi therapeutique de patients atteints de myopathie associee aux anti-SRP. Parmi les 12 patients [6 femmes et 6 hommes], l'age des premiers symptomes etait de $38,5 \pm 12,4$ ans. Les principaux symptomes etaient un deficit moteur proximal des membres avec des taux de CPK moderelement augmentes. Les biopsies musculaires revelelaient une myopathie necrosante chez tous les patients, avec une proliferation conjonctive evidente chez cinq patients et un seul foyer d'infiltration lymphocytaire endomysial pour un patient. L'IRM montrait une infiltration graisseuse (4/12) et un oedeme (10/12) dans les muscles des cuisses pour les 12 patients. Les ischio-jambiers et les adducteurs etaient les plus severement infiltres mais moins que le quadriceps ou le crural. Les muscles les plus severement touches etant le vaste lateral, le droit femoral, le biceps femoral et les adducteurs, avec une epargne relative du vaste intermediaire. L'intensite de l'oedeme n'etait pas correlee avec le taux de CPK ou les scores cliniques. Les quatre patients avec absence d'infiltration graisseuse etaient refractaires au traitement.

Zhang *et al.* [367] rapportaient les caracteristiques de 4 patients anti-SRP avec myopathie necrosante a mediation immune. Il y avait 2 hommes et 2 femmes (ages de 37 a 58 ans) avec une duree de la maladie allant de 1 mois a 60 mois. L'installation de la maladie etait parfois brutale pour 2 patients. Tous les patients avaient un deficit musculaire proximal dont 3 patients avec deficit moteur axial et recours a la ventilation non invasive. Un patient presentait une pneumopathie interstitielle. Un patient etait traite par corticosteroides et les trois autres etaient traites par combinaison de corticosteroides et d'immunosuppresseurs.

Aggarwal *et al.* [368] ont developpe une technique de mesure quantitative des anticorps seriques anti-SRP par methode ELISA a partir de serum de 26 patients avec anti-SRP. Les anticorps anti-SRP evoluaienent parallelement aux variations des enzymes musculaires et a l'evaluation de la force musculaire.

O'Grady *et al.* [369] rapportaient les caracteristiques d'un patient anti-SRP avec deficit moteur, myalgies et myopathie necrosante a mediation immune a la biopsie musculaire. Parallelement, une nephropathie lupique de classe III apparaissait au cours de l'evolution, compliquant la strategie therapeutique.

Itaya *et al.* [370] rapportaient les caracteristiques d'un homme de 65 ans avec rhabdomyolyse (CPK a 669 UI/L) depuis 12 ans, sans deficit moteur. L'electromyographie (EMG) etait normale et la biopsie musculaire du biceps brachial etait sans anomalie notable en microscopie comme en immunohistochimie. A 65 ans, est apparu un deficit moteur et des CPK

à 4846 UI/L. Une amyotrophie modérée des cuisses, la faiblesse musculaire proximale des membres supérieurs et inférieurs sans myalgie, des arthralgies et des lésions cutanées. L'EMG retrouvait alors un syndrome myogène. L'IRM retrouvait une anomalie du signal de la graisse. Le diagnostic de dystrophie musculaire des ceintures était évoqué, mais les résultats à l'IRM évoquaient plutôt un processus inflammatoire. La biopsie musculaire retrouvait une myopathie sans infiltrat inflammatoire. L'échec d'un traitement par corticoïdes seuls conduisait à l'adjonction d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses à forte dose permettant une amélioration de la faiblesse musculaire, parallèlement à la diminution du taux de CPK.

Suzuki *et al.* [371] rapportaient les caractéristiques cliniques et biologiques d'une série de 100 patients atteints de myopathie inflammatoire associée aux anticorps anti-SRP. Ainsi l'âge moyen des 61 femmes et 39 hommes était de 51 ans (extrêmes 4-82 ans) ; un début des symptômes ≥ 12 mois, avant le diagnostic pour 23 patients. Tous les patients présentaient un déficit moteur ; 63 patients avaient un déficit sévère, 70 patients avaient un déficit axial, 41 patients présentaient une dysphagie, et 66 patients avaient une amyotrophie. Les symptômes extra-musculaires étaient rares. Les taux de CPK étaient généralement supérieurs à 1000 UI/L. Le diagnostic histologique était en faveur d'une myopathie nécrosante pour 84 patients. Un infiltrat inflammatoire était observé pour 16 patients. Les anticorps anti-SRP54 étaient indétectables dans 18 échantillons de sérum avec auto-anticorps dirigé contre l'ARN 7S. Les anticorps anti-HMGCoA-Réductase étaient positifs chez 3 patients sans exposition aux statines. Tous les patients (à l'exception de 3 patients) étaient traités par corticothérapie et 62 patients (77%) sur 81 patients nécessitaient une ligne thérapeutique supplémentaire. Après 2 ans de traitement, 22 (27%) des 81 patients avaient un score de Rankin modifié entre 3 et 5. L'analyse multivariée révélait que les cas pédiatriques étaient associés à une évolution défavorable et à une plus grande sévérité des symptômes.

Fernandes das Neves *et al.* [372] rapportaient le cas d'un homme de 50 ans, présentant une dysphagie et une faiblesse musculaire proximale en rapport avec une myopathie nécrosante à médiation immunitaire associée aux anti-SRP. Après une réponse initiale à la corticothérapie, aux immunoglobulines intraveineuses et au méthotrexate, le patient a présenté une rechute. La détérioration clinique survenait moins de 2 mois après l'apparition de la maladie. Le caractère réfractaire de cette maladie se manifestait par une majoration de l'amyotrophie musculaire conduisant à une insuffisance respiratoire et une dysphagie sévère, quel que soit le traitement immunosuppresseur. Il était proposé une reprise des bolus de méthylprednisolone intraveineux associé au cyclophosphamide par voie intraveineuse, mais sans effet. Au bout de 3 semaines,

le rituximab permettait une amélioration spectaculaire et progressive. La maladie était maintenue en rémission, pour les 3 années suivantes.

Hanaoka *et al.* [373] rapportaient une série de 28 patients avec anti-SRP atteints de connectivites dont 32,1% sans myopathie inflammatoire. Les diagnostics cliniques et les caractéristiques de ces patients étaient variables. Chez les patients atteints de myopathie inflammatoire, le titre des anticorps anti-SRP54 était beaucoup plus élevé que chez les patients sans myopathie (1,15 vs 0,46 ; $p=0,036$). La prévalence des anticorps anti-SRP était de 0,5% dans une cohorte de patients japonais avec connectivite.

Apiwattanakul *et al.* [374] ont analysé les caractéristiques de 170 patients avec aspect d'immunofluorescence anti-SRP. Sur les 77 patients avec des informations disponibles, 54 avaient une myopathie. L'immunofluorescence ciblait le réticulum endoplasmique rugueux. Les spécificités antigéniques étaient de type anti-SRP54 (17 patients), anti-SRP72 (3 patients), ou les deux (32 patients), ou aucun des deux (2 patients). Des auto-anticorps neuronaux étaient identifiés dans 28% des cas, à faible titre. Les biopsies musculaires objectivaient un aspect de myopathie nécrosante dans 78% des cas avec une inflammation modérée. La réponse aux traitements était généralement lente et incomplète, et les rechutes fréquentes. Les néoplasies avec confirmation histologique (17%) étaient principalement de type mammaire ou hématologique.

Hanaoka *et al.* [375] rapportaient le cas d'un patient anti-SRP présentant une myopathie d'allure « polymyositique » compliquée de pneumopathie infiltrative et d'arthropathies subluxantes, proche d'un syndrome des anti-synthétases. Cela rappelait la présentation hétérogène et volontiers chevauchante des patients avec anticorps anti-SRP.

Picard *et al.* [376] rapportaient les données cliniques et biologiques de 60 patients adultes avec anticorps anti-SRP. Sur ces 60 patients, 60% présentait une myopathie inflammatoire idiopathique et parmi eux, un tiers présentait une myopathie nécrosante à médiation immune. La faiblesse et les myalgies étaient des symptômes majeurs au diagnostic. Seuls quelques patients présentaient des symptômes extra-musculaires sévères tels qu'une atteinte cardiaque sévère. Le taux moyen de CPK était élevé pour tous les patients. L'analyse par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2 retrouvait une fluorescence cytoplasmique mouchetée typique d'anti-SRP chez les patients avec myopathie inflammatoire (30/36) (83%) ($p < 0,0001$). Trente (91%) des 33 patients avec un immunoblot anti-SRP positif et fluorescence cytoplasmique présentaient une myopathie, alors que seuls 6 (22%) des 27 patients avec immunoblot positif et sans fluorescence cytoplasmique avaient une myopathie ($p < 0,00001$).

Cette série met en évidence la forte hétérogénéité clinique en présence d'un résultat d'anticorps anti-SRP positif. Cette étude suggérait de considérer à la fois l'aspect d'immunofluorescence et le résultat de l'immunodot pour confirmer le diagnostic de myosite associée aux anti-SRP.

Aggarwal *et al.* [377] rapportaient les caractéristiques de 25 patients avec anti-SRP et déterminaient l'évolution des titres d'auto-anticorps d'anti-SRP selon l'activité de la maladie après traitement par rituximab. Contrairement aux autres auto-anticorps de myosites, les taux d'anti-SRP ne se modifient pas au fil du temps, et sont significativement associés à des variations des taux de CPK.

Kabuto *et al.* [378] rapportaient un cas d'érythème annulaire avec syndrome de Sjögren en association à des anticorps anti-SRP. Le cas était traité avec succès par faibles doses de prednisolone. Chaque récurrence de l'érythème annulaire coïncidait avec une élévation du taux de CPK, suggérant une corrélation entre les manifestations dermatologique et la myopathie.

Pinal-Fernandez *et al.* [379] rapportaient les caractéristiques de 37 patients anti-SRP. Le jeune âge de début était associé à une faiblesse plus sévère lors de la première visite ($p=0,02$) et durant toutes les visites ultérieures ($p=0,002$). Seulement 50% des patients pouvaient récupérer une force musculaire complète après 4 ans de traitement. La plupart continuait à avoir un taux de CPK élevés. Le rituximab semblait être efficace chez 13 des 17 patients anti-SRP. Les patients anti-SRP avaient une force musculaire significativement plus faible que ceux avec des auto-anticorps anti-HMGCoA Réductase ($p=0,001$).

Watanabe *et al.* [380] rapportaient les caractéristiques de 460 patients avec myopathie inflammatoire dont 16% de myosites à inclusions. Les fréquences des anticorps anti-SRP et anti-HMGCoA-Réductase étaient de 18% et 12% respectivement, après exclusion des myosites à inclusions. Les patients présentaient une faiblesse musculaire sévère, une dysphagie, une insuffisance respiratoire et une amyotrophie plus fréquemment observées chez les patients avec des anticorps anti-SRP que chez ceux avec des anticorps anti-HMGCoA-Réductase. Si la plupart des patients nécessitait un traitement par corticoïdes, d'autres médicaments immunosuppresseurs supplémentaires étaient fréquemment nécessaires, en particulier chez les patients présentant des anticorps anti-SRP.

Almeida *et al.* [381] rapportaient le cas d'une fille de 8 ans avec anti-SRP qui présentait une faiblesse musculaire rapidement progressive et des signes cutanés compatibles avec le diagnostic de dermatomyosite juvénile.

Ikeda *et al.* [382] rapportaient les caractéristiques de 6 patients initialement diagnostiqués pour une dystrophie musculaire en raison de l'évolution clinique longue et de

l'absence d'inflammation musculaire à la biopsie. Cinq patients présentaient initialement une dystrophie facio-scapulo-humérale. Cependant, des caractéristiques singulières suggéraient un autre diagnostic, conduisant à la recherche d'anticorps anti-SRP : (1) l'absence d'antécédents familiaux, (2) l'absence d'atteinte du visage et l'absence d'asymétrie, (3) une dysphagie importante, et (4) des activités spontanées profuses en stimulo-détection électromyographique à l'aiguille. Tous les patients présentaient une amélioration franche après l'introduction d'une thérapie immunomodulatrice.

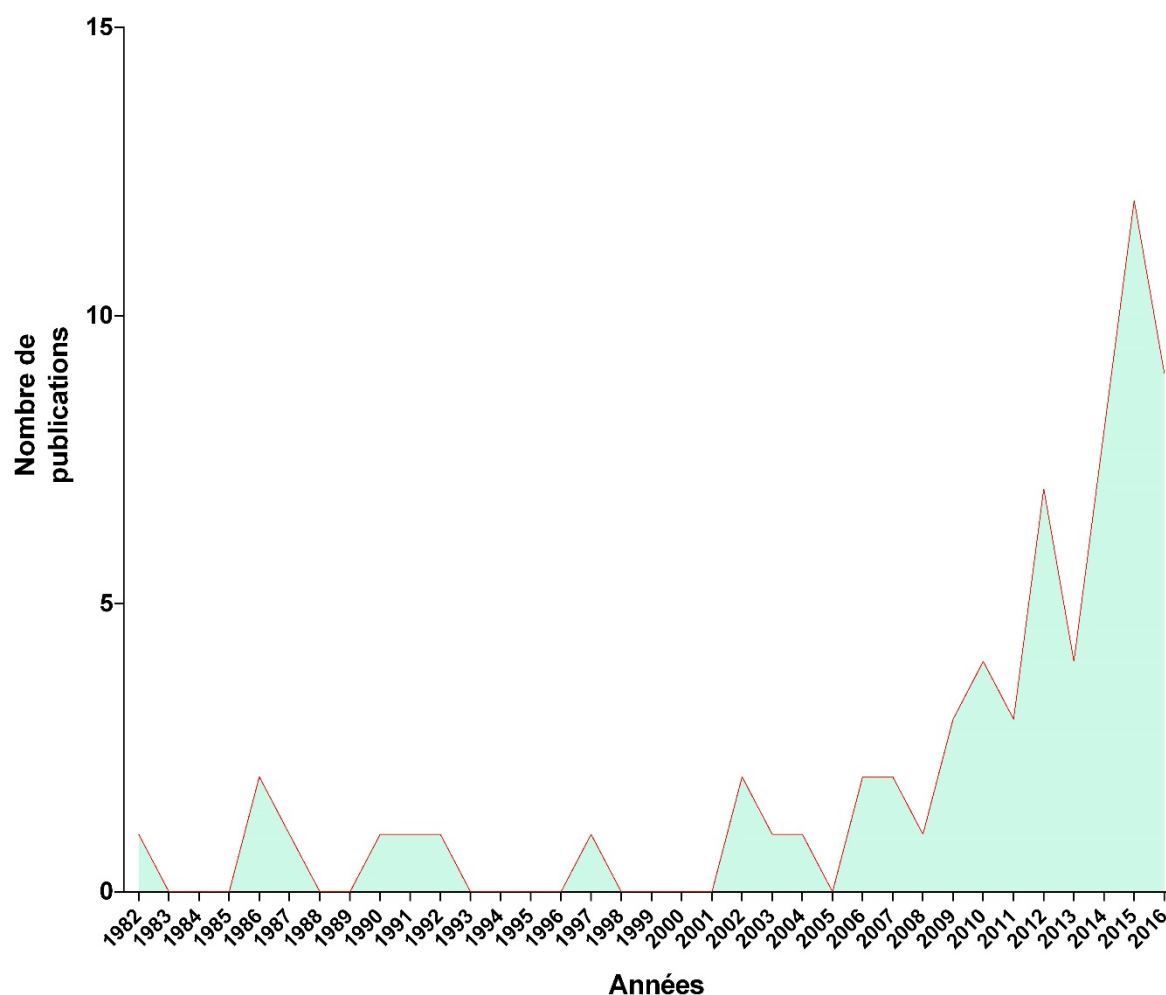


Figure 18 : Nombre de publications médicales décrivant les caractéristiques des patients avec positivité des anticorps anti-SRP

Auteurs	Années	Nombre de cas	Sexe-Ratio	Age	± ans (extrêmes)	Pays	Moyenne CPK (UI/L)
Nakao <i>et al.</i>	1982	2	1,00	-		Japon	-
Reeves <i>et al.</i>	1986	1	-	50		Etats-Unis	-
Mimori <i>et al.</i>	1986	1	-	-		Japon	-
Okada <i>et al.</i>	1987	2	-	-		Japon	-
Targoff <i>et al.</i>	1990	12	1,40	36	(19-59)	Etats-Unis	-
Love <i>et al.</i>	1991	7	6,00	37		Etats-Unis	-
Hirakata <i>et al.</i>	1992	3	-	-		Japon	-
Hausmanowa-Petrusewicz <i>et al.</i>	1997	1	-	-		Pologne	-
Hengstman <i>et al.</i>	2002	5	4,00	-		Néerlandais	-
Miller <i>et al.</i>	2002	7	2,50	48	(32-70)	Etats-Unis	12946 (3064-25000)
Van Der Meulen <i>et al.</i>	2003	3	-	-		Néerlandais	-
Kao <i>et al.</i>	2004	16	1,00	51	(25-78)	Etats-Unis	26,5 N
Arllet <i>et al.</i>	2006	2	1,00	22	(20-24)	France	7350
Hengstman <i>et al.</i>	2006	23	3,60	48		Europe	6872
Dimitri <i>et al.</i>	2007	3	0,50	34,7		France	6442
Sampson <i>et al.</i>	2007	1	-	63		Etats-Unis	13560
Rouster-Stevens <i>et al.</i>	2008	3	-	13,7	(11-16)	Etats-Unis	26004
Takada <i>et al.</i>	2009	23	1,88	51,6	± 14,9 (17-87)	Japon	5016 ± 2452
Whelan <i>et al.</i>	2009	2	-	-		Royaume-Uni	-
Henes <i>et al.</i>	2009	1	-	32		Allemagne	3601
Wantke <i>et al.</i>	2010	1	-	46		Autriche	3000
Valiyil <i>et al.</i>	2010	8	3,00	37,25	± 17,50	Etats-Unis	18987 ± 17276,9
Vincze <i>et al.</i>	2010	1	-	70		Hongrie	-
Kono <i>et al.</i>	2010	1	-	54		Japon	-
Hamaguchi <i>et al.</i>	2011	10	-	-		Japon	-
Nakajima <i>et al.</i>	2011	1	-	57		Japon	-
Benveniste <i>et al.</i>	2011	8	1,67	47,3	± 18,2	France	-
Hanisch <i>et al.</i>	2012	2	-	60,5	(56-65)	Allemagne	4500 (3000-6000)
Sugie <i>et al.</i>	2012	1	-	61		Japon	5685
Savey <i>et al.</i>	2012	1	-	62		France	2262
Luca <i>et al.</i>	2012	1	-	12		Canada	8826
Miwa <i>et al.</i>	2012	1	-	29		Japon	9159
Kawabata <i>et al.</i>	2012	1	-	15		Japon	20375
Thiébaud <i>et al.</i>	2013	1	-	63		France	2262
Kushimara <i>et al.</i>	2013	1	-	87		Japon	2708
Fernandez <i>et al.</i>	2013	5	4,00	37		France	-
Garcia-Rosell <i>et al.</i>	2013	1	-	44		Etats-Unis	17209
Bodoki <i>et al.</i>	2014	1	-	66		Hongrie	5298
Ohta <i>et al.</i>	2014	1	-	54		Japon	-
Maeshima <i>et al.</i>	2014	1	-	58		Japon	6871
Wang <i>et al.</i>	2014	16	3,00	46,6	± 13,2	Chine	400 - 9082
Momomura <i>et al.</i>	2014	1	-	15		Japon	20375
Curtin <i>et al.</i>	2014	1	-	-		Royaume-Uni	12939
Suzuki <i>et al.</i>	2014	41	1,93	51	± 15,9	Japon	6989 ± 5034
Basnayake <i>et al.</i>	2015	5	-	61	± 11,93 (49-81)	Australie	6322 ± 4587,18
Aggarwal <i>et al.</i>	2015	26	1,89	48,9	(42,8-55,4)	Etats-Unis	-
Malkan <i>et al.</i>	2015	1	-	37		Australie	21808
O'Grady <i>et al.</i>	2015	1	-	52		Irlande	20000
Itaya <i>et al.</i>	2015	1	-	53		Japon	4846
Zhang <i>et al.</i>	2015	4	1,00	-		Chine	-
Chen <i>et al.</i>	2015	15	-	-		Chine	-
Zheng <i>et al.</i>	2015	12	1,00	38,5	± 12,4 (10-57)	Chine	5200 +/- 3314
Suzuki <i>et al.</i>	2015	100	1,56	51,3	± 19,3 (4-82)	Japon	6161 (735-21,544 UI/L)
Fernandes das Neves <i>et al.</i>	2015	1	-	-		Portugal	-
Kassardjian <i>et al.</i>	2015	13	-	49		Etats-Unis	-
Hanaoka <i>et al.</i>	2015	28	1,38	58	±15	Japon	-
Apiwattanakul <i>et al.</i>	2016	54	1,35	50	(16-83)	Etats-Unis	8750
Picard <i>et al.</i>	2016	60	1,77	52,8	(30-73)	France	5890,9 (23-18779)
Hanaoka <i>et al.</i>	2016	1	-	-		Japon	-
Aggarwal <i>et al.</i>	2016	25	3,17	47	± 10,3	Etats-Unis	-
Kabuto <i>et al.</i>	2016	1	-	-		Japon	-
Pinal-Fernandez <i>et al.</i>	2016	37	3,63	38,4	± 13,8	Etats-Unis	3370 (1361-6020)
Watanabe <i>et al.</i>	2016	69	1,43	55,2	± 16,1	Japon	6589 +/- 4233
Almeida <i>et al.</i>	2016	1	-	-		Portugal	-
Ikeda <i>et al.</i>	2016	6	-	-		Japon	-
Total		686	1,73	49,5			6842

Tableau 8 : Liste exhaustive des publications rapportant les caractéristiques des patients avec anticorps anti-SRP.

IV.4. Les myopathies à médiation immune à anti-SRP

Depuis la découverte des premiers anticorps spécifiques de myosites (ASM) dont les anti-SRP sont les pionniers [121,314,383] et la mise en évidence du caractère nécrosant à la biopsie musculaire [168], plusieurs caractéristiques cliniques et paracliniques ont pu être identifiées. Pourtant, ces caractéristiques reposent sur des petites séries mais il semble que le caractère sévère et résistant au traitement soit une constante [51,113,119].

Comme nous l'avons vu plus haut (cf. **IV.3**), le nombre croissant de publications sur ce sujet démontre l'intérêt pour cette pathologie. La définition est à la fois histologique avec des lésions de nécrose-régénération associées à peu ou pas d'infiltrat inflammatoire, ou du moins une nette prédominance de cellules effectrices macrophages. Si pendant longtemps, ces myopathies ont été considérées comme une forme de polymyosite avec ASM [51,119–121,168,335], elles s'individualisent avec leurs caractéristiques propres. Bien qu'à ce jour les critères diagnostiques n'aient pas été largement adoptés, la biopsie musculaire reste l'élément le plus fiable quand certains auteurs [354] proposent désormais des classifications intégrant les données cliniques et immunosérologiques, d'une part, et les données histologiques d'autre part.

La prévalence de la myopathie auto-immune à anti-SRP a été estimée à 4-6% au sein des myopathies inflammatoires idiopathiques [51,119,120,335,337,383]. Pour autant, si l'association des anticorps anti-SRP avec les myopathies nécrosantes a été clairement établie, il semble qu'elles puissent répondre fréquemment à la définition des polymyosites, des dermatomyosites mais aussi à la définition d'autres connectivites sans atteinte musculaire associée [317]. Le caractère saisonnier des myopathies a parfois été rapporté dans certaines études [113,168,330,384] avec une possible prédominance automnale mais cela reste toujours débattu [371]. L'âge de début des symptômes semble se situer majoritairement dans la quatrième décennie. Des cas pédiatriques sont possibles quoique relativement rares mais avec une prévalence élevée de dermatomyosites [338,352,360,371]. Une prédominance féminine semble exister avec un sexe-ratio femmes/hommes entre 2 et 3 [51,113,339,371,376,379]. Les néoplasies ne semblent pas être plus fréquentes que dans la population générale [113]. Une prédominance de patients noirs suggère de possibles déterminants génétiques [119,384].

Si les premiers auteurs rapportaient un profil de myopathie aiguë, sévère, cortico-résistante et de pronostic sombre, d'autres études notaient que la rapidité d'installation des symptômes pouvait être plus lente, subaiguë voire d'évolution lentement progressivement avec chronicisation mimant une dystrophie musculaire ou une myopathie héréditaire de révélation tardive [166,170,172,385].

Le déficit moteur est symétrique, proximal et sévère, prédominant aux membres inférieurs et le plus souvent associé à une amyotrophie fréquente [51,113,371]. Les myalgies sont fréquentes touchant plus des deux tiers des patients [51,113]. La sévérité de l'atteinte musculaire axiale peut aboutir à un décollement scapulaire à un stade chronique égarant parfois le diagnostic vers une dystrophie musculaire des ceintures [371]. Une dysphagie traduisant la sévérité de l'atteinte musculaire est présente avec une fréquence variable selon les séries [113,168,371].

Les atteintes cardiaques sont rapportées comme particulièrement fréquentes en comparaison aux autres myopathies inflammatoires [51,113,119,121] mais leur gravité est certainement plus variable qu'on ne le pensait initialement. En effet, des anomalies de l'électrocardiogramme sont fréquemment rapportées et la prévalence fréquente d'une maladie coronarienne préexistante peut rendre compte de ces anomalies [113]. Des cardiomyopathies sévères sans coronaropathie sous-jacente ont également été rapportées [51,169].

L'atteinte respiratoire peut traduire une atteinte sévère des muscles respiratoires mais peut également être en lien avec une atteinte parenchymateuse pulmonaire. Une dyspnée est fréquente touchant environ la moitié des patients [113] en rapport avec un syndrome restrictif. L'atteinte parenchymateuse interstitielle est observée pour 25% des cas [113,161] mais elle est rarement sévère [169].

Les symptômes cutanés sont de nature variable et non spécifiques mais sont observés dans environ 10 % des cas [113,120,172,371,386]. Ainsi, des anticorps anti-SRP sont détectés dans 2 % des cas de dermatomyosite [35].

Les atteints articulaires sont en rapport avec une polyarthrite rhumatoïde ou un syndrome de chevauchement [339]. Okada *et al.* [315] rapportaient le cas d'un patient avec anti-SRP et polyarthrite rhumatoïde. Kao *et al.* [51] rapportaient deux patients avec sclérodémie systémique et un patient avec syndrome des anti-synthétases expliquant les atteintes articulaires. Si certains patients ne présentent pas de myosite. Ils présentent alors comme manifestations cliniques prédominantes des arthrites, particulièrement dans les séries japonaises [315,339].

Pour compléter la description clinique, il faut aussi noter un phénomène de Raynaud (25%), un syndrome sec (30%), ou des arthralgies (25%) [51,113]. Ces manifestations ne sont donc pas plus fréquentes qu'au cours des autres myosites.

Une rhabdomyolyse très importante est habituellement retrouvée dans les myopathies à anti-SRP, généralement plus importante qu'aux cours des autres myosites mais il est rare

d'observer des complications rénales [51,113,168,319]. Cette rhabdomyolyse constitue parfois le seul élément associé aux anticorps anti-SRP [172].

Une augmentation des ASAT est habituellement plus spécifique de myopathies que l'augmentation préférentielle des ALAT, qui suggère une hépatopathie. Le rapport ASAT/ALAT est fréquemment inférieur à 1 dans les myopathies à anti-SRP [339]. Ainsi, cela suggère des mécanismes d'atteintes musculaires différents des autres myopathies inflammatoires. Une analyse plus précise du type de fibre musculaire lésé serait nécessaire pour préciser la pathogénie de la myopathie à anti-SRP.

Une association à d'autres Anticorps Spécifiques de Myosites (ASM), comme les anticorps anti-synthétases [51,345,349,354,364] est possible même si l'exclusivité de leur présence doit être la règle. De même, les anti-SRP peuvent également s'associer à des Anticorps Associés aux Myosites (AAM) et en particulier les anticorps anti-Ro/SSA [339,371,376].

La biopsie musculaire est donc le plus souvent en faveur d'une myopathie nécrosante dont l'anomalie principale consiste en des lésions de nécrose/régénération sans infiltrat inflammatoire ou majoritairement constitué de macrophages. Il peut exister une variation importante du diamètre des fibres avec l'existence de fibres hypertrophiques, ce qui n'est pas retrouvé dans d'autres myopathies inflammatoires [51,168]. L'expression de l'HLA de classe I est souvent absente [113] ou éparse, faiblement positive dans quelques fibres nécrotiques [51,168,172]. Un dépôt du complexe d'attaque membranaire C5b9 dans les capillaires endomysiaux, une réduction de la densité capillaire et un élargissement de la lumière des capillaires peuvent être observés, pouvant faire évoquer des anomalies vasculaires [168,172] alors qu'il n'existe pas d'atrophie péri-fasciculaire. Un dépôt de C5b9 peut également être observé au niveau de la membrane cytoplasmique des fibres non nécrotiques [113,172]. Ces dépôts retrouvés le long du sarcolemme des fibres non nécrotiques, peuvent également être retrouvés dans d'autres maladies comme dans la dermatomyosite, le lupus ou encore dans les dystrophies musculaires [387,388]. Il peut également exister une prolifération conjonctive endomysiale avec fibrose interstitielle [51,172]. Une fibrose musculaire semble plus fréquente lorsque la biopsie est effectuée à un stade avancé de la maladie. Toutefois, l'augmentation du tissu conjonctif peut être marquée en dépit d'une courte durée (quelques mois) de la maladie. Une prédominance des fibres de type 1 en association aux anti-SRP est souvent relevée [339]. Ces caractéristiques sont retrouvées dans les myopathies non inflammatoires, dont les dystrophies musculaire congénitales, myopathies myotubulaires, myopathies à némaline, les carences en maltase acide, la dystrophie myotonique infantile, l'hypoplasie cérébelleuse, et la maladie de Krabbe [389,390].

La myopathie à médiation immune à anti-SRP est souvent résistante à la corticothérapie, nécessitant le recours à plusieurs lignes thérapeutiques [51]. Les immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, cyclophosphamide, anti-TNF α) ou les immunoglobulines intraveineuses [51,113,371]. Un traitement par rituximab pourrait être potentiellement efficace [317,319,320]. La réponse au traitement et l'évolution des formes aiguës ou subaiguës semble meilleure que les formes chroniques [371]. Les rechutes sont fréquentes à la décroissance de la corticothérapie. Sept des 11 patients rapportés par Targoff *et al.* [121] nécessitaient un traitement immunosuppresseur et pour quatre d'entre eux, la réponse aux traitements était nulle. Six des 7 patients rapportés par Miller *et al.* [168] étaient totalement ou partiellement résistants à la corticothérapie. Dix des 16 patients rapportés par Kao *et al.* [51] nécessitaient au moins trois lignes thérapeutiques et la nécessité de traitements immunosuppresseurs combinés (parmi le méthotrexate, l'azathioprine, la ciclosporine, le cyclophosphamide, et l'infliximab) ou des immunoglobulines intraveineuses. Malgré ces traitements agressifs, seul un tiers des patients présentait une amélioration notable et prolongée. Les IgIV sont souvent efficaces et bien tolérées et même après une longue évolution, le maintien du traitement s'avère payant [172].

Kao *et al.* [51] avaient montré que la survie à 5 ans des patients anti-SRP (86%) n'était pas significativement différente des patients avec d'autres types de myopathies inflammatoires (83%) ou avec anti-synthétases (75%). Cela suggère que le pronostic des patients anti-SRP ne soit pas si péjoratif bien qu'ils soient souvent résistants à la corticothérapie.

Les caractéristiques histologiques distinctives et la nécrose myocytaire sans infiltrats inflammatoires pourraient expliquer la résistance à la corticothérapie des patients anti-SRP. Pour autant, cela était différent des observations de Miller *et al.* [168] qui retrouvaient une prédominance des fibres de type 2C mais avec d'autres études sans réelle prédominance [113].

Des signes cliniques ou biologiques de connectivite associée sont fréquents. Ainsi, les anticorps anti-SRP sont retrouvés dans d'autres pathologies comme la sclérodémie systémique, le lupus systémique ou la polyarthrite rhumatoïde [51,321].

D'autres études, notamment japonaises, ont rapporté des formes de myosites moins sévères, avec des anti-SRP dirigés exclusivement contre l'ARN 7S, et avec pneumopathie interstitielle associée. Il n'y avait pas d'atteinte cutanée ou articulaire les distinguant du syndrome des anti-ARNt-synthétases. Enfin, seuls quelques cas d'association de cancers associés aux anti-SRP ont été rapportés [131,165].

Deuxième partie : Résultats de l'étude ENDeMyoS **« Enquête Nationale Descriptive sur les myopathies nécrosantes auto-immunes à anti-SRP »**

I. Matériels et méthodes

I.1. Structuration et faisabilité du projet

La faisabilité du présent projet repose sur l'expertise de nombreux partenaires composés de centres clinique et de biologie spécialisée en immunologie.

Centres Hospitaliers partenaires :

Assistance publique - Hôpitaux de Paris* et **,
Assistance publique - Hôpitaux de Marseille* et **,
Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHU) de Lille* et **,
Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHU) de Nancy* et **,
Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHU) de Tours*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens-Picardie*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Angers*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Besançon*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Dijon*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de La Réunion* et **,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Limoges*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Martinique* et **,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Montpellier*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nantes* et **,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nice*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Reims*,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rennes,
Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Toulouse*,
Hospices Civils de Lyon* et **,
Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) de Metz,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)* et **,

Centre Hospitalier Régional d'Orléans,
Centre Hospitalier de Cahors,
Centre Hospitalier de Dax,
Centre Hospitalier de Dreux,
Centre Hospitalier de Pau,
Clinique l'Espérance – Guadeloupe,
Hôpitaux Privés de Metz (HPM)*,
Hôpital Saint Joseph de Marseille
Centre Hospitalier Intercommunal, Gap et Sisteron,

***Centres de Référence nationaux et de Compétences régionaux des maladies auto-immunes systémiques rares FAI²R.**

****Centre de Référence des maladies neuromusculaires.**

Leur rôle est défini comme suit :

- Identification et mise à disposition des dossiers de patients avec anti-SRP
- Analyse des données cliniques
- Recueil des données immunologiques ou d'examen complémentaires.

I.2. Objectifs du projet

I.2.A. Objectif principal

L'objectif principal est l'analyse des caractéristiques cliniques et paracliniques associées à la présence des anticorps anti-SRP par la constitution d'une cohorte rétrospective afin de décrire les caractéristiques au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie, ainsi que la réponse au traitement des patients avec anticorps anti-SRP.

I.2.B. Objectifs secondaires

- Identifier les facteurs de risques d'une évolution péjorative ou d'une résistance aux traitements.
- Décrire les stratégies thérapeutiques optimales intégrant l'utilisation des biothérapies.
- Décrire les caractéristiques des patients présentant un anticorps anti-SRP sans atteinte musculaire.

I.3. Perspectives fondamentales du projet

Les résultats de ce travail multicentrique serviront de base pour développer des travaux collaboratifs translationnels. En effet, les anticorps anti-SRP ont un rôle pathogénique mal élucidé alors que les mécanismes moléculaires du complexe SRP ont déjà fait l'objet d'un grand intérêt et ont conduit à la publication de très nombreux travaux scientifiques. En dehors de l'implication musculaire des anticorps anti-SRP, d'autres organes peuvent être atteints. Le rôle des anti-SRP devrait être étudié dans les tissus correspondants.

La mise en évidence de la plus grande fréquence et/ou de la plus grande gravité d'une atteinte d'organe pour laquelle une histologie est facilement disponible (muscle, glande salivaire, peau) pourrait conduire à la caractérisation de cette atteinte par une approche histologique approfondie, transcriptomique, protéomique ou métabolomique. Des approches par culture cellulaires pourront aussi être utilisées en fonction des résultats. Le séquençage d'exome à haut-débit des patients anti-SRP permettra de déterminer si des facteurs génétiques sont impliqués dans l'auto-immunisation contre ces antigènes.

I.4. Critères d'évaluation du projet

I.4.A. Critère de jugement principal

- Prévalence et gravité des atteintes associées aux anticorps anti-SRP.

I.4.B. Critères d'évaluation secondaires

- Prévalence et gravité des atteintes d'organes associées aux anticorps anti-SRP selon des caractéristiques spécifiques aisément identifiables.
- Identifier les facteurs associés à une évolution favorable selon les thérapeutiques employées.

I.5. Schéma expérimental

I.5.A. Type d'étude

Etude épidémiologique observationnelle de type :

- Rétrospective,
- Comparative,
- Multicentrique.

Nous avons prévu de réaliser notre étude sur un minimum de 100 patients.

I.5.B. Durée du projet

- Durée prévue du recueil : 12 mois [15/01/2015 - 15/01/2016]
- Analyse des données : 6 mois [15/01/2016 - 15/07/2016]
- Durée totale de l'essai : 18 mois [15/01/2015- 15/07/2016]

I.6. Bénéfices et risques attendus

I.6.A. Bénéfices attendus pour les patients se prêtant à la recherche

Cette étude n'apporte aucun bénéfice direct au malade qui y participe. Il n'est pas réalisé d'intervention thérapeutique ni réalisation de prélèvements biologiques supplémentaires. Compte tenu du nombre limité de données actuellement, et l'absence de réponse de certains patients aux traitements recommandés, les résultats de cette étude pourraient contribuer à identifier des situations thérapeutiques privilégiées et de nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients avec anti-SRP.

I.6.B. Risques prévisibles pour les patients se prêtant à la recherche

Il n'y a aucun risque spécifique encouru et prévisible liée à ce type de recherche. Les seuls risques identifiables sont le risque d'utilisation frauduleuse des données de recherche. Des mesures spécifiques sont mises en œuvre pour lutter contre ce risque.

Les procédures de traitement de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé imposent le respect légal des articles 53 à 61 de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004.

Le traitement informatique de données indirectement nominatives, c'est-à-dire d'informations susceptibles de permettre l'identification de personnes physiques, soit par référence à des listes nominatives ou à d'autres fichiers (ex.: initiales du nom et du prénom ou n° d'ordre renvoyant à une liste nominative de référence...), soit encore par recoupement d'informations, surtout si l'échantillon de population concerné est restreint (ex. : date et lieu de naissance, commune de résidence, pathologie rare ...) respectent les dispositions de la loi "informatique et libertés" dès la phase de collecte des informations selon les procédures prévues par le texte précité.

Il appartient à chaque participant à l'étude de faire le nécessaire pour anonymiser le recueil de données. Le principe de non-opposition s'applique dans ce projet.

Les vecteurs utilisés pour transmettre les informations médicales dans le respect du secret médical sont la transmission des informations par messagerie électronique à partir de

comptes institutionnels sécurisés (adresses professionnelles hospitalières, universitaires ou d'organismes de recherche...).

Le caractère identifiant des données doit être supprimé de manière à interdire de manière irréversible l'identification directe ou indirecte des individus auxquels elles se rapportent conformément aux obligations éthiques, déontologiques, réglementaires et législatives applicables

La procédure d'anonymisation s'effectue de la manière suivante :

- Les deux premières lettres du centre hospitalier (Ex : Hôpital Bégin → BE)
- L'ordre d'inclusion des patients (Ex : Premier patient -> 01)

Dans notre exemple cela donnerait : **BE-01**.

I.7. Population étudiée

Nous prévoyons de réaliser notre étude sur un minimum de 100 patients présentant une positivité des anticorps anti-SRP selon les caractéristiques identifiables.

Les données cliniques et immunologiques sont recueillies grâce à un *eCRF* standardisé comportant les données suivantes : les comorbidités des patients, les données immunologiques et morphologiques, le parcours médical du patient, les caractéristiques et les signes de gravité, les traitements employés, les rechutes éventuelles et l'évolution globale.

L'identification des anticorps anti-SRP sont identifiés par Dot-Myosite.

I.8. Critères d'éligibilité

I.8.A. Critères d'inclusion des patients

- Age \geq 18 ans ;
- Présence d'anticorps anti-SRP défini selon les caractéristiques suivantes :
 - o Au moins 2 tests consécutifs positifs pour un auto-anticorps anti-SRP.
 - o Associations d'atteintes cliniques compatibles (pneumopathie infiltrative et/ou atteinte musculaire et/ou rhumatologique ou d'autres atteintes décrites en rapport avec une pathologie dysimmunitaire).

I.8.B. Critères de non inclusion

- Age < 18 ans
- Absence d'au moins 2 tests positifs pour les anti-SRP.

- Absence d'évaluation clinique et fonctionnelle des patients avec suspicion de myopathie.
- Toute situation médicale qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec la menée de l'étude.
- Personne ayant été incluse dans une autre étude qui pourrait interférer sur les résultats de l'étude.

I.8.C. Critères d'exclusion

Les principaux critères d'exclusion sont :

- Positivité incertaine des anticorps anti-SRP

Les sujets se prêtant à cette étude ne peuvent pas participer simultanément à d'autres recherches biomédicales qui pourraient influencer les résultats de cette étude.

L'absence de risque associé à cette étude rend inutile l'existence d'une période d'exclusion à l'issue de la participation des sujets à la recherche.

I.9. Règles d'arrêt de l'étude

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- Incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu.
- Violations majeures au protocole.
- Données incomplètes ou erronées.

I.10. Déroulement pratique de l'étude

I.10.A. Modalités de recrutement

Le recrutement est assuré par les services cliniques partenaires après réponse à appel à observations.

Le recrutement de ces patients se fait sans intervention thérapeutique ni réalisation de prélèvements biologiques et sans bénéfice direct pour les patients. Les services cliniques partenaires se chargent de l'identification des cas de patients avec anticorps anti-SRP au sein de leurs unités cliniques.

Comme appui logistique à l'identification des cas, les investigateurs peuvent s'appuyer sur les services biologiques d'immunologie spécialisés en auto-immunité et les services d'anatomie et cytologie pathologique.

Après identification des cas, le dossier médical constitué de l'ensemble des documents (physiques ou informatisés) retraçant l'ensemble de l'histoire médicale du patient : lettres, notes, compte rendu, les résultats des examens complémentaires (biologie, imagerie, imagerie) est exploité pour le recueil standardisé des données d'intérêt.

Un *e-CRF (electronic Case Report Form)*, formulaire de recueil des données est spécifiquement utilisé pour ce projet. L'e-CRF sera l'outil utilisé par les investigateurs coordonnateurs ou les partenaires pour recueillir les données au sein de chaque site participant. Toutes les données sur chaque patient inclus à cette étude seront recueillies dans le CRF. Les investigateurs coordonnateurs sont responsables de la conception du CRF qui représente avec précision les données cliniques et paracliniques d'intérêt pour cette étude. Les investigateurs sont responsables de la gestion de sa production, le suivi de la collecte de données et de vérifier le contenu des données recueillies.

Avant le recueil des données des cas, ces données sont anonymisées (non traçable pour le patient) en supprimant le nom du patient, numéro de dossier médical, et tout élément potentiellement identifiant. L'objectif logistique est d'obtenir des données précises et exhaustives. Toutefois, en raison des données potentiellement manquantes, les données saisies dans les CRF peuvent être complétées par la transmission aux investigateurs coordonnateurs des éléments du dossier médical du patient par une requête auprès des centres hospitaliers partenaires participants.

I.10.B. Actes pratiqués

Ce projet ne donne lieu à aucun acte spécifique auprès des patients avec anticorps anti-SRP dans le cadre du protocole de cette étude.

I.10.C. Randomisation et mise en aveugle

Cette étude observationnelle ne donne lieu à aucune randomisation.

I.10.D. Création d'un comité de surveillance indépendant

La nature observationnelle de cette étude ne justifie pas la création d'un comité de surveillance indépendant.

I.11. Médicaments/traitements associés

Aucun médicament spécifique n'est utilisé pour les besoins de cette recherche. Tous les médicaments nécessaires dans le cadre du traitement des manifestations associées aux anti-

SRP, de ses complications ou associations morbides sont autorisés dans le respect des recommandations de sociétés savantes et des données actuelles de la science.

I.12. Plan d'analyses statistiques

La première partie de notre travail était l'objet d'une étude descriptive : distribution et fréquence des événements de santé. La deuxième partie du travail consistait en une étude étiologique : fréquence et facteurs (de risque, protecteurs) liés à la pathologie étudiée.

I.12.A. Description des méthodes statistiques utilisées pour les données

Chaque unité statistique élémentaire correspondait à un patient identifiable par son numéro d'anonymisation.

Dans le domaine des statistiques appliquées à l'épidémiologie utilisées dans le présent travail, les caractéristiques communes à tous les individus de la population d'étude étaient exprimées selon différentes variables descriptives. Les variables quantitatives continues (telles que le poids, la taille) étaient rapportées par la mesure des paramètres avec la même unité de valeur et prenaient toutes les valeurs possibles dans la gamme étudiée. Ces variables pouvaient être discrétisées selon le niveau de précision de la mesure. Les variables quantitatives discrètes (telles que la parité, le nombre de grossesses) n'étaient rapportées, par définition, qu'avec des valeurs entières discontinues. Les variables qualitatives prenant une valeur catégorielle définissant leur état étaient dénombrées différenciellement pour chaque classe. Les variables qualitatives ordinales étaient exprimées en classes selon une échelle de valeurs déterminées selon un gradient défini a priori. Cela permettait un classement catégoriel logique ordonné au sein d'une gamme. Ces variables correspondaient par exemple aux caractéristiques de la marche ou la sévérité de la maladie. Les variables qualitatives nominales pour lesquelles les modalités ne pouvaient être hiérarchisées étaient regroupées selon les caractéristiques catégorielles discriminantes pour chaque classe telles que le service de spécialité médicale ou la ville d'origine. Les variables qualitatives binaires ou dichotomiques se différenciaient des variables nominales à deux classes comme le sexe ou la présence (ou non) d'une caractéristique. Les modalités des variables binaires pouvaient prendre une valeur quantitative dichotomique selon le principe de transformation en variable de Bernoulli. Cette transformation permettait d'aboutir à un raisonnement d'inférence statistique selon la loi binomiale (unilatérale) ou un test χ^2 de conformité (bilatérale) pour le calcul d'une probabilité de survenue d'une fréquence observée par rapport à une fréquence attendue. Les variables temporelles, comme les dates, considérées

comme des variables qualitatives ordinales, permettaient après soustraction de définir des variables de nature quantitative correspondantes à des durées exprimées en unité de temps.

La distribution des variables qualitatives était exprimée en donnant les proportions en pourcentage de chaque classe par rapport aux effectifs totaux. Ces effectifs totaux étaient donnés entre parenthèses (pour n valeurs) après chaque proportion. Au sein de cette proportion, l'effectif au numérateur représentait la portion numérique de sujets affectés par la variable étudiée. Les variables qualitatives étaient toujours mutuellement exclusives (sauf indications contraires). La distribution des variables quantitatives discrètes lorsqu'elles comportaient peu de valeur était rapportée à la situation d'une variable qualitative ordinale selon le gradient défini par l'échelle de valeurs.

La distribution des variables quantitatives continues pouvait être réduite à des séries catégorielles discontinues d'amplitude variable par la sélection de bornes arbitraires encadrant les valeurs selon le principe de discrétisation des variables continues. Cela permettait de définir les fréquences relatives de chaque classe ou les fréquences cumulées selon l'accroissement relatif des effectifs, selon un ordre croissant ou décroissant.

Les données manquantes, fréquentes dans le domaine de l'épidémiologie descriptive, étaient liées à l'imperfection des études rétrospectives par oubli, erreur ou défaillance relatives tant à la source des données (absence de l'information, refus de réponse, perte de documents...) qu'au recueil des données (mauvaise compréhension, illisibilité, erreur de transcription, erreur de codage, erreur de saisie informatique...). Nous faisons l'hypothèse que les données manquantes étaient uniformément réparties dans les classes de variables étudiées. Pour autant, nous indiquions systématiquement la valeur des effectifs manquants en précisant la proportion et l'effectif de données disponibles.

Les variables qualitatives nominales catégorielles étaient représentées graphiquement sous forme de diagramme en cercle, diagramme en barres horizontales ou verticales lorsque le nombre de classes était élevé (>8), chaque barre représentant une classe de la variable nominale avec un axe représentant les fréquences et un ordonnancement selon l'ordre de valeur pour les variables ordinales. L'histogramme à barres disjointes était réservé aux variables quantitatives discrètes. Nous utilisons les principes de la loi normale centrée réduite ou de la loi t de Student pour les estimations des paramètres de distribution et des calculs statistiques de comparaison de moyennes.

Nous privilégions les barres contiguës pour les variables quantitatives continues discrétisés. Le polygone de fréquence était également utilisé pour les variables quantitatives continues pour présenter la distribution de plusieurs séries.

Les paramètres descriptifs de distribution usuels étaient utilisés. Les paramètres de position à tendance centrale telle que la moyenne, la médiane ou le mode ainsi que les quantiles pouvaient être employés. La moyenne était utilisée lorsque la distribution des valeurs était centrée, relativement symétrique et avec peu de valeurs extrêmes. Dans le contraire, la médiane était privilégiée. Ces paramètres étaient associés aux paramètres de distribution telle que l'étendue entre deux extrêmes, l'intervalle interquartiles, la variance, l'écart-type et l'erreur standard à la moyenne selon les conditions d'application (nombre de sujet) et en faisant l'hypothèse d'une distribution suivant la loi normale.

Dans le but d'évaluer les différences entre les sous-groupes, pour les variables qualitatives binaires de 2 séries indépendantes, nous comparions les proportions par le test exact de Fisher. Pour les variables qualitatives binaires de 2 séries appariés, nous comparions les proportions par le test de Chi² de Mc Nemar. Pour les variables quantitatives continues de séries indépendantes, nous comparions 2 moyennes avec les tests paramétriques : test t de Student selon les effectifs.

Le logiciel d'analyse statistique était le logiciel tableur de la suite bureautique Microsoft® Office, Excel 2013. Les comparaisons de moyennes entre les deux groupes étaient testées à l'aide d'un tableau de contingence.

Dans l'analyse des facteurs, nous donnions le sens de l'association (facteur de risque ou facteur protecteur), la force de l'association et sa significativité statistique à l'aide de tests et de leurs intervalles de confiance en utilisant des rapports de prévalence. Nous n'avions pas de groupe de référence pour l'analyse comparative, nous comparions nos données en sous-groupes.

Dans le cadre d'analyses bivariées, nous prenions en considération la possibilité d'un tiers facteur après mise en évidence d'une association pour contrôler les biais de confusion et les interactions en stratifiant l'analyse selon des facteurs de confusion éventuels par le calcul des odds-ratio selon Mantel-Haenszel avec une différence minimale de 15% et calcul du test de Woolf.

I.12.B. Niveau de significativité statistique

Les intervalles de crédibilités seront des intervalles à 95% (risque alpha fixé à 5%).

I.12.C. Critères statistiques d'arrêt de l'étude

Il n'y aura pas d'analyse intermédiaire et donc il n'y a pas de critère statistique d'arrêt de l'étude.

I.12.D. Gestion des modifications apportées au plan statistique initial

Non applicable.

I.12.E. Choix des personnes à inclure dans l'analyse

Tous les patients ayant au moins une donnée non-manquante seront inclus dans l'analyse.

I.13. Droit d'accès aux données et documents sources

L'investigateur autorise l'accès direct aux données et documents source conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, aux personnes chargées du contrôle de qualité de la recherche dûment mandatées à cet effet par le promoteur et à toutes personnes appelées à collaborer à l'étude. Ces personnes prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes. Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et de l'Autorité Compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de l'étude.

I.14. Contrôle et assurance de la qualité

I.14.A. Recueil des données

Les données relatives à l'essai sont reportées par l'investigateur depuis le document source (dossier médical, feuille de résultats de laboratoire...) vers l'*e-CRF* complété pour chaque sujet inclus dans l'étude.

I.14.B. Suivi de la recherche

L'investigateur promoteur pourra auditer chaque dossier consulté pour cette étude de la mise en place de l'essai, jusqu'à une ou plusieurs fois en cours d'essai selon le rythme des inclusions et jusqu'à la fin d'essai.

Ces audits ont pour objet :

- de contrôler le respect du protocole,
- d'assurer le contrôle de qualité : confronter les données du cahier d'observation avec les documents sources du sujet.

I.14.C. Gestion et traitement des données

Les données cliniques et biologiques des sujets inclus seront consignées dans un *e-CRF* d'observation et saisies par l'investigateur pour toute la durée de l'étude sous forme anonyme. Les analyses statistiques seront corrigées par le nombre de comparaisons effectuées à l'aide de méthodes appropriées.

I.15. Considérations éthiques

La recherche sera menée en conformité avec les principes de la Déclaration d'Helsinki et les Bonnes Pratiques Cliniques.

Cette étude n'apporte aucun bénéfice direct au malade qui y participe. Il ne sera pas réalisé d'intervention thérapeutique ni réalisation de prélèvements biologiques. Les seuls risques identifiables sont le risque d'utilisation frauduleuse des données de recherche. Des mesures spécifiques seront mises en œuvre pour lutter contre ce risque.

Les procédures de traitement de données à caractère personnel ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé imposent le respect légal des articles 53 à 61 de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 dès la phase de collecte des informations selon les procédures prévues par le texte précité.

Le caractère identifiant des données doit être supprimé de manière à interdire de manière irréversible l'identification directe ou indirecte des individus auxquels elles se rapportent conformément aux obligations éthiques, déontologiques, réglementaires et législatives applicables.

Le principe de non-opposition s'applique dans ce projet.

I.15.A. Comité de Protection des Personnes et Autorité Compétente

Conformément à la réglementation en vigueur, le promoteur n'aura pas à procéder à la demande d'avis contraignant auprès du Comité de protection des personnes (CPP) et à une demande d'autorisation auprès de l'Autorité compétente (AC) en raison du caractère non interventionnel du projet.

I.15.B. Confidentialité et protection des données

Le traitement des données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre de la recherche sera réalisé dans les conditions définies par la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative

à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi n°2004-801 du 6 août 2004 et des textes réglementaires pris pour son application.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéas 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés.

Conformément à l'article R.5120 du Code de la Santé Publique, les investigateurs et toutes les personnes appelées à collaborer à l'étude sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des traitements utilisés, l'étude, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus. L'investigateur doit s'assurer que l'anonymat des patients sera respecté. Sur l'ensemble des documents relatifs à l'étude, les références des patients n'apparaîtront que sous forme d'un code d'identification, et non pas sous leur nom, leur prénom, leur adresse, ni leur numéro de dossier hospitalier. Les données seront informatisées et traitées de façon anonyme et confidentielle sur un système sécurisé. L'investigateur conserve une liste confidentielle d'identification des patients.

I.16. Publications

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété de l'investigateur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur et du promoteur.

Ce travail fera l'objet d'une publication et tous les médecins collaborant à la publication seront proposés comme co-auteurs. Le premier auteur est l'investigateur coordonnateur principal du travail. Le dernier auteur est l'investigateur référent et coordonnateur scientifique. Les auteurs suivants seront les investigateurs associés. Tout rapport, communication orale ou écrite occasionnés par cette étude devra être transmis au promoteur.

I.17. Archivage

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, les e-CRF ainsi que les documents réglementaires de l'étude sont à archiver par les investigateurs principaux de chaque centre pendant une durée de 15 ans, dans un local prévu à cet effet, doté d'une armoire fermant à clef.

Quant à la base de données, elle sera archivée conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques par l'investigateur coordonnateur.

I.18. Déclarations d'intérêt

Les investigateurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt en rapport avec ce projet.

II. Résultats

II.1. Analyse épidémiologique descriptive

II.1.A. Nombre de dossiers médicaux analysés

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons analysé 147 dossiers de patients ayant une recherche d'anticorps anti-SRP positive et présentant des atteintes cliniques ou biologiques du spectre clinique des myopathies inflammatoires dysimmunitaires (atteintes musculaires, pulmonaires, rhumatologiques et/ou cutanées ou toutes autres atteintes décrites en rapport avec les myopathies inflammatoires).

II.1.B. Caractéristiques sociodémographiques et anthropométriques des patients

II.1.B.a *Provenance et spécialités médicales des patients*

Pour les 147 patients, 81,6% était pris en charge en médecine interne, 8,8% en rhumatologie, 6,1% en neurologie, 2,0% en pneumologie, 0,7% en dermatologie, 0,7% en néphrologie (cf. **Figure 19**, page 103).

Les régions d'origine des patients étaient l'Île-de-France (32%), le Grand-Est (15%), les Hauts-de-France (10,2%), le Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées (8,8%), le Centre-Val-de-Loire (6,8%), les DOM-TOM (6,1%), les Pays-de-la-Loire (5,4%), l'Auvergne-Rhône-Alpes (4,8%), la Provence-Alpes-Côte-D'azur (4,8%), la Nouvelle Aquitaine (3,4%), la Bourgogne-Franche-Comté (2%) et la Bretagne (0,7%) (cf. **Figure 20**, page 103).

Les villes d'origine des patients étaient Paris (32%), Lille (9,5%), Toulouse (6,1%), Strasbourg (5,4%), Tours (5,4%), Lyon (4,8%), Angers (4,8%), Martinique (4,1%), Nancy (4,1%), Reims (4,1%), Nice (2,7%), Limoges (2%), Montpellier (2%), Guadeloupe (1,4%), Metz (1,4%), Besançon (1,4%), Marseille (1,4%), La Réunion (0,7%), Gap (0,7%), Amiens (0,7%), Dreux (0,7%), Nantes (0,7%), Cahors (0,7%), Rennes (0,7%), Dax (0,7%), Dijon (0,7%), Pau (0,7%) et Orléans (0,7%).

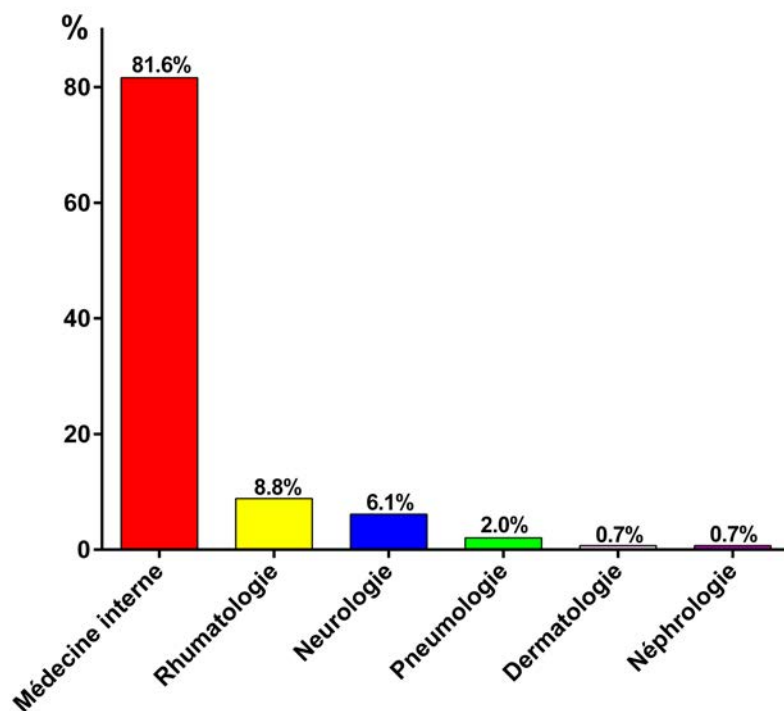


Figure 19 : Distribution des patients selon les services de spécialités incluant les cas à l'étude.

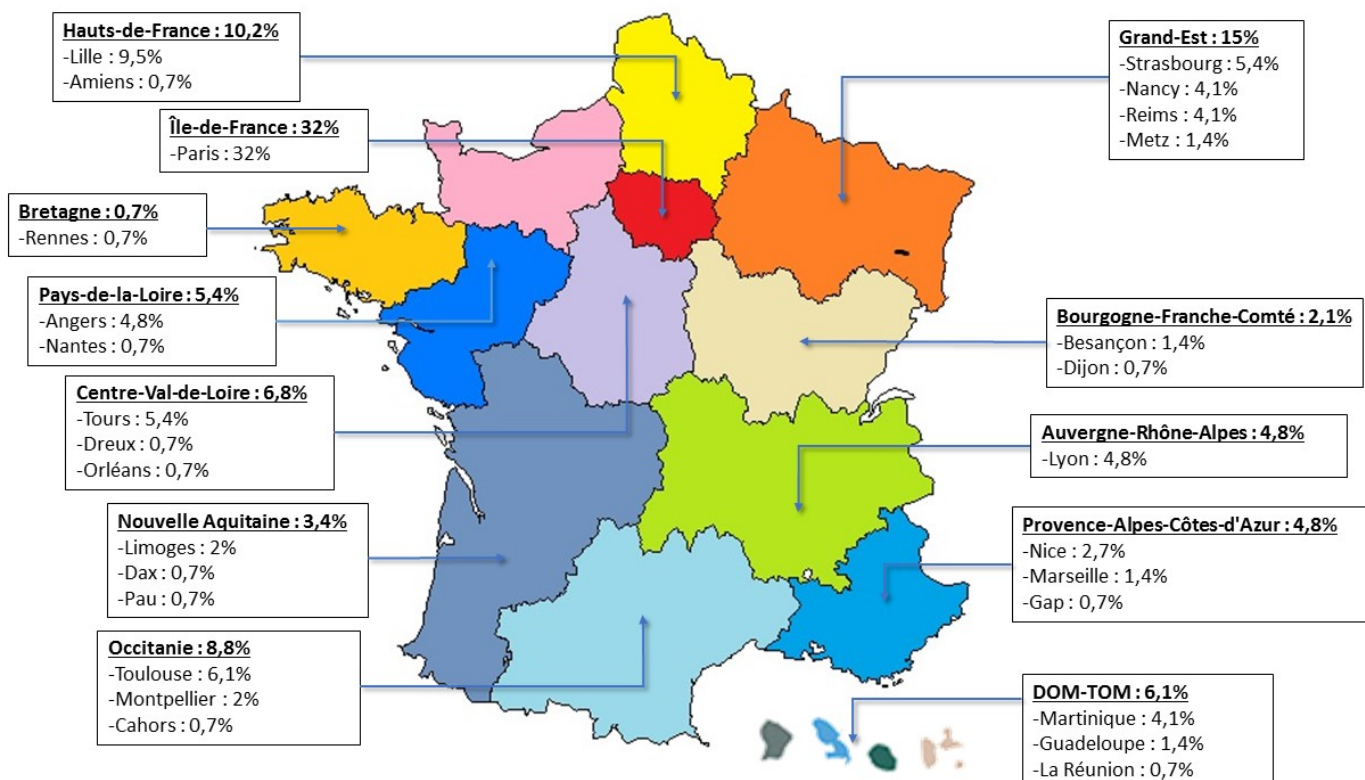


Figure 20 : Distribution des patients selon les régions françaises en fonction du centre hospitalier incluant les cas à l'étude.

II.1.B.b *Activités professionnelles*

L'activité professionnelle était relevée en interrogeant le dossier médical sur le dernier emploi ou sur l'emploi occupé le plus longtemps au cours de la vie. Nous réalisons un codage selon la nomenclature nationale (Professions et Catégories Socioprofessionnelles [PCS]) de l'INSEE. Nous avons utilisé le programme d'aide au codage des professions et des secteurs d'activités (CAPS) développé par l'InVS en coopération avec l'Institut d'épidémiologie, santé publique et développement (ISPED) qui offre une plateforme en ligne au codage des activités professionnelles (<http://www.caps-france.fr>) [391]. Ainsi, les groupes socio-professionnels se répartissaient de la manière suivante ($n=124$) : 0,8% d'agriculteurs exploitants, 9,7% d'artisans, commerçants et chefs d'entreprise, 16,1% de cadres et professions intellectuelles supérieures, 12,1% de professions intermédiaires, 18,5% d'employés, 17,7% d'ouvriers, 18,5% de retraités, et 6,5% de personnes sans activité (cf. **Figure 21**, page 105).

II.1.B.c *Caractéristiques anthropométriques*

Sur les 147 patients inclus, le sexe-ratio était de 1,41 femmes pour un homme. Le poids moyen des patients au diagnostic était de $69,3 \pm 1,4$ kg ($n=126$) avec un Indice de Masse Corporel moyen de $24,3 \pm 0,5$ kg/m² ($n=104$). L'interprétation de l'Indice de Masse Corporel selon les recommandations pour la pratique clinique de la Haute Autorité de Santé [392] permettait d'identifier une situation de dénutrition au diagnostic pour 7,7% des patients, une situation dans les normes pour 52,9% des patients, des patients en surpoids au diagnostic dans 25,0% des cas et des patients en situation d'obésité pour 14,4% des cas ($n=104$) (cf. **Tableau 9**, page 107).

L'origine ethnique des patients ($n=147$) se répartissait de la manière suivante: 63,3% de caucasiens, 10,2% de subsahariens, 10,2% de magrébins, 9,5% d'antillais; 4,1% d'asiatiques, 1,4% d'océaniens, 0,7% d'afro-américains et 0,7% du Moyen-Orient. Les sujets mélanodermes (regroupant les sujets subsahariens, antillais et afro-américains) représentaient 20,4% des patients de cette cohorte (cf. **Tableau 9**, page 107).

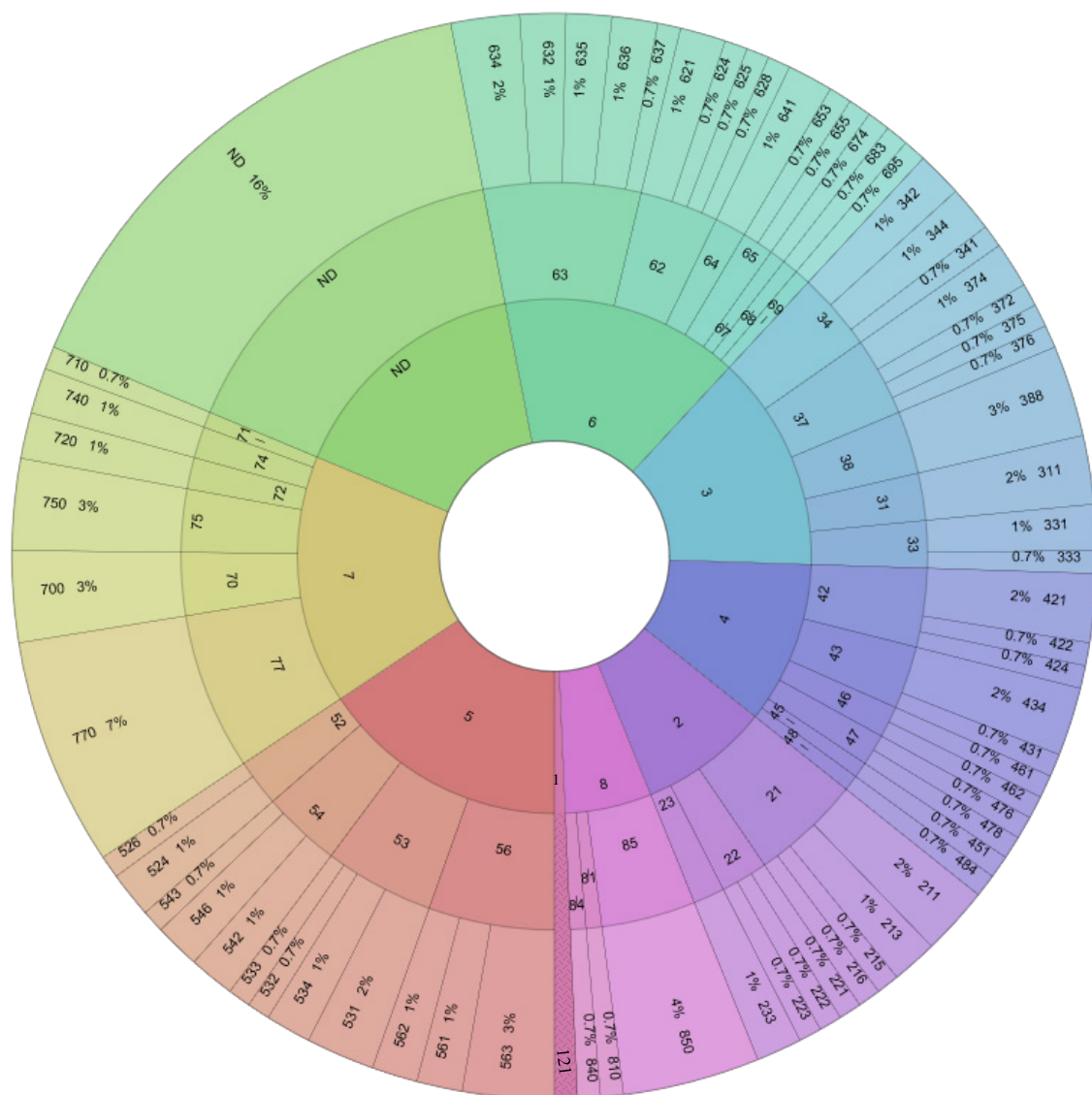


Figure 21 : Catégorisation socio-professionnelle selon la nomenclature PCS (Professions et Catégories Socioprofessionnelles) 2003 de l'INSEE [391], selon 3 niveaux catégoriels.
[Niveau I : 1=Agriculteurs exploitants ; 2=Artisans, commerçants et chefs d'entreprise ; 3=Cadres et professions intellectuelles supérieures ; 4=Professions intermédiaires ; 5=Employés ; 6=Ouvriers ; 7=Retraités ; 8=Autres personnes sans activité professionnelle ; ND=Non Disponible] - **[Liste non exhaustive des professions du niveau II :** 63=Ouvriers qualifiés de type artisanal ; 34=Professeurs, professions scientifiques ; 37=Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise ; 42=Professeurs des écoles, instituteurs et assimilés ; 21=Artisans ; 85=Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans ; 56= Personnels des services directs aux particuliers ; 53=Policiers et militaires ; 77=Anciens employés] - **[Liste non exhaustive des professions du niveau III :** 634=Mécanique, travail des métaux ; 388=Informatique, télécommunications ; 421=Ecoles maternelles et enseignement élémentaire ; 434=Spécialistes de l'intervention socio-éducative ; 211=Artisans en bâtiment, travaux publics, parcs et jardins ; 850=Personnes diverses sans activité professionnelle de moins de 60 ans (sauf retraites) ; 563=Intervention sociale et aide domestique ; 531=Police et surveillance pénitentiaire ; 770=Anciens employés]. Graphique généré par outil de visualisation bio-informatique open-source Krona®, [393].

II.1.C. Activités physiques de loisir

Parmi les 99 patients pour lesquels une activité physique de loisir était recherchée, 37 patients avaient une activité physique régulière et identifiée. L'évaluation de l'activité physique est complexe. Sa quantification dans des conditions habituelles de vie dépend de facteurs individuels et des méthodes de mesure. L'activité physique se caractérise par sa nature (type), son intensité, sa durée, sa fréquence et son contexte de pratique. En complément des activités professionnelles et de la vie courante, les activités de loisir (structurées ou non) se déclinent de l'exercice physique comme l'activité musculaire planifiée, répétée et contrôlée permettant d'améliorer sa condition physique, jusqu'au sport qui représente une activité physique codifiée et organisée avec ou sans compétition [394].

Comme il existe peu de références permettant de catégoriser l'activité physique, nous avons utilisé une classification des niveaux d'activité physique s'appuyant sur les outils proposés dans le programme national nutrition et santé (PNNS) [395]. Les outils utilisés servent à donner un ordre de grandeur car chaque paramètre est très individuel et dépend de l'âge, du sexe et de la condition physique.

Concernant la durée hebdomadaire de l'activité physique, pour les 14 patients disponibles, 14,3% avait une activité entre 30 et 60 minutes par semaine, 7,1% avait une activité comprise entre 60 et 120 minutes par semaine, 35,7% avait une activité comprise entre 120 et 240 minutes par semaine, 42,9% avait une activité supérieure à 240 minutes par semaine.

Concernant l'intensité de l'activité physique, une classification des travaux physiques selon les réactions d'adaptation respiratoire et circulatoire peut être exploitée. Une échelle semblable aux échelles sémantiques différentielles organise le jugement subjectif de la perception de l'effort entre des extrêmes (très très léger et très très dur). Cette évaluation de la perception de l'intensité de l'effort est cotée de 6 à 20, et connue sous le nom d'échelle de Borg [396]. Une méthodologie plus objective propose d'utiliser l'équivalent métabolique MET (*Metabolic Equivalent of Task*) permettant de mesurer l'intensité d'une activité physique et sa dépense énergétique. On définit le MET comme le rapport de l'activité sur la demande du métabolisme de base. L'échelle d'équivalence métabolique va de 0,9 MET (sommeil) à 18 MET (course à 17,5 km/h). Plus l'intensité de l'activité est élevée, plus le nombre de MET est élevé [397]. Ce concept se concentre sur une approche statistique créée pour réaliser des études épidémiologiques. Ainsi, il est possible de quantifier objectivement la dépense énergétique selon le type d'activité physique exercée [398]. Ainsi, parmi les 18 patients où l'information était disponible, le score moyen de l'échelle de Borg était de $14,1 \pm 0,7$ et la moyenne des METs

était de $7,8 \pm 0,7$. Le PNNS propose une classification de l'intensité selon la valeur de l'échelle de Borg de de "très légère", "légère", "modérée", "intense", "très intense" à "maximale". Ainsi, parmi les 18 patients où l'information était disponible, 22,2% avait une intensité physique légère ; 11,1% avait une intensité physique modérée ; 44,4% avait une intensité physique intense et 22,2% avait une intensité physique très intense (cf. **Tableau 9**, page 107).

Concernant la fréquence de l'activité physique, parmi les 14 patients, 7,1% des patients avait une activité physique au moins une fois par semaine, 35,7% des patients avait une activité physique deux à trois fois par semaine et 57,1% plus de cinq fois par semaine.

Caractéristiques anthropométriques		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Sexe-ratio (F/H)	1,41	147	100,0%
Poids moyen des patients	$69,3 \pm 1,4$ kg	126	85,7%
Indice de Masse Corporel moyen	$24,3 \pm 0,5$ kg/m ²	104	70,7%
<i>Dénutrition</i>	7,7%	104	70,7%
<i>Dans les normes</i>	52,9%	104	70,7%
<i>Surpoids</i>	25,0%	104	70,7%
<i>Obésité</i>	14,4%	104	70,7%
<i>Total</i>	100,0%	104	70,7%
Origine ethnique			
<i>Caucasiens</i>	63,3%	147	100,0%
<i>Subsahariens</i>	10,2%	147	100,0%
<i>Magrébins</i>	10,2%	147	100,0%
<i>Antillais</i>	9,5%	147	100,0%
<i>Asiatiques</i>	4,1%	147	100,0%
<i>Océaniens</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Afro-américains</i>	0,7%	147	100,0%
<i>Moyen-Orient</i>	0,6%	147	100,0%
<i>Total</i>	100,0%	147	100,0%
Sujets mélanodermes (<i>subsahariens, antillais, afro-américains</i>)	20,4%	147	100,0%
Activités physiques de loisir	37,4%		
Durée hebdomadaire			
<i>< 30 min/semaine</i>	0,0%	14	9,5%
<i>[30-60] min/semaine</i>	14,3%	14	9,5%
<i>[60-120] min/semaine</i>	7,1%	14	9,5%
<i>[120-240] min/semaine</i>	35,7%	14	9,5%
<i>>240 min/semaine</i>	42,9%	14	9,5%
<i>Total</i>	100,0%	14	9,5%
Intensité de l'activité			
<i>Echelle de Borg</i>	$14,1 \pm 0,7$	18	12,2%
<i>MET (Metabolic Equivalent of Task)</i>	$7,8 \pm 0,7$	18	12,2%
- <i>légère</i>	22,2%	18	12,2%
- <i>modérée</i>	11,2%	18	12,2%
- <i>intense</i>	44,4%	18	12,2%
- <i>très intense</i>	22,2%	18	12,2%
<i>Total</i>	100,0%	18	12,2%
Fréquence de l'activité			
<i>< 1 fois/semaine</i>	0,0%	14	9,5%
<i>1 fois/semaine</i>	7,2%	14	9,5%
<i>2-3 fois/semaine</i>	35,7%	14	9,5%
<i>4-5 fois/semaine</i>	0,0%	14	9,5%
<i>>5 fois/semaine</i>	57,1%	14	9,5%
<i>Total</i>	100,0%	14	9,5%

Tableau 9 : Caractéristiques anthropométriques et socio-démographiques.

II.1.D. Antécédents personnels et comorbidités

II.1.D.a *Antécédents personnels de cancers* (cf. **Tableau 10**, page 109)

Concernant les antécédents de cancers solides et d'hémopathies malignes, 12,9% (sur $n=147$ patients) présentaient des antécédents néoplasiques ou le développement d'une néoplasie au cours du suivi. Cependant, seuls 55,6% de ces mêmes patients avec antécédents néoplasiques répondaient à la définition d'une myosite associée au cancer (délai de ± 3 années par rapport au diagnostic de maladie à anti-SRP) selon Troyanov *et al.* [33] soit 6,8% de l'ensemble des patients ($n=147$). Les types histologiques étaient des adénocarcinomes (6,8%) de type colique (2,7%), mammaire (2,0%), prostatique (0,7%), pulmonaire (0,7%), et un adénocarcinome pancréatique (0,7%). Il y avait des carcinomes malpighiens dans 3,4% des cas, de type carcinome du col utérin (2,0%), carcinome hépatocellulaire (0,7%) et carcinome urothélial (0,7%). Enfin, des hémopathies malignes étaient retrouvées dans 4,1% des cas, de type lymphoïde dans 3,4% des cas (leucémie lymphoïde pour 2,8% et maladie de Waldenström pour 0,7% des cas) ou de type myéloïde dans 0,7% des cas (thrombocytémie essentielle).

En comparaison à la prévalence des néoplasies dans la population générale de même âge et de même sexe, il ne semblait pas y avoir de risques supplémentaires de survenue de cancer. Seuls, 44,4% des cancers étaient de diagnostic antérieur contre 55,6% des cancers diagnostiqués après les premiers symptômes attribués à la maladie à anti-SRP. Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de cancer était de $89,7 \pm 26,6$ mois et une médiane de 21,5 mois.

II.1.D.b *Antécédents personnels de maladies auto-immunes*

Un antécédent de maladie auto-immune était retrouvé dans 32,7% des cas (pour $n=147$).

Ainsi, une pathologie auto-immune spécifique d'organe était retrouvée dans 15,0% des cas avec une dysthyroïdie dysimmunitaire dans 9,5% des cas (dont 8,2% d'hypothyroïdies auto-immunes et 1,4% d'hyperthyroïdie auto-immune.) Un vitiligo était retrouvé dans 1,4% des cas, une cytopénie auto-immune dans 1,4% des cas, une maladie inflammatoire chronique intestinale dans 0,7% des cas, une hépatite auto-immune dans 0,7% des cas, une anémie de Biermer dans 0,7% des cas, une cirrhose biliaire primitive dans 0,7% des cas.

Une pathologie auto-immune systémique était également notée dans 20,4% des cas avec un syndrome de Sjögren dans 5,4% des cas, un lupus érythémateux systémique dans 4,8% des cas, une sclérodémie systémique dans 4,8% des cas, un psoriasis dans 2,7% des cas, une polyarthrite rhumatoïde dans 2,0% des cas, une pseudo-polyarthrite rhizomélisque ou une

artérite giganto-cellulaire de Horton dans 2,0% des cas et un syndrome des anti-phospholipides primaire dans 2,0% des cas (cf. **Tableau 10**, page 109).

II.1.D.c Antécédents obstétricaux

Pour les 86 patientes de cette cohorte, les antécédents obstétricaux étaient disponibles pour $n=37$ patientes. Le nombre de grossesse était en moyenne de $2,7 \pm 0,4$ et un nombre de parités de $2,0 \pm 0,2$ (cf. **Tableau 10**, page 109).

Antécédents personnels et comorbidités		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Antécédents personnels de néoplasies		147	100,0%
Myosite associée au cancer	6,8%	147	100,0%
Adénocarcinomes	6,8%	147	100,0%
<i>colique</i>	2,7%	147	100,0%
<i>mammaire</i>	2,0%	147	100,0%
<i>prostatique</i>	0,7%	147	100,0%
<i>pulmonaire</i>	0,7%	147	100,0%
<i>adénocarcinome pancréatique</i>	0,7%	147	100,0%
Carcinomes malpighiens	3,4%	147	100,0%
<i>carcinome du col utérin</i>	2,0%	147	100,0%
<i>carcinome hépatocellulaire</i>	0,7%	147	100,0%
<i>carcinome urothélial</i>	0,7%	147	100,0%
Hémopathies malignes	4,1%	147	100,0%
<i>lymphoïde</i>	3,4%	147	100,0%
<i>myéloïde</i>	0,7%	147	100,0%
Diagnostic néoplasique antérieur aux 1 ^{ers} symptômes	44,4%	19	12,9%
Délai début des symptômes - diagnostic de néoplasie	$89,7 \pm 26,6$ mois	19	12,9%
Antécédents personnels de maladies auto-immunes		147	100,0%
Pathologies auto-immunes spécifiques d'organe	15,0%	147	100,0%
<i>dysthyroïdie dysimmunitaire</i>	9,5%	147	100,0%
<i>hypothyroïdies auto-immunes</i>	8,2%	147	100,0%
<i>hyperthyroïdie auto-immune</i>	1,4%	147	100,0%
<i>vitiligo</i>	1,4%	147	100,0%
<i>cytopénie auto-immune</i>	1,4%	147	100,0%
<i>maladie inflammatoire chronique intestinale</i>	0,7%	147	100,0%
<i>hépatite auto-immune</i>	0,7%	147	100,0%
<i>anémie de Biermer</i>	0,7%	147	100,0%
<i>cirrhose biliaire primitive</i>	0,7%	147	100,0%
Pathologies auto-immunes systémiques	20,4%	147	100,0%
<i>syndrome de Sjögren</i>	5,4%	147	100,0%
<i>lupus érythémateux systémique</i>	4,8%	147	100,0%
<i>sclérodermie systémique</i>	4,8%	147	100,0%
<i>psoriasis</i>	2,7%	147	100,0%
<i>polyarthrite rhumatoïde</i>	2,0%	147	100,0%
<i>pseudo-polyarthrite rhizomélique</i>	2,0%	147	100,0%
<i>(artérite giganto-cellulaire de Horton)</i>			
<i>syndrome des anti-phospholipides primaire</i>	2,0%	147	100,0%
Antécédents obstétricaux			
Nombre de grossesses	$2,7 \pm 0,4$	37	25,2%
Nombre de parités	$2,0 \pm 0,2$	37	25,2%

Tableau 10 : Antécédents personnels et comorbidités (néoplasies, immunologie, gynécologiques).

II.1.D.d *Autres antécédents et comorbidités*

Au sein de cette cohorte, 112 patients avaient des antécédents notables tels qu'une hypertension artérielle dans 17,7% des cas, un antécédent de chirurgie digestive dans 14,3% des cas (de type appendicectomie dans 7,5% des cas et une hernie pariétale dans 3,4% des cas), une dyslipidémie dans 12,9% des cas, un diabète de type 2 dans 11,6% des cas, un antécédent atopique ou allergique dans 10,2% des cas, un asthme ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive dans 8,2% des cas, un syndrome anxio-dépressif dans 6,1% des cas, une cardiopathie ischémique dans 5,4% des cas, une gonopathie mécanique dans 4,8% des cas, une pathologie athéromateuse dans 4,8% des cas, une maladie thrombo-embolique veineuse dans 3,4% des cas, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil dans 3,4% des cas, une hernie discale dans 3,4% des cas, un antécédent de fractures traumatiques dans 2,7% des cas, un syndrome du canal carpien dans 2,7% des cas, une pathologie micro-cristalline goutteuse dans 2,7% des cas, une insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs dans 2,7% des cas, une tendinopathie dans 2,7% des cas, une pathologie fibromateuse utérine dans 2,0% des cas, un antécédent d'hépatite B chronique ou guérie dans 2,0% des cas, un antécédent d'hépatite C chronique ou guérie dans 1,4% des cas, un antécédent de tuberculose active ou guérie dans 1,4% des cas, une névralgie du trijumeau dans 1,4% des cas, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée dans 1,4% des cas, un trouble du rythme jonctionnel de type maladie de Bouveret dans 1,4% des cas, une cardiopathie hypertrophique dans 1,4% des cas, une épilepsie dans 1,4% des cas, une pancréatite dans 1,4% des cas, un ulcère gastro-duodéal dans 1,4% des cas, une bilharziose dans 1,4% des cas (pour $n=147$) (cf. **Tableau 11**, page 111).

II.1.E. Antécédents familiaux

Quand l'information était disponible ($n=128$), il était noté un antécédent familial de pathologies auto-immunes dans 10,9% des cas. Ainsi, 2,3% avait un antécédent familial de polyarthrite rhumatoïde, 0,8% de lupus érythémateux systémique, 0,8% de sclérodermie systémique, 0,8% de purpura thrombopénique immunologique, 0,8% de maladie de Crohn, 0,8% d'hépatite auto-immune, 0,8% une sarcoïdose, 0,8% une maladie de Berger, 0,8% de psoriasis et 0,8% de maladie de Biermer.

Concernant les antécédents neuromusculaire auto-immuns, 1,6% avait un antécédent familial de dermatomyosite, 1,6% de sclérose en plaques, 0,8% de myasthénie.

Les autres antécédents familiaux notables étaient un cancer du sein dans 5,4% des cas, un cancer colo-rectal dans 2,7% des cas, un cancer broncho-pulmonaire dans 2,7% des cas, une coronaropathie dans 3,4% des cas, un accident vasculaire cérébral dans 2,7% des cas, un diabète de type 2 dans 2,0% des cas, un antécédent de mort subite dans 1,4% des cas, une embolie

pulmonaire dans 1,4% des cas. Les antécédents familiaux étaient rarement rapportés portant le nombre de patient pour lesquels cette information était disponible et fiable pour seulement $n=41$ patients. Une histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale ($n=127$), était de 1,4% des cas (cf. **Tableau 12**, page 112).

Antécédents personnels et comorbidités		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Autres antécédents et comorbidités		112	76,2%
<i>Hypertension artérielle</i>	17,7%	147	100,0%
<i>Antécédent de chirurgie digestive</i>	14,3%	147	100,0%
<i>appendicectomie</i>	7,5%	147	100,0%
<i>hernie pariétale</i>	3,4%	147	100,0%
<i>Dyslipidémie</i>	12,9%	147	100,0%
<i>Diabète de type 2</i>	11,6%	147	100,0%
<i>Atopie ou allergie</i>	10,2%	147	100,0%
<i>Asthme ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive</i>	8,2%	147	100,0%
<i>Troubles anxieux ou dépressif</i>	6,1%	147	100,0%
<i>Cardiopathie ischémique</i>	5,4%	147	100,0%
<i>Gonopathie mécanique</i>	4,8%	147	100,0%
<i>Pathologie athéromateuse</i>	4,8%	147	100,0%
<i>Maladie thrombo-embolique veineuse</i>	3,4%	147	100,0%
<i>Syndrome d'apnée obstructive du sommeil</i>	3,4%	147	100,0%
<i>Discopathie intervertébrale</i>	3,4%	147	100,0%
<i>Fractures traumatiques</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Syndrome du canal carpien</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Pathologie micro-cristalline goutteuse</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Tendinopathie</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Pathologie fibromateuse utérine</i>	2,0%	147	100,0%
<i>Hépatite B chronique ou guérie</i>	2,0%	147	100,0%
<i>Hépatite C chronique ou guérie</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Tuberculose active ou guérie</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Névralgie du trijumeau</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Gammapathie monoclonale de signification indéterminée</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Trouble du rythme jonctionnel (type maladie de Bouveret)</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Cardiopathie hypertrophique</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Epilepsie</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Pancréatite</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Ulcère gastro-duodéal</i>	1,4%	147	100,0%
<i>Schistosomose</i>	1,4%	147	100,0%

Tableau 11 : Antécédents personnels et comorbidités (autres antécédents notables).

II.1.F. Addictions et habitudes toxiques

Pour ce qui concerne l'usage de substances toxiques ou addictives, un éthylysme chronique (pour $n=138$) était rapporté comme actif dans 7,2% des cas, ancien et sevré dans 3,6% des cas. De même (pour $n=134$), un tabagisme actif était rapporté dans 27,6% des cas et un tabagisme sevré dans 17,2% des cas, avec une moyenne (pour $n=47$) de $24,4 \pm 2,9$ paquets-années. Il était rapporté une prise d'autres substances toxiques, essentiellement de cannabis dans 3,6% des cas (pour $n=111$) (cf. **Tableau 12**, page 112).

Antécédents familiaux et toxiques	Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles	
Antécédents familiaux	28,9%	128	87,1%
Pathologies auto-immunes	10,9%	128	87,1%
<i>polyarthrite rhumatoïde</i>	2,3%	128	87,1%
<i>lupus érythémateux systémique</i>	0,8%	128	87,1%
<i>sclérodermie systémique</i>	0,8%	128	87,1%
<i>purpura thrombopénique immunologique</i>	0,8%	128	87,1%
<i>maladie de Crohn</i>	0,8%	128	87,1%
<i>hépatite auto-immune</i>	0,8%	128	87,1%
<i>sarcoïdose</i>	0,8%	128	87,1%
<i>maladie de Berger</i>	0,8%	128	87,1%
<i>psoriasis</i>	0,8%	128	87,1%
<i>maladie de Biermer</i>	0,8%	128	87,1%
<i>Antécédents neuro-musculaire auto-immuns</i>	4,0%	128	87,1%
<i>dermatomyosite</i>	1,6%	128	87,1%
<i>sclérose en plaques</i>	1,6%	128	87,1%
<i>myasthénie</i>	0,8%	128	87,1%
Autres antécédents familiaux notables			
<i>cancer du sein</i>	5,4%	128	87,1%
<i>cancer colo-rectal</i>	2,7%	128	87,1%
<i>cancer broncho-pulmonaire</i>	2,7%	128	87,1%
<i>coronaropathie</i>	3,4%	128	87,1%
<i>accident vasculaire cérébral</i>	2,7%	128	87,1%
<i>diabète de type 2</i>	2,0%	128	87,1%
<i>antécédent de mort subite</i>	1,4%	128	87,1%
<i>embolie pulmonaire</i>	1,4%	128	87,1%
<i>histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale</i>	1,4%	127	86,4%
Addictions et habitudes toxiques	27,2%	147	100,0%
Ethylisme chronique	10,8%	138	93,9%
<i>actif</i>	7,2%	138	93,9%
<i>ancien et sevré</i>	3,6%	138	93,9%
Tabagisme	44,8%	134	91,2%
<i>actif</i>	27,6%	134	91,2%
<i>sevré</i>	17,2%	134	91,2%
<i>Moyenne de paquet-années (PA)</i>	24,4 ± 2,9 PA	47	32,0%
Autres substances toxiques	3,6%	111	75,5%

Tableau 12 : Antécédents familiaux, addictions et habitudes toxiques.

II.1.G. Traitements habituels et antérieurs au moment des premiers symptômes

Les traitements classiquement décrits comme myotoxiques étaient recherchés spécifiquement. Ainsi, un traitement par statines était présents avant les premiers symptômes dans 12,9% des cas, un traitement par ézetimibe était présent dans 2,7% des cas, un traitement par dérivés de la quinine dans 1,4% des cas, un traitement par fibrates dans 1,4% des cas et un traitement par colchicine dans 0,7% des cas. Il n'y avait jamais de traitement par lithium, D-pénicillamine ou anti-TNF α (cf. **Tableau 13**, page 113).

Les traitements habituellement pris avant le début des symptômes étaient des benzodiazépines dans 7,5% des cas, des inhibiteurs de la pompe à protons dans 7,5% des cas, du paracétamol dans 6,1% des cas, des antidiabétiques oraux dans 5,4% des cas, une

hormonothérapie thyroïdienne dans 5,4% des cas, des opiacés dans 4,8% des cas, de l'aspirine dans 4,8% des cas, des inhibiteurs calciques dans 4,1% des cas, des anti-hypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) dans 4,1% des cas, des bêta-bloquants dans 4,1% des cas, des laxatifs dans 3,4% des cas, des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans 2,7% des cas, des anti-dépresseurs dans 2,7% des cas, des anti-vitamine K ou des nouveaux anticoagulants par voie orale dans 2,7% des cas, une corticothérapie dans 2,7% des cas, une supplémentation vitamino-calcique dans 2,0% des cas, un traitement hypo-uricémiant dans 2,0% des cas, du méthotrexate dans 2,0% des cas, un traitement anti-épileptique dans 2,0% des cas, un diurétique de l'anse dans 2,0% des cas, un anti-hypertenseur inhibiteur de l'enzyme de conversion dans 2,0% des cas, des corticostéroïdes inhalés dans 1,4% des cas, un diurétique d'épargne potassique dans 1,4% des cas, un traitement antiagrégant dans 1,4% des cas, des bisphosphonates dans 1,4% des cas et des neuroleptiques dans 1,4% des cas (cf. **Tableau 13**, page 113).

Traitements		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Traitements habituels et antérieurs	34,7%	147	100,0%
Traitements myotoxiques	19,1%	147	100,0%
<i>statines</i>	12,9%	147	100,0%
<i>ezetimibe</i>	2,7%	147	100,0%
<i>fibrates</i>	1,4%	147	100,0%
<i>dérivés de la quinine</i>	1,4%	147	100,0%
<i>colchicine</i>	0,7%	147	100,0%
Traitements au moment des premiers symptômes			
<i>benzodiazépines</i>	7,5%	147	100,0%
<i>inhibiteurs de la pompe à protons</i>	7,5%	147	100,0%
<i>paracétamol</i>	6,1%	147	100,0%
<i>antidiabétiques oraux</i>	5,4%	147	100,0%
<i>hormonothérapie thyroïdienne</i>	5,4%	147	100,0%
<i>opiacés</i>	4,8%	147	100,0%
<i>aspirine</i>	4,8%	147	100,0%
<i>inhibiteurs calciques</i>	4,1%	147	100,0%
<i>anti-hypertenseurs ARA II</i>	4,1%	147	100,0%
<i>bêta-bloquants</i>	4,1%	147	100,0%
<i>laxatifs</i>	3,4%	147	100,0%
<i>anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	2,7%	147	100,0%
<i>anti-dépresseurs</i>	2,7%	147	100,0%
<i>anti-vitamine K ou des nouveaux anticoagulants oraux</i>	2,7%	147	100,0%
<i>corticothérapie</i>	2,7%	147	100,0%
<i>supplémentation vitamino-calcique</i>	2,0%	147	100,0%
<i>hypo-uricémiant</i>	2,0%	147	100,0%
<i>méthotrexate</i>	2,0%	147	100,0%
<i>anti-épileptique</i>	2,0%	147	100,0%
<i>diurétique de l'anse</i>	2,0%	147	100,0%
<i>anti-hypertenseur inhibiteur de l'enzyme de conversion</i>	2,0%	147	100,0%
<i>corticostéroïdes inhalés</i>	1,4%	147	100,0%
<i>diurétique d'épargne potassique</i>	1,4%	147	100,0%
<i>antiagrégant</i>	1,4%	147	100,0%
<i>bisphosphonates</i>	1,4%	147	100,0%
<i>neuroleptiques</i>	1,4%	147	100,0%

Tableau 13 : Traitements myotoxiques et traitements au moment des 1^{ers} symptômes.

II.1.H. Chronologie et caractéristiques au début des symptômes

II.1.H.a Analyse de l'âge à différents temps du diagnostic

L'âge moyen au début des symptômes était de $46,6 \pm 1,5$ ans ($n=147$). L'âge moyen au diagnostic de maladie associée aux anti-SRP était de $48,8 \pm 1,4$ ans ($n=147$) avec un délai moyen de $26,5 \pm 4,9$ mois ($n=147$) entre le début des symptômes et le diagnostic de maladie associée aux anti-SRP. La médiane du délai diagnostic était de 6 mois (cf. **Tableau 14**, p. 114).

II.1.H.b Hypothèses syndromiques et démarche diagnostique

L'hypothèse diagnostique initiale ou le premier diagnostic évoqué était par ordre de fréquence : une myosite nécrosante auto-immune à anti-SRP (27,2%), une polymyosite (23,8%), une connectivite (11,6%), une dermatomyosite (8,2%), une myopathie nécrosante (6,8%), une dystrophie musculaire (5,4%), une fibromyalgie (4,1%), une rhabdomyolyse par activité physique excessive (3,4%), une myosite de chevauchement (2,0%), une pneumopathie infiltrative diffuse (2,0%), une scléromyosite (1,4%), une myosite granulomateuse (0,7%), une myosite à inclusion sporadique (0,7%), une myasthénie (0,7%), un syndrome des anti-synthétases (0,7%), une cytopathie mitochondriale (0,7%) ou une infection (0,7%).

Chronologie et caractéristiques au début des symptômes	Pour n données disponibles	% de données disponibles
Âge à différents temps du diagnostic		
Âge moyen au début des symptômes	$46,6 \pm 1,5$ ans	147
Âge moyen au diagnostic de maladie à anti-SRP	$48,8 \pm 1,4$ ans	147
Délai moyen : début des symptômes – diagnostic de maladie à anti-SRP	$32,5 \pm 5,0$ mois	147
Hypothèses syndromiques et démarche diagnostique		
Diagnostic initial ou premier diagnostic évoqué		
<i>myosite nécrosante auto-immune à anti-SRP</i>	27,2%	147
<i>polymyosite</i>	23,8%	147
<i>connectivite (non définie)</i>	11,6%	147
<i>dermatomyosite</i>	8,2%	147
<i>myopathie nécrosante</i>	6,8%	147
<i>dystrophie musculaire héréditaire</i>	5,4%	147
<i>fibromyalgie</i>	4,1%	147
<i>rhabdomyolyse en rapport avec l'activité physique</i>	3,4%	147
<i>myosite de chevauchement</i>	2,0%	147
<i>pneumopathie infiltrative diffuse</i>	2,0%	147
<i>scléromyosite</i>	1,4%	147
<i>myosite granulomateuse</i>	0,7%	147
<i>myosite à inclusion sporadique</i>	0,7%	147
<i>myasthénie</i>	0,7%	147
<i>syndrome des anti-synthétases</i>	0,7%	147
<i>cytopathie mitochondriale</i>	0,7%	147
<i>syndrome infectieux</i>	0,7%	147

Tableau 14 : Chronologie et caractéristiques au début des symptômes.

II.1.H.c Saisonnalité de la symptomatologie initiale

Pour évaluer la saisonnalité d'apparition des symptômes, les premiers signes de la maladie attribués aux anti-SRP apparaissaient au premier trimestre dans 24,1% des cas, au deuxième trimestre dans 24,1% des cas, au troisième trimestre dans 28,6% des cas et enfin au quatrième trimestre dans 23,2% des cas (pour $n=112$). Ainsi les premiers symptômes apparaissaient en janvier (5,4%), en février (6,3%), en mars (12,5%), en avril (9,8%), en mai (3,6%), en juin (10,7%), en juillet (14,3%), en août (3,6%), en septembre (10,7%), en octobre (8,0%), en novembre (5,4%), et en décembre (9,8%) (pour $n=112$) (cf. **Figure 22**, page 115).

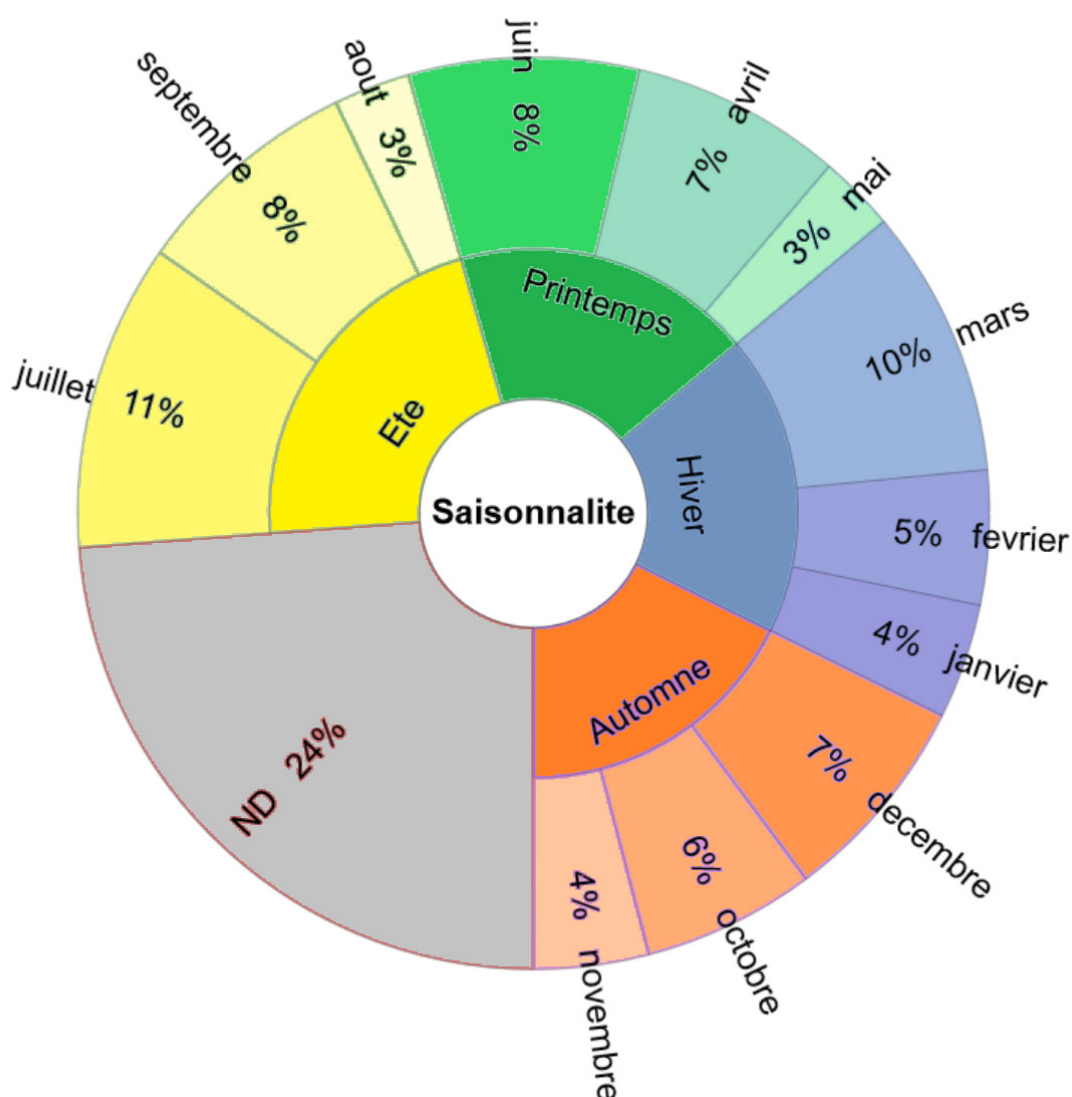


Figure 22 : Saisonnalité d'apparition des premiers symptômes, selon 2 niveaux catégoriels (saisons et mois) à partir du calendrier grégorien.

ND : Non Disponible. Graphique généré par outil de visualisation bio-informatique open-source Krona®, [393].

II.1.H.d *Délais évolutifs avant le diagnostic de maladie à anti-SRP*

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de maladie associée aux anti-SRP était de $33,4 \pm 5,1$ mois avec une médiane à 8,4 mois (pour $n=147$). Le diagnostic de myopathie était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 41,5% des cas, postérieur dans 23,1% des cas et enfin concomitant dans 21,8% des cas (cf. **Tableau 15**, page 117).

II.1.H.e *Caractéristiques des premiers symptômes*

Les premiers symptômes étaient un déficit moteur ou une fatigabilité musculaire dans 60,5% des cas, des myalgies dans 55,1% des cas, des signes généraux tels qu'un amaigrissement, une asthénie ou une anorexie dans 35,4% des cas, une rhabdomyolyse dans 23,1% des cas, des arthralgies dans 21,8% des cas, une atteinte pulmonaire dans 12,2% des cas, des troubles de la déglutition dans 9,5% des cas, une éruption cutanée dans 9,5% des cas, un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome dans 8,2% des cas, des symptômes intégrés à une connectivite dans 7,5% des cas, une sclérose cutanée dans 4,1% des cas, des symptômes intégrés à une atteinte néoplasique dans 3,4% des cas, des symptômes musculaires sous statines dans 3,4% des cas, une myocardite ou une péricardite dans 2,7% des cas et enfin une amyotrophie dans 2,0% des cas. D'autres symptômes divers et aspécifiques étaient également présents dans 12,9% des cas (cf. **Tableau 15**, page 117).

II.1.I. Analyse des causes de mortalité des patients

Au terme du suivi, 8,2% des patients étaient décédés. Les causes du décès étaient une poussée de la myopathie ($n=4$; 2,7%), l'évolution terminale d'une néoplasie ($n=3$; 2,0%), les complications respiratoires de nature myopathique ($n=1$; 0,7%), une cause infectieuse ($n=1$; 0,7%), une pathologie cardio-vasculaire ($n=1$; 0,7%). Le délai moyen entre le début des symptômes et le décès était de $41,4 \pm 15,6$ mois. Le délai médian était de 16,1 mois. Le délai moyen entre le diagnostic et le décès était de $21,5 \pm 11,2$ mois. Le délai médian était de 9,0 mois. L'imputabilité directe de la maladie musculaire dans la survenue du décès était suspectée dans 54,5% des décès soit un décès directement imputable à la myosite dans 4,1% des cas. L'imputabilité d'une iatrogénie des traitements dans la survenue du décès était suspectée dans 18,2% des décès soit un décès directement imputable aux traitements dans 1,4% des cas. L'âge moyen au moment du décès était de $70,3 \pm 5,2$ ans avec une médiane à 77,0 ans (cf. **Tableau 15**, page 117).

Chronologie et caractéristiques au début des symptômes		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Délais évolutifs avant le diagnostic de maladie à anti-SRP			
Délai moyen entre début des symptômes et diagnostic de maladie à anti-SRP	33,4 ± 5,1 mois	147	100,0%
Diagnostic de myopathie	86,4%	147	
<i>antérieur</i>	41,5%	127	100,0%
<i>postérieur</i>	23,1%	127	100,0%
<i>concomitant</i>	21,8%	127	100,0%
Caractéristiques des premiers symptômes			
Déficit moteur ou fatigabilité musculaire	60,5%	147	100,0%
Myalgies	55,1%	147	100,0%
Signes généraux	35,4%	147	100,0%
Rhabdomyolyse	23,1%	147	100,0%
Arthralgies	21,8%	147	100,0%
Atteinte pulmonaire	12,2%	147	100,0%
Troubles de la déglutition	9,5%	147	100,0%
Eruption cutanée	9,5%	147	100,0%
Phénomène de Raynaud ou acrosyndrome	8,2%	147	100,0%
Symptômes de connectivite	7,5%	147	100,0%
Sclérose cutanée	4,1%	147	100,0%
Symptômes néoplasiques	3,4%	147	100,0%
Symptômes musculaires sous statines	3,4%	147	100,0%
Myocardite ou péricardite	2,7%	147	100,0%
Amyotrophie	2,0%	147	100,0%
Symptômes divers et aspécifiques	12,9%	147	100,0%
Analyse de la mortalité des patients		n=12; 8,2%	
<i>Poussée de myopathie</i>	<i>n=4 ; 2,7%</i>	147	100,0%
<i>Evolution terminale d'une néoplasie</i>	<i>n=3 ; 2,0%</i>	147	100,0%
<i>Complications respiratoires de nature myopathique</i>	<i>n=1 ; 0,7%</i>	147	100,0%
<i>Cause infectieuse</i>	<i>n=1 ; 0,7%</i>	147	100,0%
<i>Pathologie cardio-vasculaire</i>	<i>n=1 ; 0,7%</i>	147	100,0%
<i>Imputabilité directe ou indirecte de la maladie musculaire</i>	54,5%	11	7,5%
Délai moyen entre début des symptômes et décès	41,4 ± 15,6 mois	11	7,5%
Délai moyen entre diagnostic de maladie à anti-SRP et décès	21,5 ± 11,2 mois	11	7,5%
Imputabilité d'une iatrogénie des traitements	18,2%	11	7,5%
Âge moyen au décès	70,3 ± 5,2 ans	11	7,5%

Tableau 15 : Chronologie et caractéristiques au début des symptômes. (Délais évolutifs avant diagnostic de maladie à anti-SRP, caractéristiques des premiers symptômes, analyse de la mortalité)

II.1.J. Caractéristiques de l'atteinte musculaire

II.1.J.a Définition de l'atteinte musculaire

Une symptomatologie subjective de myopathie tels qu'un déficit moteur, des myalgies, ou une fonte musculaire rapportée par les patients étaient notés dans 88,4% des cas (pour $n=147$). Des éléments objectifs de myopathie tels qu'une rhabdomyolyse (CPK ou aldolase), un syndrome myogène à l'électromyogramme, une IRM musculaire pathologique ou une biopsie musculaire pathologique étaient notés dans 85,7% des cas (pour $n=147$).

II.1.J.b *Présentation neuromusculaire* (cf. **Tableau 17**, page 120)

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de myopathie était de 19,9 ± 3,7 mois avec une médiane à 6,0 mois (pour $n=127$). Une forme d'atteinte musculaire pseudo-dystrophique était rapportée dans 10,9% des cas. Des myalgies étaient retrouvées dans 67,3% des cas (pour $n=143$). La topographie des myalgies étaient connues pour $n=88$, prédominantes aux membres inférieurs dans 87,5% des cas, aux membres supérieurs dans 71,6% des cas, et axiales dans 39,8% des cas. Une amyotrophie était retrouvée dans 29,9% des cas (pour $n=134$). La topographie de l'amyotrophie était prédominante aux membres inférieurs dans 84,2% des cas, aux membres supérieurs dans 65,8% des cas, et axiales dans 31,6% des cas (pour $n=38$).

II.1.J.c *Evaluation de la sévérité du déficit moteur* (cf. **Tableau 16**, page 119)

Un déficit moteur était retrouvé dans 72,1% des cas (pour $n=145$). Le déficit moteur était symétrique dans 86,3% des cas (pour $n=102$) avec une prédominance proximale dans 96,0% des cas (pour $n=100$). La prédominance du déficit moteur aux membres supérieurs était relevée dans 13,1% des cas, une prédominance aux membres inférieurs dans 51,5% des cas et l'absence de prédominance dans 35,4% des cas (pour $n=99$). La quantification par le score MRC (Medical Research Council) pour le psoas (pour $n=88$) était ≤ 4/5 pour 95,5% ; ≤ 3/5 pour 77,3% ; ≤ 2/5 pour 43,2%. Le score MRC pour le quadriceps (pour $n=78$) était ≤ 4/5 pour 78,2% ; ≤ 3/5 pour 43,6% ; ≤ 2/5 pour 10,3%. Le score MRC pour le deltoïde (pour $n=85$) était ≤ 4/5 pour 90,6% ; ≤ 3/5 pour 55,3% ; ≤ 2/5 pour 23,5%. Le score MRC pour le biceps (pour $n=79$) était ≤ 4/5 pour 67,1% ; ≤ 3/5 pour 27,8% ; ≤ 2/5 pour 7,6%. Le score MRC pour la musculature distale des membres supérieurs (pour $n=80$) était ≤ 4/5 pour 33,8% ; ≤ 3/5 pour 7,5% ; ≤ 2/5 pour 1,3%. Le score MRC pour la musculature distale des membres inférieurs (pour $n=80$) était ≤ 4/5 pour 25,0% ; ≤ 3/5 pour 8,8% ; ≤ 2/5 pour 2,5%. Pour les releveurs et fléchisseurs de la nuque (pour $n=62$), il était ≤ 4/5 pour 56,5% ; ≤ 3/5 pour 33,9% ; ≤ 2/5 pour 22,6%.

Quantification du déficit moteur (par le score MRC)				Pour n données disponibles	% de données disponibles
	≤ 4/5	≤ 3/5	≤ 2/5		
- Psoas	95,5%	77,3%	43,2%	88	59,9%
- Quadriceps	78,2%	43,6%	10,3%	78	53,1%
- Deltoïde	90,6%	55,3%	23,5%	85	57,8%
- Biceps	67,1%	27,8%	7,6%	79	53,7%
- Musculature distale membres supérieurs	33,8%	7,5%	1,3%	80	54,4%
- Musculature distale membres inférieurs	25,0%	8,8%	2,5%	80	54,4%
- Releveurs et fléchisseurs nuque	56,5%	33,9%	22,6%	62	42,2%

Tenue des manœuvres isométriques						Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles	
	0 sec.]0-10] sec.]10-20] sec.]20-50] sec.]50-120] sec.	> 120 sec.		
Manœuvre de Barré	46,2%	2,6%	-	17,9%	5,1%	20,5%	39	26,5%
Manœuvre de Mingazzini	85,0%	2,5%	7,5%	5,0%	-	-	40	27,2%

Tableau 16 : Quantification du déficit moteur et tenue des manœuvres isométriques.

Pour $n=39$, la tenue de la manœuvre de Barré aux membres supérieurs (bras tendus) était nulle dans 46,2% des cas, entre 0 et 10 secondes dans 2,6% des cas, entre 20 et 50 secondes dans 17,9% des cas, entre 50 et 120 secondes dans 5,1% des cas, supérieure à 120 secondes dans 20,5% des cas.

Pour $n=40$, la manœuvre de Mingazzini (décubitus dorsal, cuisses à la verticale, jambes à l'horizontale) était nulle dans 85,0% des cas, entre 0-10 secondes dans 2,5% des cas, entre 10-20 secondes dans 7,5% des cas, entre 20-50 secondes dans 5,0% des cas.

Un signe du tabouret était rapporté dans 61,7% des cas (pour $n=115$).

La marche sans aide était possible dans 66,7% des cas, avec une canne dans 5,6% des cas, avec un déambulateur dans 11,1% des cas, en fauteuil roulant dans 6,3% des cas, confiné au lit dans 10,3% des cas (pour $n=126$). La tenue de la position assise était possible dans 90,6% des cas (pour $n=127$) (cf. **Tableau 17**, page 120).

Des fausses routes étaient rapportées dans 24,0% des cas (pour $n=129$). Une dysphagie était rapportée dans 38,8% des cas (pour $n=134$). Un reflux gastro-oesophagien était rapporté dans 7,4% des cas (pour $n=136$). La pose d'une sonde nasogastrique était nécessaire dans 9,2% des cas (pour $n=119$) et une pneumopathie d'inhalation dans 5,4% des cas (pour $n=130$).

Caractéristiques de l'atteinte musculaire		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles	
Eléments évoquant une myopathie				
Symptomatologie subjective de myopathie		88,4%	147	100,0%
Eléments objectifs de myopathie		85,7%	147	100,0%
Chronologie et présentation clinique				
Délai moyen entre début des symptômes et diagnostic de myopathie	19,9 ± 3,7 mois		127	86,4%
Présentation musculaire pseudo-dystrophique		10,9%	147	100,0%
Myalgies		67,3%	143	97,3%
Topographie des myalgies		-	88	59,9%
<i>membres inférieurs</i>		87,5%	88	59,9%
<i>membres supérieurs</i>		71,6%	88	59,9%
<i>axiales</i>		39,8%	88	59,9%
Amyotrophie		29,9%	147	100,0%
Topographie de l'amyotrophie		-	38	25,9%
<i>membres inférieurs</i>		84,2%	38	25,9%
<i>membres supérieurs</i>		65,8%	38	25,9%
<i>axiales</i>		31,6%	38	25,9%

Caractéristiques du déficit moteur	72,1%	145	98,6%
Déficit moteur symétrique	86,3%	102	69,4%
Prédominance proximale	96,0%	100	68,0%
Prédominance aux membres supérieurs	13,1%	99	67,3%
Prédominance aux membres inférieurs	51,5%	99	67,3%
Absence de prédominance	35,4%	99	67,3%
Signe du tabouret	61,7%	115	78,2%
Marche	100,0%	126	85,7%
<i>sans aide</i>	<i>66,7%</i>	<i>126</i>	<i>85,7%</i>
<i>avec canne</i>	<i>5,6%</i>	<i>126</i>	<i>85,7%</i>
<i>avec déambulateur</i>	<i>11,1%</i>	<i>126</i>	<i>85,7%</i>
<i>fauteuil roulant</i>	<i>6,3%</i>	<i>126</i>	<i>85,7%</i>
<i>confiné au lit</i>	<i>10,3%</i>	<i>126</i>	<i>85,7%</i>
Tenue de la position assise	90,6%	127	86,4%
Fausses routes	24,0%	129	87,8%
Dysphagie	38,8%	134	91,2%
Reflux gastro-oesophagien	7,4%	136	92,5%
Sonde nasogastrique	9,2%	119	81,0%
Pneumopathie d'inhalation	5,4%	130	88,4%

Tableau 17 : Caractéristiques de l'atteinte musculaire (éléments évoquant une myopathie, chronologie et présentation clinique, caractéristiques du déficit moteur).

II.1.J.d Examens complémentaires myologiques

Caractéristiques histologiques à la biopsie musculaire

Une biopsie musculaire était réalisée dans 78,1% des cas (pour $n=146$). Le délai moyen entre le début des symptômes et la réalisation de la biopsie musculaire était de $22,8 \pm 5,8$ mois (pour $n=60$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et la réalisation de la biopsie musculaire était de $7,8 \pm 3,9$ mois (pour $n=60$). La biopsie musculaire était de réalisation antérieure au diagnostic dans 36,7% des cas (pour $n=60$). La biopsie musculaire était réalisée avant le début du traitement dans 71,9% des cas (pour $n=96$). La biopsie était réalisée dans une zone d'allure inflammatoire à l'IRM dans 47,7% des cas (pour $n=44$) et en territoire déficitaire dans 75,3% des cas (pour $n=85$). Pour $n=43$, la topographie du site biopsié était le deltoïde dans 53,5% des cas, la cuisse dans 39,5% des cas, un autre chef musculaire dans 7,0% des cas. Le dosage moyen de CPK au moment de la biopsie musculaire était de 6573 ± 733 UI/L (pour $n=91$) (cf. **Tableau 18**, page 122).

Les aspects histologiques suivants étaient observés : nécrose musculaire dans 84,8% des cas (pour $n=99$) considérée comme abondante dans 67,5% des cas, rare dans 40,0% des cas et en foyer dans 8,0% des cas (pour $n=40$) ; un aspect de régénération musculaire dans 78,7% des cas (pour $n=89$) considérée comme abondante dans 52,0% des cas, rare dans 22,5% des cas et en foyer dans 10,0% des cas (pour $n=40$) ; un infiltrat inflammatoire dans 42,4% des cas (pour $n=99$) composé de macrophages dans 42,1% des cas, de lymphocytes dans 57,9% des cas, de topographie périvasculaire dans 18,4% des cas, au contact ou envahissant les fibres dans 31,6%

des cas ou de topographie diffuse dans 18,4% des cas ; des fibres atrophiées dans 61,4% des cas (pour $n=83$) de topographie périfasciculaire dans 8,8% des cas (pour $n=34$), sans prédominance topographique dans 62,9% des cas (pour $n=35$) ; une fibrose interstitielle dans 18,7% des cas (pour $n=75$), un dépôt de complexe d'attaque membranaire C5b9 dans 59,7% des cas (pour $n=72$) en regard des fibres musculaires dans 57,5% des cas (pour $n=40$), en regard des capillaires dans 47,5% des cas (pour $n=40$) ; une réexpression de l'HLA de classe I dans 83,3% des cas (pour $n=84$) de topographie diffuse dans 39,7% des cas (pour $n=63$), sur quelques fibres saines dans 36,1% des cas (pour $n=61$) ou uniquement une expression sur les fibres nécrotiques dans 9,8% des cas (pour $n=61$) (cf. **Tableau 18**, page 122).

Electro-neuromyogramme

Un électro-neuromyogramme (EMG) était réalisé dans 73,8% des cas (pour $n=145$). Le délai moyen entre le début des symptômes et la réalisation de l'électro-neuromyogramme était de $22,8 \pm 3,4$ mois (pour $n=100$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et la réalisation l'électromyogramme était de $12,1 \pm 2,5$ mois (pour $n=100$). L'électro-neuromyogramme était de réalisation antérieure au diagnostic dans 56,0% des cas (pour $n=100$). Le tracé était d'allure myogène dans 67,6% des cas (pour $n=105$) et neurogène dans 12,3% des cas (pour $n=106$) (cf. **Tableau 18**, page 122).

IRM musculaire

Une IRM musculaire était réalisée dans 53,8% des cas (pour $n=143$). La réalisation de l'IRM se situait au bilan initial dans 84,1% des cas et au cours du suivi dans 15,9% des cas (pour $n=44$). L'anatomie explorée était les membres inférieurs dans 83,9% des cas, les membres supérieurs dans 12,9% des cas, axiale et/ou ceintures pelviennes/scapulaires dans 25,8% des cas (pour $n=31$). L'IRM était réalisée sous traitements dans 51,0% des cas (pour $n=51$). L'IRM était considérée comme anormale dans 82,6% des cas (pour $n=69$) révélant des signes d'atrophie dans 35,6% des cas (pour $n=59$), une dégénérescence graisseuse musculaire dans 46,8% des cas (pour $n=62$), des hypersignaux T2 STIR musculaires dans 70,1% des cas (pour $n=67$) ainsi qu'une prise de contraste de gadolinium dans 33,3% des cas (pour $n=30$) (cf. **Tableau 18**, page 122).

Examens complémentaires myologiques		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles	
Biopsie musculaire		78,1%	146	99,3%
Délai moyen début des symptômes - biopsie musculaire	22,8 ± 5,8 mois	60	40,8%	
Délai moyen diagnostic de maladie à anti-SRP - biopsie musculaire	7,8 ± 3,9 mois	60	40,8%	
Biopsie antérieure au diagnostic	36,7%	60	40,8%	
Biopsie musculaire avant le début du traitement	71,9%	96	65,3%	
Biopsie réalisée dans une zone d'allure inflammatoire à l'IRM	47,7%	44	29,9%	
Biopsie réalisée en territoire musculaire déficitaire	75,3%	85	57,8%	
Dosage moyen de CPK au moment de la biopsie musculaire	6573 ± 733 UI/L	91	61,9%	
Topographie de la biopsie musculaire	100,0%	43	29,9%	
<i>Deltoïde</i>	53,5%	43	29,9%	
<i>Cuisse</i>	39,5%	43	29,9%	
<i>Autre chef musculaire</i>	7,0%	43	29,9%	
Caractéristiques histologiques à la biopsie musculaire				
Nécrose musculaire	84,8%	99	67,3%	
<i>abondante</i>	67,5%	40	27,2%	
<i>rare</i>	40,0%	40	27,2%	
<i>en foyer</i>	8,0%	40	27,2%	
Régénération musculaire	78,7%	89	60,5%	
<i>abondante</i>	52,0%	40	27,2%	
<i>rare</i>	22,5%	40	27,2%	
<i>en foyer</i>	10,0%	40	27,2%	
Infiltrats inflammatoires	42,4%	99	67,3%	
<i>macrophages</i>	42,1%	38	25,9%	
<i>lymphocytes</i>	57,9%	38	25,9%	
<i>topographie périvasculaire</i>	18,4%	38	25,9%	
<i>topographie au contact ou envahissant les fibres</i>	31,6%	38	25,9%	
<i>topographie diffuse</i>	18,4%	38	25,9%	
Fibres atrophiées	61,4%	83	56,5%	
<i>topographie périfasciculaire</i>	8,8%	34	23,1%	
<i>sans prédominance topographique</i>	62,9%	35	23,8%	
Fibrose interstitielle	18,7%	75	51,0%	
Dépôt de complexe d'attaque membranaire C5b9	59,7%	72	49,0%	
<i>en regard des fibres musculaires</i>	57,5%	40	27,2%	
<i>en regard des capillaires</i>	47,5%	40	27,2%	
Réexpression de l'HLA de classe I	83,3%	84	57,1%	
<i>topographie diffuse</i>	39,7%	63	42,9%	
<i>sur quelques fibres saines</i>	36,1%	61	41,5%	
<i>sur les fibres nécrotiques</i>	9,8%	61	41,5%	
Electro-neuromyogramme (ENMG)		73,8%	145	98,6%
Délai moyen début des symptômes - ENMG	22,8 ± 3,4 mois	100	68,0%	
Délai moyen diagnostic de maladie à anti-SRP - ENMG	12,1 ± 2,5 mois	100	68,0%	
Réalisation de l'ENMG antérieure au diagnostic	56,0%	100	68,0%	
<i>Tracé myogène</i>	67,6%	105	71,4%	
<i>Tracé neurogène</i>	12,3%	105	71,4%	
IRM musculaire		53,8%	143	97,3%
<i>au bilan initial</i>	84,1%	44	29,9%	
<i>au cours du suivi</i>	15,9%	44	29,9%	
Réalisation sous traitements	51,0%	51	34,7%	
Anatomie explorée				
<i>membres inférieurs</i>	83,9%	31	21,1%	
<i>membres supérieurs</i>	12,9%	31	21,1%	
<i>axiale et/ou ceintures pelviennes/scapulaires</i>	25,8%	31	21,1%	
Anormale	82,6%	69	46,9%	
<i>atrophie</i>	35,6%	59	40,1%	
<i>dégénérescence graisseuse musculaire</i>	46,8%	62	42,2%	
<i>hypersignaux T2 STIR</i>	70,1%	67	45,6%	
<i>prise de contraste de gadolinium</i>	33,3%	30	20,4%	

Tableau 18 : Examens complémentaires myologiques (Biopsie musculaire, électro-neuromyogramme, IRM musculaire)

Caractéristiques de l'atteinte musculaire la plus mauvaise

L'évaluation musculaire segmentaire (échelle MRC) la moins bonne au cours de l'évolution était relevée à $37,5 \pm 6,0$ mois (pour $n=103$) après le début des symptômes. La quantification du déficit moteur par le score MRC (Medical Research Council) pour le psoas (pour $n=82$) était $\leq 4/5$ pour 96,3% ; $\leq 3/5$ pour 86,6% ; $\leq 2/5$ pour 65,9%. Le score MRC pour le quadriceps (pour $n=72$) était $\leq 4/5$ pour 79,2% ; $\leq 3/5$ pour 54,2% ; $\leq 2/5$ pour 25,0%. Le score MRC pour le deltoïde (pour $n=79$) était $\leq 4/5$ pour 92,4% ; $\leq 3/5$ pour 67,1% ; $\leq 2/5$ pour 38,0%. Le score MRC pour le biceps brachial (pour $n=72$) était $\leq 4/5$ pour 75,0% ; $\leq 3/5$ pour 34,7% ; $\leq 2/5$ pour 12,5%. Le score MRC pour la musculature distale des membres supérieurs (pour $n=75$) était $\leq 4/5$ pour 41,3% ; $\leq 3/5$ pour 12,0% ; $\leq 2/5$ pour 4,0%. Le score MRC pour la musculature distale des membres inférieurs (pour $n=75$) était $\leq 4/5$ pour 33,3% ; $\leq 3/5$ pour 12,0% ; $\leq 2/5$ pour 2,7%. Le score MRC pour les releveurs et fléchisseurs de la nuque (pour $n=61$) était $\leq 4/5$ pour 77,0% ; $\leq 3/5$ pour 49,2% ; $\leq 2/5$ pour 26,2%.

L'évaluation musculaire la moins bonne au cours de l'évolution retrouvait, en comparaison à la première évaluation musculaire, une absence d'aggravation du déficit musculaire des segments musculaires proximaux (psoas, quadriceps, deltoïde) pour des faibles déficits musculaires initiaux ($\leq 4/5$) de -0,9%, -1,0%, -1,8% respectivement. Le déficit s'aggravait pour les plus forts déficits musculaires initiaux ($\leq 2/5$) avec une perte de -22,7%, -14,7%, -14,4% respectivement pour les mêmes segments musculaires. Pour les segments musculaires plus distaux (biceps brachial, musculature distale des membres supérieurs, musculature distale membres inférieurs), l'aggravation du déficit musculaire prédominait pour les faibles déficits musculaires initiaux ($\leq 4/5$) de -7,9% ; -7,6% et -8,3% respectivement et sans aggravation dans les forts déficits ($\leq 2/5$). Concernant la musculature axiale, l'aggravation du déficit musculaire prédominait pour les faibles déficits musculaires initiaux ($\leq 4/5$) variant de -20,6% pour les releveurs et fléchisseurs de nuque et -3,6% pour les forts déficits ($\leq 2/5$).

Pour $n=53$, la tenue de la manœuvre de Barré aux membres supérieurs (bras tendus) était nulle dans 39,6% des cas, entre 0 et 10 secondes dans 3,8% des cas, entre 10 et 20 secondes dans 1,9% des cas, entre 20 et 50 secondes dans 5,7% des cas, entre 50 et 120 secondes dans 3,8% des cas, supérieure à 120 secondes dans 24,5% des cas. Pour $n=52$, la tenue de la manœuvre de Mingazzini (décubitus dorsal, cuisses à la verticale, jambes à l'horizontale) était nulle dans 71,2% des cas, entre 0 et 10 secondes dans 3,8% des cas, entre 10 et 20 secondes

dans 3,8% des cas, entre 20 et 50 secondes dans 1,9% des cas, entre 50 et 120 secondes dans 11,5% des cas. Un signe du tabouret était rapporté dans 61,1% des cas (pour $n=113$).

La marche sans aide était possible dans 61,3% des cas, avec une canne dans 5,6% des cas, avec un déambulateur dans 7,3% des cas, en fauteuil roulant dans 12,1% des cas, confiné au lit dans 13,7% des cas (pour $n=124$). La tenue de la position assise était possible dans 89,4% des cas (pour $n=123$).

Caractéristiques de l'atteinte musculaire au dernier contact médical

Une rémission sans séquelles était rapportée dans 30,1% des cas (pour $n=123$). Une rémission avec séquelles dans 43,1% des cas (pour $n=123$). La maladie était toujours évolutive dans 37,0% des cas (pour $n=127$) (cf. **Tableau 19**, page 125).

L'évaluation musculaire segmentaire (échelle MRC) à la dernière évaluation médicale retrouvait un déficit moteur par le score MRC (Medical Research Council) pour le psoas (pour $n=107$) était $\leq 4/5$ pour 56,1% ; $\leq 3/5$ pour 29,0% ; $\leq 2/5$ pour 15,0%. Le score MRC pour le quadriceps (pour $n=102$) était $\leq 4/5$ pour 34,3% ; $\leq 3/5$ pour 13,7% ; $\leq 2/5$ pour 4,9%. Le score MRC pour le deltoïde (pour $n=103$) était $\leq 4/5$ pour 43,7% ; $\leq 3/5$ pour 16,5% ; $\leq 2/5$ pour 2,9%. Le score MRC pour le biceps brachial (pour $n=97$) était $\leq 4/5$ pour 26,8% ; $\leq 3/5$ pour 3,1% ; $\leq 2/5$ pour aucun. Le score MRC pour la musculature distale des membres supérieurs (pour $n=101$) était $\leq 4/5$ pour 13,9% ; $\leq 3/5$ pour 2,0% ; $\leq 2/5$ pour 1,0%. Le score MRC pour la musculature distale des membres inférieurs (pour $n=101$) était $\leq 4/5$ pour 12,9% ; $\leq 3/5$ pour 4,0% ; $\leq 2/5$ pour 2,0%. Le score MRC pour les releveurs et fléchisseurs de la nuque (pour $n=86$) était $\leq 4/5$ pour 17,4% ; $\leq 3/5$ pour 7,0% ; $\leq 2/5$ pour 2,3% (cf. **Figure 24**, page 126).

Pour $n=49$, la tenue de la manœuvre de Barré aux membres supérieurs (bras tendus) était nulle dans 16,3% des cas, entre 0 et 10 secondes dans 8,2% des cas, entre 10 et 20 secondes entre 2,0% des cas, entre 20 et 50 secondes dans 14,3% des cas, entre 50 et 120 secondes dans 8,2% des cas, supérieure à 120 secondes dans 49,0% des cas. Pour $n=49$, la tenue de la manœuvre de Mingazzini (décubitus dorsal, cuisses à la verticale, jambes à l'horizontale) était nulle dans 40,8% des cas, entre 0 et 10 secondes dans 4,1% des cas, entre 20 et 50 secondes dans 14,3% des cas, entre 50 et 120 secondes dans 16,3% des cas, supérieure à 120 secondes dans 18,4% des cas. Un signe du tabouret était rapporté dans 24,3% des cas (pour $n=70$).

La marche sans aide était possible dans 78,0% des cas, avec une canne dans 9,8% des cas, avec un déambulateur dans 6,5% des cas, en fauteuil roulant dans 4,9% des cas, confiné au lit dans 0,8% des cas (pour $n=123$). La tenue de la position assise était possible dans 99,2% des cas (pour $n=125$) (cf. **Figure 23**, page 125).

Le dernier dosage de CPK était en moyenne de 445 ± 61 UI/L (pour $n=114$). Le taux maximal de CPK était inférieur à 200 UI/L dans 42,1% des cas, entre 200-2500 UI/L dans 55,3% des cas, entre 2500-5000 UI/L dans 1,8% des cas.

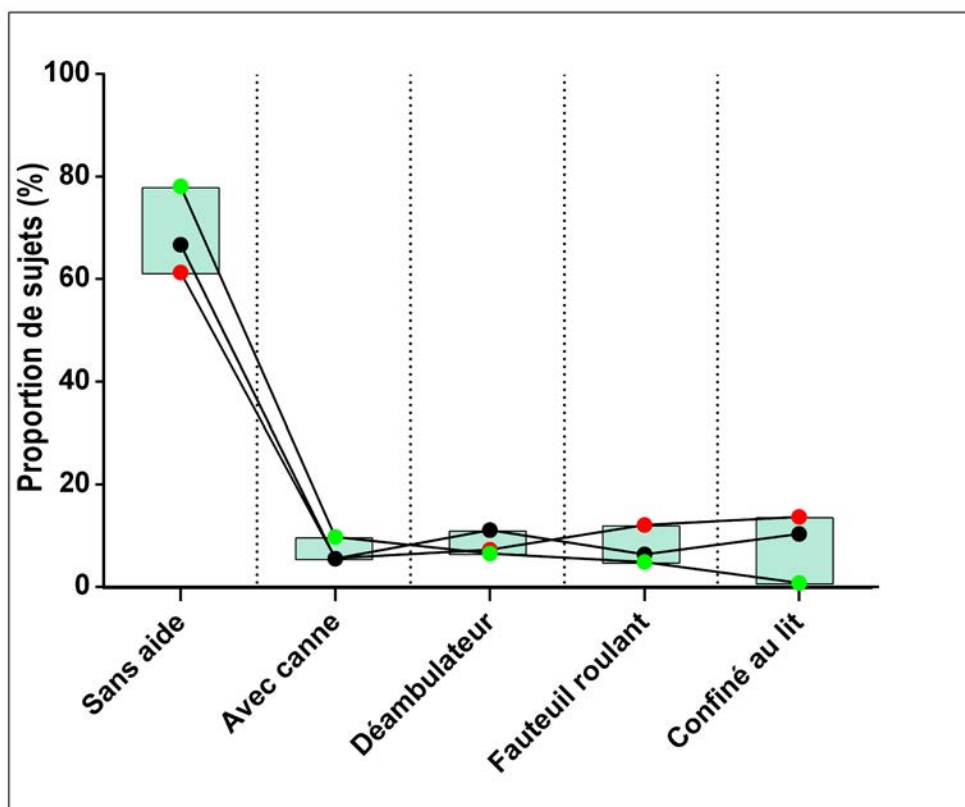


Figure 23 : Evaluation de la marche, à trois temps d'évaluation.

Représentation graphique : première évaluation médicale de la marche (—●—) ; évaluation de la marche la moins bonne (—●—) ; évaluation de la marche au dernier contact médical (—●—).

Evolution de l'atteinte musculaire		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Caractéristiques au dernier contact médical			
Rémission sans séquelles	30,1%	123	83,7%
Rémission avec séquelles	43,1%	123	83,7%
Maladie toujours évolutive	37,0%	127	86,4%
Dernier dosage de CPK	445 ± 61 UI/L	114	77,6%

Tableau 19 : Evolution de l'atteinte musculaire.

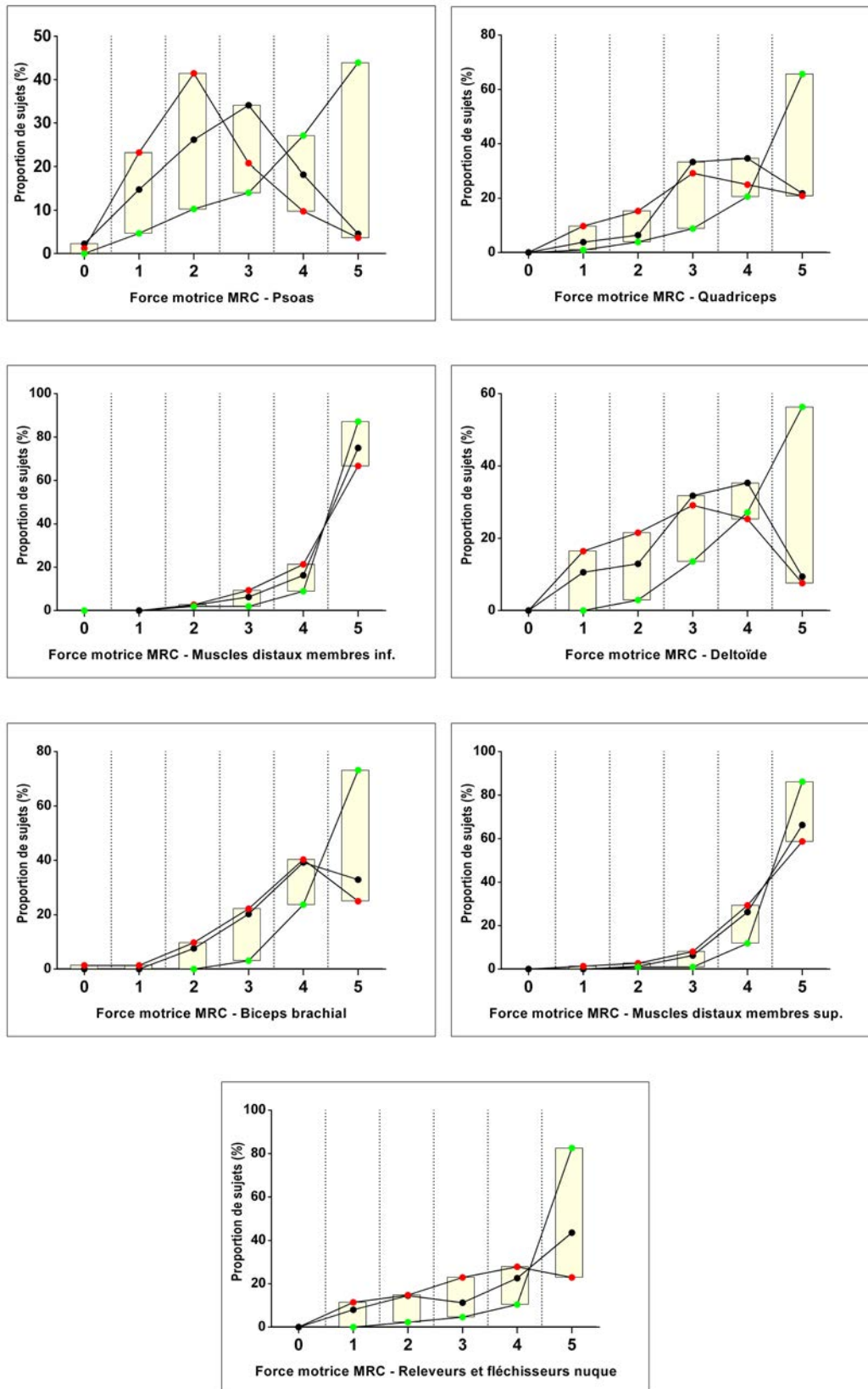


Figure 24 : Evaluation de la force motrice selon l'échelle MRC (Medical Research Council), à trois temps d'évaluation. Représentation graphique : première évaluation médicale musculaire (—●—) ; évaluation médicale musculaire la moins bonne (—●—) ; évaluation médicale musculaire au dernier contact médical (—●—).

II.1.K. Caractéristiques des signes généraux

Une asthénie était rapportée dans 60,5% des cas (pour $n=139$), une fièvre ou fébricule persistant dans 8,2% des cas (pour $n=138$).

Le poids peut également être rapporté à la taille. Plusieurs indices peuvent être calculés. Le plus utilisé est l'indice de masse corporelle [399]. Le poids moyen des patients au diagnostic était de $69,3 \pm 1,4$ kg ($n=126$) avec un Indice de Masse Corporel moyen de $24,3 \pm 0,5$ kg/m² ($n=104$). L'interprétation de l'Indice de Masse Corporel selon les recommandations pour la pratique clinique de la Haute Autorité de Santé [392] permettait d'identifier une situation de dénutrition au diagnostic pour 7,7% des patients, une situation dans les normes pour 52,9% des patients, des patients en surpoids au diagnostic dans 25,0% des cas et des patients en situation d'obésité pour 14,4% des cas ($n=104$).

Un amaigrissement était présent dans 38,8% des cas (pour $n=132$) avec une perte pondérale quantifiée pour $n=52$, supérieur à 20 kg dans 5,8% des cas, entre 15 et 20 kg dans 7,7% des cas, entre 10 et 15 kg dans 28,8% des cas, entre 5 et 10 kg dans 46,2% des cas et inférieure à 5 kg dans 11,5% des cas. L'interprétation de la mesure du poids se faisait par comparaison à une valeur de poids mesuré antérieurement (perte de poids brute ou cinétique de la perte de poids), à une valeur de référence ou à un poids dit « idéal ». La formule du poids idéal la plus utilisée est la formule de Lorentz [400]. Un poids inférieur à 85 % du poids idéal d'après l'étude de Friedmann *et al.* [401] est possiblement prédictive d'une évolution défavorable. Un poids inférieur à 85 % du poids idéal était rapporté dans 14,4% des cas, un poids compris entre le poids idéal et 85% était rapporté dans 23,1% des cas et enfin un poids supérieur au poids idéal dans 62,5% des cas (pour $n=104$).

Une perte de poids de 10 % est la valeur seuil de risque accru de complications et de nécessité d'intervention nutritionnelle et le risque en termes de morbidité et de mortalité augmente de manière linéaire avec la perte de poids à ce stade [402]. Quand la perte de poids était quantifiable (pour $n=49$), une perte de poids supérieure à 10% était rapportée dans 63,3% des cas, une perte de poids inférieure à 10% était rapportée dans 36,7% des cas.

Selon l'expertise collective de l'Inserm, la vitesse d'amaigrissement doit également être évaluée [403]. La vitesse avec laquelle se constituait l'amaigrissement était exprimée par un indice exprimée en kilogrammes par unité de temps (en semaines). Pour $n=45$, la moyenne de cet indice se situait à une valeur de $0,7 \pm 0,1$ avec un premier quartile à 0,25 et un troisième quartile à 0,8. D'après Blackburn *et al.* [404] une perte de poids de 2 % en 1 semaine équivaldrait à une perte de poids de 5 % en 1 mois ou à une perte de poids de 10 % en 6 mois.

Au-delà de ces seuils, la perte de poids devrait être considérée comme sévère. Ainsi, pour $n=42$, 57,1% des patients présentaient une dénutrition sévère, 21,4% des patients présentaient une dénutrition significative et 21,4% des patients avec une durée d'installation de l'amaigrissement supérieure à 6 mois (cf. **Tableau 20**, page 128).

Caractéristiques des signes généraux		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Asthénie	60,5%	139	94,6%
Fièvre ou fébricule persistant	8,2%	138	93,9%
Analyse du poids			
Poids moyen des patients	69,3 ± 1,4 kg	126	85,7%
Indice de Masse Corporel moyen	24,3 ± 0,5 kg/m ²	104	70,7%
<i>Dénutrition</i>	7,7%	104	70,7%
<i>Dans les normes</i>	52,9%	104	70,7%
<i>Surpoids</i>	25,0%	104	70,7%
<i>Obésité</i>	14,4%	104	70,7%
<i>Total</i>	100,0%	104	70,7%
Amaigrissement	38,8%	132	89,8%
Perte pondérale	-	52	35,4%
<i>> 20 kg</i>	5,8%	52	35,4%
<i>[15 – 20] kg</i>	7,7%	52	35,4%
<i>[10 – 15[kg</i>	28,8%	52	35,4%
<i>[5 – 10[kg</i>	46,2%	52	35,4%
<i>< 5 kg</i>	11,5%	52	35,4%
<i>Total</i>	100,0%	52	35,4%
Perte de poids > à 10 %	63,3%	49	33,3%
Poids < à 85% du poids idéal	14,4%	104	70,7%
Poids > à 85% du poids idéal	23,1%	104	70,7%
Poids > au poids idéal	62,5%	104	70,7%
Indice de vitesse d'amaigrissement (kg/semaine)	0,7 ± 0,1	45	30,6%
<i>premier quartile</i>	0,25	45	30,6%
<i>troisième quartile</i>	0,8	45	30,6%
Dénutrition sévère	57,1%	42	28,6%
Dénutrition significative	21,4%	42	28,6%
Installation de l'amaigrissement supérieure à 6 mois	21,4%	42	28,6%

Tableau 20 : Caractéristiques des signes généraux.

II.1.L. Evaluation du handicap et de la dépendance dans les activités quotidiennes

L'échelle de Rankin modifiée est une échelle utilisée pour mesurer le degré d'invalidité ou de dépendance dans les activités quotidiennes des personnes atteintes d'une invalidité d'origine neurologique. Il s'agit de la mesure la plus largement utilisée dans les essais cliniques, en particulier en situation de handicap neurologique.

Le score de Rankin modifié au début des symptômes permettait d'évaluer le handicap et le degré de dépendance du patient. Pour $n=142$, les patients ne présentaient aucun symptôme dans 2,8% des cas, pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités) dans 14,1% des cas, un handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance) dans 28,9% des cas, un handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance) dans 26,8% des cas, un handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance) dans 13,4% des cas, un handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing) dans 14,1% des cas.

Le score de Rankin modifié le moins bon au cours de l'évolution était évalué selon l'évolution par rapport à la première évolution. Pour $n=139$, les patients ne présentaient aucun symptôme dans 2,2% des cas (-0,7%), pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités) dans 10,1% des cas (-4,0%), un handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance) dans 28,1% des cas (-0,8%), un handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance) dans 18,0% des cas (-8,8%), un handicap modérément sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance) dans 18,0% des cas (+4,6%), un handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing) dans 23,7% des cas (+9,7%).

Le score de Rankin modifié au dernier contact médical était évalué selon l'évolution par rapport au moins bon score. Pour $n=135$, les patients ne présentaient aucun symptôme dans 17,0% des cas (+14,9%), pas de handicap significatif en dehors d'éventuels symptômes (capable d'assumer ses rôles, capable de mener ses activités) dans 36,3% des cas (+26,2%), un handicap léger (incapable de mener à bien toutes ses activités antérieures, capable de mener ses propres affaires sans assistance) dans 25,9% des cas (-2,1%), un handicap modéré (requiert certaines aides, capable de marcher sans assistance) dans 8,9% des cas (-9,1%), un handicap modérément

sévère (incapable de marcher sans assistance, incapable de s'occuper de ses propres besoins sans assistance) dans 8,1% des cas (-15,6%), un handicap sévère (confiné au lit, incontinent et nécessitant une attention et des soins constants de nursing) dans 0,7% des cas (-23,0%) (cf. **Figure 25**, page 130).

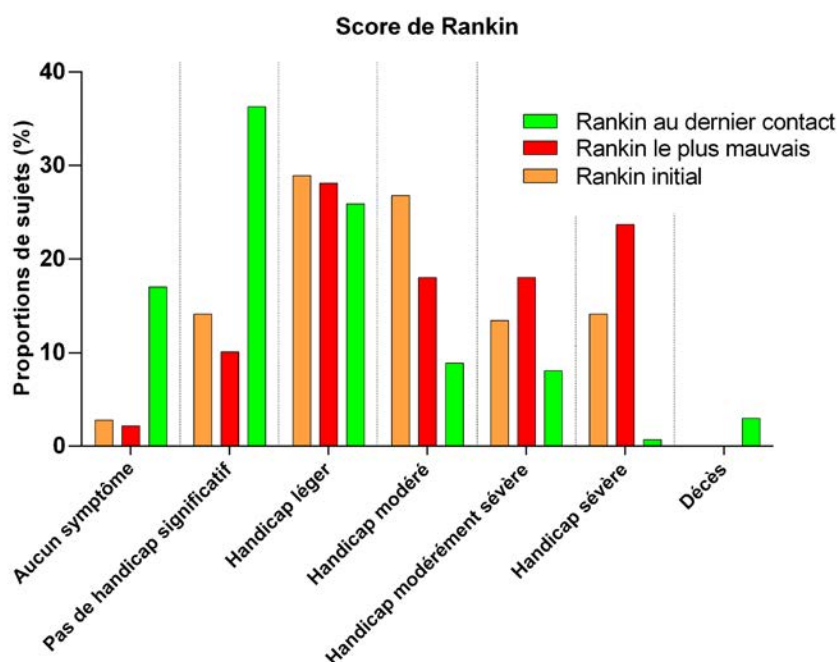


Figure 25 : Evolution du score de Rankin à 3 temps d'évaluation. Score de Rankin modifié au dernier contact médical. Score de Rankin le plus mauvais et score de Rankin au moment des premiers symptômes.

II.1.M. Caractéristiques de l'atteinte cardiaque

II.1.M.a Définition de l'atteinte cardiaque et chronologie diagnostique

La présence d'une atteinte cardiaque était retrouvée dans 49,7% des cas (pour $n=147$). L'atteinte cardiaque était définie par un trouble du rythme ou de conduction dans les antécédents ou objectifs à l'ECG ou sur la base d'un holter-ECG au cours du suivi, une myocardite, une péricardite, une insuffisance cardiaque objectivée par un examen échocardiographique, à l'IRM cardiaque ou à la scintigraphie myocardique. Pour $n=43$, au diagnostic de maladie à anti-SRP, l'atteinte cardiaque était de diagnostic antérieur dans 39,5% des cas, de diagnostic postérieur dans 51,2% des cas et concomitant dans 9,3% des cas. Le délai avant la mise en évidence d'une atteinte cardiaque au diagnostic de maladie à anti-SRP était de $41,3 \pm 10,3$ mois avec une médiane de 5,8 mois. Le délai entre le début des symptômes et la mise en évidence d'une atteinte cardiaque était de $55,7 \pm 12,6$ mois avec médiane à 14,8 mois.

II.1.M.b *Caractéristiques cardio-rythmiques*

Sur le plan rythmologique, 81,6% des patients avaient bénéficié d'un électrocardiogramme ou d'une Holter-ECG (ECG pour 81,6% et holter-ECG pour 19,7%). Des troubles du rythme étaient rapportés dans 17,0% des cas avec une hyperexcitabilité supra-ventriculaire (dont des extrasystoles auriculaires) dans 12,9% des cas, une hyperexcitabilité ventriculaire (dont des extrasystoles ventriculaires) dans 8,2% des cas, une fibrillation atriale dans 5,4% des cas ou une bradycardie sinusale dans 0,7% des cas. Des troubles de la conduction dans 14,3% des cas dont des blocs de branche gauche dans 2,7% des cas, des blocs atrio-ventriculaires du 1er degré dans 4,1% des cas, des blocs atrio-ventriculaires du 2ème degré de type I (Luciani-Wenckebach) dans 1,4% des cas, des blocs de branche droit dans 8,8% des cas, un héli-bloc antérieur gauche dans 4,8% des cas (cf. **Tableau 21**, page 133).

II.1.M.c *Anomalies des examens d'imagerie cardiologiques*

Sur le plan morphologique, une échocardiographie était réalisée dans 72,1% des cas et montrait une cardiopathie dilatée dans 4,8% des cas, une cardiopathie hypertrophique dans 4,1% des cas, une insuffisance cardiaque gauche dans 5,4% des cas, une dysfonction systolique dans 4,1% des cas, une dysfonction diastolique dans 6,1% des cas, une insuffisance cardiaque droite dans 2,7% des cas, un épanchement péricardique asymptomatique dans 6,1% des cas, une hypokinésie segmentaire dans 4,8% des cas, une hypokinésie diffuse dans 1,4% des cas, une PAPS moyenne de $31,5 \pm 1,6$ mmHg et une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de $62,1 \pm 1,4$ %. Il s'agissait donc une échocardiographie considérée comme anormale dans 25,2% des cas. L'IRM myocardique était réalisée dans 32,7% des cas avec une anomalie relevée dans 13,6% des cas. Un hypersignal T2 en faveur d'une myocardite était présent dans 8,2% des cas. Une prise de contraste tardive en faveur d'une fibrose myocardique était retrouvée dans 5,4% des cas, un épanchement péricardique asymptomatique dans 5,4% des cas. Une scintigraphie myocardique était réalisée dans 5,4% des cas avec un résultat anormal dans 2,7% des cas. Ainsi, le diagnostic de myocardite était porté dans 9,5% des cas, une péricardite dans 7,5% des cas, une insuffisance cardiaque dans 8,2% des cas (cf. **Tableau 21**, page 133).

II.1.M.d *Complications évolutives de l'atteinte cardiaque*

L'évolution permettait de relever des complications cardiologiques à type d'œdème aigu pulmonaire cardiogénique dans 3,4% des cas, une syncope dans 1,4% des cas, une transplantation cardiaque dans 0,7% des cas, un choc cardiogénique dans 2,0% des cas, un accident vasculaire cérébral compliquant une fibrillation atriale dans 1,4% des cas. Pour $n=75$,

une cause alternative de cardiopathie était possible dans 28,0% des cas. Ainsi, un cœur d'athlète était diagnostiqué dans 0,7% des cas, une cardiopathie imputable à une connectivité associée dans 3,4% des cas, une cardiopathie hypertrophique (ethnique, post-hypertensive...) dans 4,8% des cas, une cardiopathie ischémique dans 4,8% des cas, une cardiopathie valvulaire dans 0,7% des cas et une cardiopathie idiopathique ou liée à l'âge dans 0,7% des cas. L'évolution de l'atteinte cardiaque (pour $n=70$) était en amélioration dans 10,0% des cas, stable dans 77,1% des cas, et en aggravation dans 10,0% des cas. Le risque vital était présent dans 2,9% des cas (cf. **Tableau 21**, page 133).

Caractéristiques de l'atteinte cardiaque		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Présence d'une atteinte cardiaque	49,7%	147	100,0%
<i>identification antérieure au diagnostic</i>	39,5%	43	29,3%
<i>identification postérieure au diagnostic</i>	51,2%	43	29,3%
<i>identification concomitante au diagnostic</i>	9,3%	43	29,3%
<i>Total</i>	100,0%	43	29,3%
Délai avant atteinte cardiaque au diagnostic d'anti-SRP	41,3 ± 10,3 mois	43	29,3%
Délai avant atteinte cardiaque au début des symptômes	55,7 ± 12,6 mois	43	29,3%
Caractéristiques cardio-rythmiques			
Electrocardiogramme ou Holter-ECG	81,6%	147	100,0%
Troubles du rythme	17,0%	143	97,3%
<i>hyperexcitabilité supra-ventriculaire</i>	76,0%	25	17,0%
<i>hyperexcitabilité ventriculaire</i>	48,0%	25	17,0%
<i>fibrillation atriale</i>	32,0%	25	17,0%
<i>bradycardie sinusale</i>	4,0%	25	17,0%
Troubles de conduction	14,3%	143	97,3%
<i>bloc de branche gauche</i>	19,0%	21	14,3%
<i>bloc atrio-ventriculaire du 1er degré</i>	28,6%	21	14,3%
<i>bloc atrio-ventriculaire du 2ème degré de type I</i>	9,5%	21	14,3%
<i>bloc de branche droit</i>	61,9%	21	14,3%
<i>hémi-bloc antérieur gauche</i>	33,3%	21	14,3%
Anomalies des examens d'imagerie cardiologiques			
Echocardiographie	72,1%	147	100,0%
<i>cardiopathie dilatée</i>	4,8%	99	67,3%
<i>cardiopathie hypertrophique</i>	4,1%	99	67,3%
<i>insuffisance cardiaque gauche</i>	5,4%	99	67,3%
<i>dysfonction systolique</i>	4,1%	99	67,3%
<i>dysfonction diastolique</i>	6,1%	99	67,3%
<i>insuffisance cardiaque droite</i>	2,7%	99	67,3%
<i>épanchement péricardique asymptomatique</i>	6,1%	99	67,3%
<i>hypokinésie segmentaire</i>	4,8%	99	67,3%
<i>hypokinésie diffuse</i>	1,4%	99	67,3%
<i>PAPS moyenne</i>	31,5 ± 1,6 mmHg	99	67,3%
<i>fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne</i>	62,1 ± 1,4%	99	67,3%
<i>échocardiographie considérée comme anormale</i>	25,2%	99	67,3%
IRM myocardique	32,7%	138	93,9%
<i>IRM considérée comme anormale</i>	13,6%	46	31,3%
<i>hypersignal T2 en faveur d'une myocardite</i>	8,2%	47	32,0%
<i>prise de contraste tardive (fibrose myocardique)</i>	5,4%	44	29,9%
<i>épanchement péricardique</i>	5,4%	46	31,3%
Scintigraphie myocardique	5,4%	147	100,0%
<i>résultat anormal</i>	50,0%	8	5,4%
Myocardite attribuée aux anti-SRP	9,5%	141	95,9%
Péricardite attribuée aux anti-SRP	7,5%	140	95,2%
Insuffisance cardiaque attribuée aux anti-SRP	8,2%	140	95,2%
Complications évolutives de l'atteinte cardiaque			
Œdème aigu pulmonaire cardiogénique	3,4%	147	100,0%
Syncope cardiogénique	1,4%	147	100,0%
Transplantation cardiaque	0,7%	147	100,0%
Choc cardiogénique	2,0%	147	100,0%
Accident vasculaire cérébral par fibrillation atriale	1,4%	147	100,0%
Cause alternative de cardiopathie	28,0%	75	51,0%
<i>cœur d'athlète</i>	0,7%	147	100,0%
<i>cardiopathie imputable à une connectivite associée</i>	3,4%	147	100,0%
<i>cardiopathie hypertrophique</i>	4,8%	147	100,0%
<i>cardiopathie ischémique</i>	4,8%	147	100,0%
<i>cardiopathie valvulaire</i>	0,7%	147	100,0%
<i>cardiopathie idiopathique ou liée à l'âge</i>	0,7%	147	100,0%
Evolution de l'atteinte cardiaque			
Amélioration	10,0%	70	47,6%
Stable	77,1%	70	47,6%
Aggravation	10,0%	70	47,6%
Risque vital	2,9%	70	47,6%

Tableau 21 : Caractéristiques de l'atteinte cardiaque.

II.1.N. Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire (cf. **Tableau 22**, page 137)

II.1.N.a *Signes fonctionnels respiratoires et anomalies de l'examen pulmonaire*

Les manifestations cliniques respiratoires à type de dyspnée étaient rapportées dans 32,0% des cas (pour $n=117$), de stade NYHA à I pour 14,9% des cas, NYHA II pour 48,9% des cas, NYHA III pour 21,3% des cas, et NYHA IV pour 14,9% des cas. Une toux était retrouvée dans 9,5% des cas, un hippocratisme digital dans 4,8% des cas, une hémoptysie dans 0,7% des cas. Des anomalies auscultatoires étaient rapportées dans 18,4% des cas avec des crépitations dans 89,3% des cas ou une diminution du murmure vésiculaire dans 17,9% des cas (pour $n=28$).

II.1.N.b *Examens complémentaires pulmonaires*

Examens d'imagerie pulmonaire (cf. **Tableau 22**, page 137)

Un scanner thoracique était réalisé dans 84,4% des cas (pour $n=145$). Le délai entre le début des symptômes et la réalisation du scanner thoracique était en moyenne de $34,0 \pm 5,3$ mois avec une médiane de 9,4 mois (pour $n=105$). Pour $n=107$, au diagnostic de maladie à anti-SRP, le scanner thoracique était de réalisation antérieure dans 47,7% des cas, de réalisation postérieure dans 47,7% des cas et concomitant dans 4,7% des cas. Le délai avant la réalisation du scanner thoracique au diagnostic de maladie à anti-SRP était de $26,6 \pm 5,9$ mois avec une médiane de 1,6 mois. Le scanner thoracique était en faveur d'une pneumopathie infiltrative dans 32,0% des cas avec un aspect radiologique (pour $n=45$) évoquant un « pattern » histologique de pneumopathie interstitielle non spécifique dans 84,4% des cas, de pneumopathie interstitielle commune dans 6,7% des cas, de pneumopathie organisée cryptogénique dans 2,2% des cas, ou d'un autre type dans 6,7% des cas. Au total, des anomalies étaient objectivables au scanner thoracique dans 56,5% des cas (pour $n=124$), différents d'une pneumopathie infiltrative dans 23,0% des cas. Dans cette situation (pour $n=126$), il était rapporté des micronodules aspécifiques dans 11,1% des cas, des adénopathies médiastinales dans 11,1% des cas, un emphysème dans 7,1% des cas, un épaississement des septas dans 5,6% des cas, une dilatation des bronches dans 4,8% des cas, un épanchement pleural liquidien dans 2,4% des cas, une néoplasie dans 0,8% des cas et enfin des dysthyroïdies dans 0,8% des cas.

Explorations fonctionnelles respiratoires (cf. **Tableau 23**, page 138)

Une exploration fonctionnelle respiratoire (avec spirométrie, exploration musculaire respiratoire, transfert et échanges gazeux) était réalisée dans 62,6% des cas (pour $n=147$). En

présence d'une pneumopathie infiltrative, une exploration fonctionnelle respiratoire était réalisée dans 89,4% des cas (pour $n=47$). Le délai entre le début des symptômes et la réalisation de l'exploration fonctionnelle respiratoire était en moyenne de $36,0 \pm 5,6$ mois avec une médiane de 10,7 mois (pour $n=79$). Pour $n=79$, au diagnostic de maladie à anti-SRP, l'exploration fonctionnelle respiratoire était de réalisation antérieure dans 31,6% des cas, de réalisation postérieure dans 60,8% des cas et concomitant dans 7,6% des cas. Le délai avant la réalisation de l'exploration fonctionnelle respiratoire au diagnostic de maladie à anti-SRP était de $12,2 \pm 3,4$ mois avec une médiane de 1,8 mois. Un SNIP test (« Sniff Nasal Inspiratory Pressure ») était réalisé dans 20,7% des cas ($n=19$) avec une valeur entre 80-100% dans 15,8% des cas, entre 60-80% dans 42,1% des cas, entre 40-60% dans 15,8% des cas et entre 20-40% dans 26,3% des cas avec une moyenne à $61,10 \pm 5,2\%$. La mesure de la capacité pulmonaire totale (CPT) était disponible dans 78,3% des cas ($n=72$) avec une valeur supérieure à 100% dans 26,4% des cas, entre 80-100% dans 26,4% des cas, entre 60-80% dans 36,1% des cas, entre 40-60% dans 11,1% des cas avec une moyenne à $85,8 \pm 2,7\%$. La mesure de la capacité vitale (CV) était disponible dans 71,7% des cas ($n=66$) avec une valeur supérieure à 100% dans 21,2% des cas, entre 80-100% dans 27,3% des cas, entre 60-80% dans 40,9% des cas, entre 40-60% dans 9,1% des cas, entre 10-20% dans 1,5% des cas avec une moyenne à $85,5 \pm 4,5\%$. La mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS) était disponible dans 67,4% des cas ($n=62$) avec une valeur supérieure à 100% dans 24,2% des cas, entre 80-100% dans 19,4% des cas, entre 60-80% dans 40,3% des cas, entre 40-60% dans 16,1% des cas, avec une moyenne à $80,7 \pm 2,8\%$. Le rapport VEMS/CV était disponible dans 66,3% des cas ($n=61$) avec une valeur supérieure à 100% dans 4,9% des cas, entre 70-100% dans 83,6% des cas, inférieure à 70% dans 11,5% des cas avec une moyenne à $80,0 \pm 1,5\%$. La mesure du volume de réserve expiratoire (VRE) était disponible dans 20,7% des cas ($n=19$) avec une valeur supérieure à 100% dans 47,4% des cas, entre 80-100% dans 5,3% des cas, entre 60-80% dans 10,5% des cas, entre 40-60% dans 21,1% des cas, entre 20-40% dans 10,5% des cas, entre 10-20% dans 5,3% des cas avec une moyenne à $88,1 \pm 10,4\%$. La mesure du volume résiduel (VR) était disponible dans 46,7% des cas ($n=43$) avec une valeur supérieure à 100% dans 39,5% des cas, entre 80-100% dans 39,5% des cas, entre 60-80% dans 11,6% des cas, entre 40-60% dans 9,3% des cas, avec une moyenne à $98,0 \pm 4,4\%$. La mesure de la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) était disponible dans 47,8% des cas ($n=44$) avec une valeur supérieure à 100% dans 4,5% des cas, entre 80-100% dans 27,3% des cas, entre 60-80% dans 25,0% des cas, entre 40-60% dans 34,1% des cas, entre 20-40% dans 6,8%, entre 10-20% dans 2,3% des cas avec une moyenne à $65,5 \pm 3,3\%$. Le rapport DLCO/VA était disponible dans 41,3% des cas ($n=38$) avec une valeur supérieure à 100% dans 28,9% des cas, entre 80-100% dans 42,1% des cas,

entre 60-80% dans 23,7% des cas, entre 40-60% dans 5,3% des cas, avec une moyenne à $92,9 \pm 4,0\%$. L'analyse gazométrique avec mesure de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) était disponible dans 34,8% ($n=32$) avec une valeur supérieure à 100 mmHg dans 21,9% des cas, entre 80-100 mmHg dans 46,9% des cas, entre 60-80 mmHg dans 25,0% des cas, entre 40-60 mmHg dans 6,3% des cas, avec une moyenne à $87,6 \pm 2,8$ mmHg. La mesure de la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO₂) était disponible dans 40,2% ($n=37$) avec une valeur supérieure à 60 mmHg dans 2,7% des cas, entre 50-60 mmHg dans 2,7% des cas, entre 40-50 mmHg dans 32,4% des cas, entre 30-40 mmHg dans 59,5% des cas, entre 20-30 mmHg dans 2,7% des cas, avec une moyenne à $39,3 \pm 1,1$ mmHg.

Un trouble ventilatoire restrictif était identifiable dans 48,3% des cas (pour $n=87$) et un trouble ventilatoire obstructif dans 14,8% des cas (pour $n=81$).

Une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) en fin de suivi était disponible dans 29,9% des cas dont 66,0% en cas de pneumopathie infiltrative (pour $n=47$). Le délai entre la première EFR et l'EFR de fin de suivi était en moyenne de $46,4 \pm 7,0$ mois avec une médiane de 35,1 mois (pour $n=39$).

Caractéristiques cellulaires du lavage broncho-alvéolaire

Un lavage broncho-alvéolaire (LBA) était réalisé dans 12,9% des cas, dont 40,4% des cas en présence d'une pneumopathie infiltrative (pour $n=47$). La numération du LBA était inférieure à 10^3 éléments par millilitre (mL) dans 20% des cas, entre 10^3 - 10^5 /mL dans 10% des cas, entre 10^5 - $2,5 \cdot 10^5$ /mL dans 40% des cas, entre $2,5 \cdot 10^5$ - $5 \cdot 10^5$ /mL dans 20% des cas, et supérieure à $5 \cdot 10^5$ /mL dans 10% des cas. La formule du LBA comportait $70,7 \pm 6,7\%$ de macrophages, $10,4 \pm 3,7\%$ polynucléaires neutrophiles, $15,8 \pm 4,2\%$ de lymphocytes, et $3,5 \pm 1,5\%$ de polynucléaires éosinophiles (cf. **Tableau 23**, page 138).

Complications évolutives de l'atteinte pulmonaire

L'évolution et les complications de l'atteinte pulmonaire aboutissaient à une insuffisance respiratoire chronique dans 4,8% des cas (pour $n=140$), une oxygénothérapie de longue durée dans 2,7% des cas (pour $n=142$), une suspicion d'hypertension pulmonaire dans 4,1% des cas. Dans ce dernier cas, la PAPs était en moyenne de $45,1 \pm 3,0$ mmHg (pour $n=11$). Le cathétérisme cardiaque confirmait l'hypertension pulmonaire dans 8,3% des cas pour une valeur de PAPs supérieure à la valeur limite de 35 mmHg (pour $n=11$). Le recours à la ventilation mécanique (ventilation non invasive ou intubation oro-trachéale) était nécessaire dans 5,4% des cas et une transplantation pulmonaire dans 2,0% des cas (pour $n=121$).

Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Signes fonctionnels et anomalies pulmonaires			
Dyspnée	32,0%	117	79,6%
<i>NYHA I</i>	14,9%	47	32,0%
<i>NYHA II</i>	48,9%	47	32,0%
<i>NYHA III</i>	21,3%	47	32,0%
<i>NYHA IV</i>	14,9%	47	32,0%
<i>Total</i>	100,0%	47	32,0%
Toux	11,2%	125	85,0%
Hippocratisme digital	5,6%	125	85,0%
Hémoptysie	0,9%	112	76,2%
Anomalies auscultatoires	18,4%	126	85,7%
<i>crépitants</i>	89,3%	28	19,0%
<i>diminution du murmure vésiculaire</i>	17,9%	28	19,0%
Examens complémentaires pulmonaires			
Scanner thoracique	84,4%	145	98,6%
Délai entre début des symptômes et scanner thoracique	34,0 ± 5,3 mois	105	71,4%
Délai entre diagnostic d'anti-SRP et scanner thoracique	26,6 ± 5,9 mois	107	72,8%
<i>antérieure</i>	47,7%	107	72,8%
<i>postérieure</i>	47,7%	107	72,8%
<i>concomitant</i>	4,6%	107	72,8%
<i>Total</i>	100,0%	107	72,8%
Pneumopathie infiltrative	37,0%	127	86,3%
Aspect radiologique de « pattern » histologique	-	45	30,6%
<i>pneumopathie interstitielle non spécifique</i>	84,4%	45	30,6%
<i>pneumopathie interstitielle commune</i>	6,7%	45	30,6%
<i>pneumopathie organisée cryptogénique</i>	2,2%	45	30,6%
<i>autre type</i>	6,7%	45	30,6%
<i>Total</i>	100,0%	45	30,6%
Anomalies objectivables	56,5%	126	84,4%
<i>anomalies différentes de pneumopathie infiltrative</i>	23,0%	126	85,7%
<i>micronodules aspécifiques</i>	11,1%	126	85,7%
<i>adénopathies médiastinales</i>	11,1%	126	85,7%
<i>emphysème</i>	7,1%	126	85,7%
<i>épaississement des septas</i>	5,6%	126	85,7%
<i>dilatation des bronches</i>	4,8%	126	85,7%
<i>épanchement pleural liquidien</i>	2,4%	126	85,7%
<i>néoplasie</i>	0,8%	126	85,7%
<i>thyroïdopathie</i>	0,8%	126	85,7%

Tableau 22 : Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire (signes fonctionnels et anomalies pulmonaires, scanner thoracique).

Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	62,6%	147	100,0%
EFR en cas de pneumopathie infiltrative	89,4%	47	32,0%
Délai entre début des symptômes et EFR	36,0 ± 5,6 mois	79	53,7%
<i>EFR antérieure</i>	31,6%	79	53,7%
<i>EFR postérieure</i>	60,8%	79	53,7%
<i>EFR concomitant</i>	7,6%	79	53,7%
<i>Total</i>	100,0%	79	53,7%
Délai entre diagnostic de maladie à anti-SRP et EFR	12,2 ± 3,4 mois	79	53,7%
<i>SNIP « Sniff Nasal Inspiratory Pressure » test</i>	61,10 ± 5,2%	19	12,9%
<i>Capacité pulmonaire totale (CPT)</i>	85,8 ± 2,7%	72	49,0%
<i>Capacité vitale (CV)</i>	85,5 ± 4,5%	66	44,9%
<i>Volume expiratoire maximum seconde (VEMS)</i>	80,7 ± 2,8%	62	42,2%
<i>Rapport VEMS/CV</i>	80,0 ± 1,5%	61	41,5%
<i>Volume de réserve expiratoire (VRE)</i>	88,1 ± 10,4%	19	12,9%
<i>Volume résiduel (VR)</i>	98,0 ± 4,4%	43	29,3%
<i>Diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO)</i>	65,5 ± 3,3%	44	29,9%
<i>Rapport DLCO/VA</i>	92,9 ± 4,0%	38	25,9%
<i>Pression artérielle en oxygène (PaO2)</i>	87,6 ± 2,8 mmHg	32	21,8%
<i>Pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO2)</i>	39,3 ± 1,1 mmHg	37	25,2%
Trouble ventilatoire restrictif	48,3%	87	59,2%
Trouble ventilatoire obstructif	14,8%	81	55,1%
EFR en fin de suivi	29,9%	147	100,0%
<i>EFR en fin de suivi en cas de pneumopathie infiltrative</i>	66,0%	47	32,0%
<i>Délai entre la première EFR et EFR de fin de suivi</i>	46,4 ± 7,0 mois	39	26,5%
Lavage broncho-alvéolaire	12,9%	147	100,0%
LBA en présence d'une pneumopathie infiltrative	40,4%	47	32,0%
<i>macrophages</i>	70,7 ± 6,7%	13	8,8%
<i>polynucléaires neutrophiles</i>	10,4 ± 3,7%	12	8,2%
<i>lymphocytes</i>	15,8 ± 4,2%	13	8,8%
<i>polynucléaires éosinophiles</i>	3,5 ± 1,5%	11	7,5%
Complications évolutives de l'atteinte pulmonaire			
Insuffisance respiratoire chronique	4,8%	140	95,2%
Oxygénothérapie de longue durée	2,7%	142	96,6%
Hypertension pulmonaire	4,1%	147	100,0%
<i>PAPs moyenne</i>	45,1 ± 3,0 mmHg	11	7,5%
<i>cathétérisme cardiaque d'hypertension pulmonaire</i>	8,3%	11	7,5%
Recours à la ventilation mécanique	5,4%	147	100,0%
Transplantation pulmonaire	2,0%	121	82,3%

Tableau 23 : Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire (explorations fonctionnelles respiratoires, lavage broncho-alvéolaire, complications évolutives de l'atteinte pulmonaire).

Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire	> 100%	[80-100%]	[60-80%[[40-60%[[20-40%[[10-20%[Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
<i>SNIP « Sniff Nasal Inspiratory Pressure » test</i>	0,0%	15,8%	42,1%	15,8%	26,3%	0,0%	19	12,90%
<i>Capacité pulmonaire totale (CPT)</i>	26,4%	26,4%	36,1%	11,1%	0,0%	0,0%	72	49,00%
<i>Capacité vitale (CV)</i>	21,2%	27,3%	40,9%	9,1%	0,0%	1,5%	66	44,90%
<i>Volume expiratoire maximum seconde (VEMS)</i>	24,2%	19,4%	40,3%	16,1%	0,0%	0,0%	62	42,20%
Rapport VEMS/CV	> 100%	[70-100%]	< 70%				61	41,50%
<i>Rapport VEMS/CV</i>	4,9%	83,6%	11,5%	-	-	-	61	41,50%
<i>Volume de réserve expiratoire (VRE)</i>	47,4%	5,3%	10,5%	21,1%	10,5%	5,3%	19	12,90%
<i>Volume résiduel (VR)</i>	39,5%	39,5%	11,6%	9,3%	0,0%	0,0%	43	29,30%
<i>Diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO)</i>	4,5%	27,3%	25,0%	34,1%	6,8%	2,3%	44	29,90%
<i>Rapport DLCO/VA</i>	28,9%	42,1%	23,7%	5,3%	0,0%	0,0%	38	25,90%
Valeurs gazométriques	>100 mmHg	[80-100] mmHg	[60-80[mmHg	[40-60[mmHg	[20-40[mmHg	[10-20[mmHg		
<i>Pression artérielle en oxygène (PaO2)</i>	21,9%	46,9%	25,0%	6,3%	0,0%	0,0%	32	21,80%
<i>Pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO2)</i>	0,0%	0,0%	2,7%	35,1%	62,2%	0,0%	37	25,20%
LBA en présence d'une pneumopathie infiltrative	< 10³/mL	[10³-10⁵[/mL	[10⁵-2,5.10⁵[/mL	[2,5.10⁵-5.10⁵] /mL	> 5.10⁵/mL		10	6,80%
<i>Numération cellulaire</i>	20,0%	10,0%	40,0%	20,0%	10,0%		10	6,80%

Tableau 24 : Caractéristiques de l'atteinte pulmonaire (variables ordinales).

II.1.O. Atteintes rhumatologiques

Des arthralgies étaient rapportées dans 33,3% des cas (pour $n=145$). Il était noté des synovites dans 11,6% des cas (pour $n=145$). Ces arthralgies étaient imputables à la maladie à anti-SRP dans 59,2% des cas (pour $n=49$). Les synovites étaient imputables à la maladie à anti-SRP dans 58,8% des cas (pour $n=17$). Des érosions osseuses radiologiques étaient identifiables dans 5,4% des cas (pour $n=74$). Une atteinte monoarticulaire était retrouvée dans 5,4% des cas, oligoarticulaire (2 ou 3 articulations) dans 21,6% des cas, polyarticulaire (≥ 4 articulations) dans 73,0% des cas (pour $n=37$). La topographie de l'atteinte concernait les mains dans 41,2% des cas, les poignets dans 23,5% des cas, les coudes dans 26,5% des cas, les épaules dans 32,4% des cas, les hanches dans 14,7% des cas, les genoux dans 50,0% des cas, les chevilles dans 17,6% des cas, les pieds dans 11,8% des cas (pour $n=34$) (cf. **Tableau 25**, page 140).

Caractéristiques des atteintes rhumatologiques		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Atteintes rhumatologiques			
Arthralgies	33,3%	145	98,6%
<i>imputables à la maladie à anti-SRP</i>	59,2%	49	33,3%
Synovites	11,6%	145	98,6%
<i>imputables à la maladie à anti-SRP</i>	58,8%	17	
Erosions osseuses radiologiques	5,4%	74	50,3%
<i>atteinte monoarticulaire</i>	5,4%	37	25,9%
<i>atteinte oligoarticulaire</i>	21,6%	37	25,9%
<i>atteinte polyarticulaire</i>	73,0%	37	25,9%
<i>Total</i>	<i>100,0%</i>	<i>37</i>	<i>25,9%</i>
Topographie			
<i>mains</i>	41,2%	34	23,1%
<i>poignets</i>	23,5%	34	23,1%
<i>coudes</i>	26,5%	34	23,1%
<i>épaules</i>	32,4%	34	23,1%
<i>hanches</i>	14,7%	34	23,1%
<i>genoux</i>	50,0%	34	23,1%
<i>chevilles</i>	17,6%	34	23,1%
<i>pieds</i>	11,8%	34	23,1%

Tableau 25 : Caractéristiques de l'atteinte rhumatologique.

II.1.P. Caractéristiques de l'atteinte dermatologique

Des signes dermatologiques décrits en rapport avec une dermatomyosite étaient rapportés dans 18,4% des cas (pour $n=147$). Ainsi, des signes dermatologiques à type de d'œdème liliacé des paupières dans 6,1% des cas, un rash érythémateux dans 12,2% des cas (avec spécifiquement un érythème du décolleté dans 5,4% des cas et un signe du châte dans 3,4% des cas), une photosensibilité (érythème héliotrope) dans 4,8% des cas, des papules de Gottron dans 5,4% des cas et un signe de la manucure dans 0,7% des cas. Une calcinose sous-cutanée était rapportée dans 2,0% des cas, une hyperkératose fissuraire à type de « mains de

mécanicien » dans 4,1% des cas, une sclérose cutanée dans 6,8% des cas, un prurit dans 1,4% des cas, des macules hypochromes dans 0,7% des cas, un livédo dans 3,4% des cas, une dermo-hypodermite à type de fasciite dans 0,7% des cas, des œdèmes localisés dans 4,8% des cas, des hémorragies sous-unguéales en flammèche dans 1,4% des cas, des nodules sous-cutanés dans 2,0% des cas, des lésions spécifiques rapportées à une autre connectivite dans 8,2% des cas (cf. **Tableau 26**, page 141).

Caractéristiques des atteintes dermatologiques		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Signes dermatologiques de dermatomyosite	18,4%	147	100,0%
<i>œdème lilacé des paupières</i>	6,1%	147	100,0%
<i>rash érythémateux</i>	12,2%	145	98,6%
<i>érythème du décolleté</i>	5,4%	147	100,0%
<i>signe du châte</i>	3,4%	147	100,0%
<i>érythème héliotrope</i>	4,8%	143	97,3%
<i>papules de Gottron</i>	5,4%	145	98,6%
<i>signe de la manucure</i>	0,7%	147	100,0%
<i>calcinose sous-cutanée</i>	2,0%	145	98,6%
<i>« mains de mécanicien »</i>	4,1%	145	98,6%
Autres manifestations dermatologiques			
<i>sclérose cutanée</i>	6,8%	146	99,3%
<i>prurit</i>	1,4%	144	98,0%
<i>macules hypochromes</i>	0,7%	147	100,0%
<i>livédo</i>	3,4%	147	100,0%
<i>dermo-hypodermite à type de fasciite</i>	0,7%	147	100,0%
<i>œdèmes localisés</i>	4,8%	147	100,0%
<i>hémorragies unguéales en flammèche</i>	1,4%	147	100,0%
<i>nodules sous-cutanés</i>	2,0%	147	100,0%
<i>lésions spécifiques d'autres connectivites</i>	8,2%	147	100,0%

Tableau 26 : Caractéristiques des atteintes dermatologiques.

II.1.Q. Autres manifestations cliniques aspécifiques

II.1.Q.a *Signes cliniques dysimmunitaires*

Un acrosyndrome était rapporté dans 27,2% des cas. Un phénomène de Raynaud était rapporté dans 26,5% des cas et des ulcères digitaux dans 5,4% des cas. Un syndrome sec de localisation oculaire dans 15,0% des cas et buccal dans 14,3% des cas. Une atteinte rénale avec protéinurie était retrouvée dans 5,4% des cas, une hématurie dans 4,1% des cas et une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min) dans 2,0% des cas. Une neuropathie périphérique était rapportée dans 4,8% des cas. Des adénopathies étaient retrouvées dans 10,9% des cas dont des adénopathies profondes dans 10,2% des cas et périphériques dans 3,4% des cas.

II.1.Q.b Examens spécifiques de pathologies dysimmunitaires

Une capillaroscopie était réalisée dans 16,3% des cas (pour $n=147$), considérée comme anormale dans 69,6% des cas (pour $n=23$), avec des mégacapillaires dans 38,1% des cas (pour $n=21$), des plages désertes avasculaires dans 23,8% des cas (pour $n=21$), des hémorragies en flammèches dans 28,6% des cas (pour $n=21$) (cf. **Tableau 27**, page 142).

Une biopsie des glandes salivaires accessoires était réalisée dans 18,4% des cas (pour $n=147$) avec une histologie de sialadénite lymphocytaire de stade III ou IV selon la classification de Chisholm et Mason dans 40,0% des cas (pour $n=25$) (cf. **Tableau 27**).

Caractéristiques dysimmunitaires		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Acrosyndrome	27,2%	143	97,3%
Phénomène de Raynaud	26,5%	143	97,3%
Ulcères digitaux	5,4%	144	98,0%
Syndrome sec oculaire	15,0%	142	96,6%
Syndrome sec buccal	14,3%	143	97,3%
Atteinte rénale avec protéinurie	5,4%	130	88,4%
Atteinte rénale avec hématurie	4,1%	131	89,1%
Débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min	2,0%	132	89,8%
Neuropathie périphérique	4,8%	135	91,8%
Adénopathies	10,9%	147	100,0%
<i>profondes</i>	10,2%	16	10,9%
<i>périphériques</i>	3,4%	16	10,9%
Examens complémentaires de connectivites			
Capillaroscopie	16,3%	147	100,0%
<i>anormale</i>	69,6%	23	15,6%
<i>mégacapillaires</i>	38,1%	21	14,3%
<i>plages désertes avasculaires</i>	23,8%	21	14,3%
<i>hémorragies en flammèches</i>	28,6%	21	14,3%
Biopsie des glandes salivaires accessoires	18,4%	147	100,0%
<i>sialadénite lymphocytaire de stade III ou IV (selon Chisholm et Mason)</i>	40,0%	25	17,0%

Tableau 27 : Signes cliniques et examens complémentaires dysimmunitaires.

II.1.R. Caractéristiques des examens biologiques

II.1.R.a Caractéristiques biochimiques (cf. **Tableau 28**, page 143)

Une rhabdomyolyse était observée dans 81,6% des cas. Le taux de CPK était en moyenne de 6754 ± 640 UI/L (pour $n=138$). Le taux maximal de CPK était inférieur à 200 UI/L dans 11,6% des cas, entre 200-2500 UI/L dans 23,9% des cas, entre 2500-5000 UI/L dans 15,9% des cas, entre 5000-10000 UI/L dans 24,6% des cas, entre 10000-20000 UI/L dans 18,1% des cas, et supérieur à 20000 UI/L dans 5,8% des cas. Le taux d'aldolase était en moyenne de $86,8 \pm 19,7$ UI/L (pour $n=29$). Le taux maximal d'aldolase était inférieur à 5 UI/L dans 3,4% des cas, entre 5-25 UI/L dans 31,0% des cas, entre 25-75 UI/L dans 31,0% des cas, entre 75-150 UI/L dans

13,8% des cas, entre 150-300 UI/L dans 13,8% des cas, et supérieur à 300 UI/L dans 6,9% des cas (cf. **Tableau 28**, page 143).

Le taux moyen de CRP était de $13,0 \pm 3,4$ mg/L (pour $n=129$). Le taux de CRP était inférieur à 5 mg/L dans 49,6% des cas, entre 5-10 mg/L dans 30,2% des cas, entre 10-25 mg/L dans 13,2% des cas, entre 25-50 mg/L dans 3,1% des cas, entre 50-100 mg/L dans 0,8% des cas, et supérieur à 100 mg/L dans 3,1% des cas. Une hypergammaglobulinémie, pour une valeur de gamma-globulines supérieure à 16 g/L, était rapportée dans 30,5% des cas (pour $n=105$).

Caractéristiques des examens biologiques		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Caractéristiques biochimiques			
Rhabdomyolyse	81,6%	147	100,0%
Taux moyen de CPK	6754 ± 640 UI/L	138	93,9%
< 200 UI/L	11,6%	138	93,9%
[200-2500[UI/L	23,9%	138	93,9%
[2500-5000[UI/L	15,9%	138	93,9%
[5000-10000[UI/L	24,6%	138	93,9%
[10000-20000] UI/L	18,1%	138	93,9%
> 20000 UI/L	5,9%	138	93,9%
Total	100,0%	138	93,9%
Taux moyen d'aldolase	$86,8 \pm 19,7$ UI/L	29	19,7%
< 5 UI/L	3,5%	29	19,7%
[5-25[UI/L	31,0%	29	19,7%
[25-75[UI/L	31,0%	29	19,7%
[75-150[UI/L	13,8%	29	19,7%
[150-300] UI/L	13,8%	29	19,7%
> 300 UI/L	6,9%	29	19,7%
Total	100,0%	29	19,7%
Taux moyen de CRP	$13,0 \pm 3,4$ mg/L	129	87,8%
< 5 mg/L	49,6%	129	87,8%
[5-10[mg/L	30,2%	129	87,8%
[10-25[mg/L	13,2%	129	87,8%
[25-50[mg/L	3,1%	129	87,8%
[50-100] mg/L	0,8%	129	87,8%
> 100 mg/L	3,1%	129	87,8%
Total	100,0%	129	87,8%
Hypergammaglobulinémie	30,5%	105	71,4%

Tableau 28 : Caractéristiques biologiques (biochimiques).

II.1.R.b *Caractéristiques immunologiques*

Anticorps anti-SRP (cf. **Tableau 29**, page 144)

Par définition, tous les patients avaient une positivité des anticorps anti-SRP (pour $n=147$). Le délai entre le début des symptômes et la mise en évidence des anticorps anti-SRP était de $44,6 \pm 6,1$ mois. Un aspect évoquant un anticorps anti-SRP en immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2 était rapporté dans 36,0% des cas (pour $n=100$) avec une confirmation en immunodot dans 96,3% des cas (pour $n=107$). Un résultat d'anti-SRP était considéré comme douteux dans 20,8% des cas (pour $n=96$). Un contrôle ultérieur des anticorps anti-SRP était disponible dans 58,8% des cas (pour $n=136$) avec une négativation des anti-SRP dans 23,9% quand cette information était disponible (pour $n=88$).

Les résultats de recherche d'anticorps anti-nucléaires étaient disponibles dans 92,1% des cas (pour $n=140$). Une fluorescence de localisation nucléaire était relevée dans 45,7% des cas (pour $n=140$) avec un titre d'anti-nucléaires supérieur à 1/160 dans 42,6% des cas (pour $n=136$). La fluorescence nucléaire disponible pour $n=58$ montrait une fluorescence d'aspect moucheté retrouvée dans 79,3% des cas, un aspect de fluorescence en « nuclear dots » dans 3,4% des cas, une fluorescence nucléolaire dans 12,1% des cas, une fluorescence centromérique dans 3,4% des cas et d'aspect homogène dans 13,8% des cas. Une fluorescence de localisation cytoplasmique était relevée dans 64,4% des cas (pour $n=135$). La fluorescence cytoplasmique disponible pour $n=60$ montrait une fluorescence d'aspect diffuse retrouvée dans 81,7% des cas, un aspect de fluorescence granuleuse dans 18,3% des cas, et d'aspect filamenteux dans 1,7% des cas. Quand le titre d'anticorps anti-nucléaires était disponible (pour $n=55$), un titre inférieur ou égal à 1/160 était retrouvé dans 27,3% des cas, un titre à 1/320 dans 27,3% des cas, un titre à 1/640 dans 18,2% des cas, un titre à 1/1280 dans 18,2% des cas, un titre à 1/2560 dans 7,3% des cas et supérieur à 1/2560 dans 1,8% des cas.

Caractéristiques des examens biologiques		Pour n données disponibles	% de données disponibles
Caractéristiques immunologiques			
<i>Anticorps anti-SRP positif</i>	100,0%	147	100,0%
Délai entre début des symptômes et anticorps anti-SRP	44,6 ± 6,1 mois	34	23,1%
<i>Aspect d'anticorps anti-SRP en IFI</i>	36,0%	100	68,0%
<i>Immunodot anti-SRP</i>	96,3%	107	72,8%
Résultat d'anti-SRP douteux	20,8%	96	65,3%
Contrôle ultérieur des anticorps anti-SRP	58,8%	136	92,5%
<i>Négativation des anti-SRP</i>	23,9%	88	59,9%
Anticorps anti-nucléaires			
Localisation nucléaire	45,7%	140	95,2%
<i>fluorescence moucheté</i>	79,3%	58	39,5%
<i>fluorescence « nuclear dots »</i>	3,4%	58	39,5%
<i>fluorescence nucléolaire</i>	12,1%	58	39,5%
<i>fluorescence centromérique</i>	3,4%	58	39,5%
<i>fluorescence homogène</i>	13,8%	58	39,5%
Titre d'anti-nucléaires > 1/160	42,6%	136	92,5%
≤ 1/160ème	27,3%	55	37,4%
1/320ème	27,3%	55	37,4%
1/640ème	18,2%	55	37,4%
1/1280ème	18,2%	55	37,4%
1/2560ème	7,3%	55	37,4%
> 1/2560ème	1,8%	55	37,4%
Localisation cytoplasmique	64,4%	135	91,8%
<i>fluorescence diffuse</i>	81,7%	60	40,8%
<i>fluorescence granuleuse</i>	18,3%	60	40,8%
<i>fluorescence filamenteuse</i>	1,7%	60	40,8%

Tableau 29 : Caractéristiques biologiques (immunologiques : anti-SRP, anti-nucléaires).

Spécificités antigéniques des anticorps anti-nucléaires

Des anticorps anti-ADN natifs étaient retrouvés dans 2,9% des cas (pour $n=136$).

Des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA : *Extractable Nuclear Antigen*) étaient retrouvés dans 38,8% des cas (pour $n=147$). Un anticorps anti-SSA était retrouvé dans 29,9% des cas, de type anti-SSA/52 kDa (anti-TRIM21) dans 21,8% des cas ou de type anti-SSA/60 kDa dans 8,2% des cas (pour $n=143$). Un anticorps anti-SSB était retrouvé dans 4,9% des cas (pour $n=143$). Un anticorps anti-Sm était retrouvé dans 1,4% des cas (pour $n=143$). Un anticorps anti-RNP était retrouvé dans 2,8% des cas (pour $n=144$). Un anticorps anti- Scl70 était retrouvé dans 3,5% des cas (pour $n=144$) (cf. **Tableau 30**, page 146).

Auto-anticorps spécifiques de myosite

D'autres auto-anticorps spécifiques de myosite différents des anti-SRP étaient présents dans 6,1% des cas avec des auto-anticorps anti-PL7 dans 0,7% des cas ; des anti-PL12 dans 0,7% des cas ; des anti-Mi2 dans 2,0% des cas ; des anti-Ku dans 1,4% des cas ; des anti-PmScl dans 2,0% des cas ; des anti-TIF1 gamma dans 0,7% des cas. Il n'y avait pas d'association rapportée avec d'autres anticorps spécifiques de myosite (anti-Jo1 ; anti-EJ ; anti-OJ ; anti-HMGcoA ; anti-NXP2 ou anti-MdA5) (pour $n=147$) (cf. **Tableau 30**, page 146).

Auto-anticorps divers et autres anomalies biologiques dysimmunitaires

Un Facteur Rhumatoïde était détecté en Latex/Waaler-Rose ou ELISA et retrouvé dans 11,6% des cas, des anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA) dans 1,4% des cas, des anticorps anti-phospholipides dans 4,1% des cas (anticoagulant circulant lupique dans 0,7% des cas, anticardiolipine dans 2,7% des cas, anti-beta2Gp1 dans 2,0% des cas), des anticorps anti-muscles lisses dans 2,0% des cas, des anticorps anti-mitochondrie (M2) dans 1,4% des cas, des anticorps anti-TPO dans 2,7% des cas, des anticorps anti-thyroglobuline dans 1,4% des cas, une cryoglobulinémie dans 2,7% des cas (de type 2 dans 0,7% des cas, de type 3 dans 1,4% des cas). Des anticorps anti-cytoplastes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans 1,4% (sans spécificité antigénique anti-MPO ou anti-PR3) (cf. **Tableau 30**, page 146).

Caractéristiques des examens biologiques		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Caractéristiques immunologiques			
<i>Spécificités antigéniques des anticorps anti-nucléaires</i>			
Anti-ADN natifs	6,1%	140	95,2%
Anti-antigènes nucléaires solubles	2,9%	136	92,5%
	38,8%	147	100,0%
<i>Anticorps anti-SSA</i>	29,9%	143	97,3%
<i>Anticorps anti-SSA/52 kDa (anti-TRIM21)</i>	21,8%	105	71,4%
<i>Anticorps anti-SSA/60 kDa</i>	8,2%	105	71,4%
<i>Anticorps anti-SSB</i>	4,9%	143	97,3%
<i>Anticorps anti-Sm</i>	1,4%	143	97,3%
<i>Anticorps anti-RNP</i>	2,8%	144	98,0%
<i>Anticorps anti-Scl70</i>	3,5%	144	98,0%
<i>Auto-anticorps spécifiques de myosite</i>			
<i>Anticorps anti-PL7</i>	0,7%	134	91,2%
<i>Anticorps anti-PL12</i>	0,7%	134	91,2%
<i>Anticorps anti-Mi2</i>	2,0%	119	91,2%
<i>Anticorps anti-Ku</i>	1,4%	114	81,0%
<i>Anticorps anti-PmScl</i>	2,0%	118	77,6%
<i>Anticorps anti-TIF1 gamma</i>	0,7%	37	80,3%
<i>Autres auto-anticorps</i>			
Facteur rhumatoïde (Latex/Waaler-Rose, ELISA)	11,6%	79	53,7%
Anticorps anti-peptides citrullinés (ACPA)	1,4%	48	32,7%
Anticorps anti-phospholipides	4,1%	84	57,1%
<i>anticoagulant circulant lupique</i>	0,7%	89	60,5%
<i>anticardiopiline</i>	2,7%	50	34,0%
<i>anti-beta2Gp1</i>	2,0%	48	32,7%
Anticorps anti-muscles lisses	2,0%	69	46,9%
Anticorps anti-mitochondrie (M2)	1,4%	68	46,3%
Anticorps anti-TPO	2,7%	26	17,7%
Anticorps anti-thyrogobuline	1,4%	23	15,6%
Cryoglobulinémie	2,7%	49	33,3%
<i>type 2</i>	0,7%	49	33,3%
<i>type 3</i>	1,4%	49	33,3%
Anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	1,4%	106	72,1%

Tableau 30 : Caractéristiques biologiques (immunologiques : spécificités anti-nucléaires, anticorps spécifiques de myosite, autres auto-anticorps).

II.1.S. Stratégies thérapeutiques

II.1.S.a Agents thérapeutiques employés

Corticothérapie

Une corticothérapie en bolus intra-veineux était administrée dans 27,9% des cas (pour $n=147$) à base de solumédrol à la posologie quotidienne moyenne de $760,8 \pm 51,0$ mg, administrée dans la majorité des cas sur 3 jours continus. Cette thérapeutique était proposée en première ligne dans 62,5% des cas et dans un contexte de rechute, pour les patients n'ayant pas reçu ce traitement initialement dans 37,5% des cas (pour $n=40$).

Une corticothérapie par voie orale était administrée dans 83,0% des cas (pour $n=147$) à la posologie initiale moyenne de $0,99 \pm 0,02$ mg/kg/j avec une posologie moyenne de $61,6 \pm 1,9$ mg/j. Le délai moyen entre le début de la corticothérapie et une décroissance à une posologie de corticoïdes inférieure à 5 mg/j était de $41,3 \pm 3,6$ mois (pour $n=35$). La corticothérapie était toujours supérieure à 5 mg/j dans 58,8% des cas (pour $n=85$) lors de l'analyse du dossier médical. Le délai moyen entre le début de la corticothérapie et la fin de la corticothérapie était de $53,4 \pm 5,1$ mois (pour $n=28$). La corticothérapie était toujours en cours dans 70,8% des cas (pour $n=96$) lors de l'analyse du dossier médical. Le délai moyen entre le début des symptômes et le début de la corticothérapie était de $21,2 \pm 4,8$ mois (pour $n=110$). Le début de la corticothérapie était antérieur au début des symptômes dans 3,5% des cas pour une autre pathologie (pour $n=114$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début de la corticothérapie était de $3,7 \pm 1,1$ mois (pour $n=65$). Le début de la corticothérapie était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 43,0% des cas (pour $n=114$). La corticothérapie orale exclusive (sans autre thérapeutique immunosuppressive) était proposée dans 7,4% des cas (pour $n=122$) (cf. **Tableau 31**, page 148).

Stratégie thérapeutique		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Agents thérapeutiques corticoïdes			
Corticothérapie IV		27,9%	147
Posologie quotidienne moyenne	760,8 ± 51,0 mg	35	23,8%
Corticothérapie IV en première ligne	62,5%	40	27,2%
Corticothérapie per os		83,0%	147
Posologie quotidienne moyenne (mg/kg/j)	0,99 ± 0,02 mg/kg/j	115	78,2%
Posologie quotidienne moyenne (mg/j)	61,6 ± 1,9 mg/j	93	63,3%
Délai moyen début de la corticothérapie - décroissance posologie à 5 mg/j	41,3 ± 3,6 mois	35	23,8%
Corticothérapie toujours supérieure à 5 mg/j	58,8%	85	57,8%
Délai moyen entre début de la corticothérapie - fin de la corticothérapie	53,4 ± 5,1 mois	28	19,0%
Corticothérapie toujours en cours	70,8%	96	65,3%
Délai moyen début des symptômes - début de la corticothérapie	21,2 ± 4,8 mois	110	74,8%
Début de corticothérapie antérieure au début des symptômes	3,5%	114	77,6%
Délai moyen diagnostic de maladie à anti-SRP - début de la corticothérapie	3,7 ± 1,1 mois	114	77,6%
Début de la corticothérapie antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP	43,0%	114	77,6%
Corticothérapie orale exclusive	7,4%	122	83,0%

Tableau 31 : Stratégie thérapeutique (corticothérapie).

Traitements immunosuppresseurs synthétiques

Un traitement par méthotrexate était administré dans 57,1% des cas (pour $n=147$) avec une posologie moyenne de $19,7 \pm 0,6$ mg/semaine soit $0,29$ mg/kg/semaine (pour $n=68$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début du traitement par méthotrexate était de $26,6 \pm 5,6$ mois (pour $n=79$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par méthotrexate était de $13,5 \pm 3,8$ mois (pour $n=79$). Le délai moyen entre le début du traitement par méthotrexate et la fin de ce même traitement était de $29,3 \pm 4,3$ mois (pour $n=71$). Le début du traitement par méthotrexate était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 25,3% des cas (pour $n=79$). Le méthotrexate était toujours en cours dans 47,9% des cas (pour $n=71$) lors de l'analyse du dossier médical (cf. **Tableau 32**, page 150).

Un traitement par azathioprine était administré dans 29,3% des cas (pour $n=147$) avec une posologie moyenne de $128,5 \pm 7,3$ mg/jour soit $1,96 \pm 0,12$ mg/kg/jour (pour $n=28$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début du traitement par azathioprine était de $40,1 \pm 6,4$ mois (pour $n=41$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par azathioprine était de $19,1 \pm 4,0$ mois (pour $n=41$). Le délai moyen entre le début du traitement par azathioprine et la fin de ce même traitement était de $14,8 \pm 2,6$ mois (pour $n=36$). Le début du traitement par azathioprine était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 24,4% des cas (pour $n=41$). L'azathioprine était toujours en cours dans 33,3% des cas (pour $n=36$) lors de l'analyse du dossier médical (cf. **Tableau 32**, page 150).

Un traitement par cyclophosphamide était administré dans 8,2% des cas (pour $n=147$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début du traitement par cyclophosphamide était de $16,8 \pm 6,4$ mois (pour $n=10$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par cyclophosphamide était de $10,9 \pm 6,3$ mois (pour $n=10$).

Un traitement par mycophénolate mofétil était administré dans 12,9% des cas (pour $n=147$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début du traitement par mycophénolate mofétil était de $44,1 \pm 10,5$ mois (pour $n=17$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par mycophénolate mofétil était de $25,8 \pm 11,0$ mois (pour $n=17$). Le délai moyen entre le début du traitement par mycophénolate mofétil et la fin de ce même traitement était de $30,0 \pm 4,0$ mois (pour $n=14$). Le début du traitement par mycophénolate mofétil était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 17,6% des cas (pour $n=17$). Le mycophénolate mofétil était toujours en cours dans 50,0% des cas (pour $n=14$) lors de l'analyse du dossier médical (cf. **Tableau 32**, page 150).

Stratégie thérapeutique		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Immunosuppresseurs synthétiques			
<i>Méthotrexate</i>		147	100,0%
	57,1%		
Posologie moyenne (mg/semaine)	19,7 ± 0,6 mg/sem	68	46,3%
Posologie moyenne (mg/kg/semaine)	0,29 mg/kg/sem	68	46,3%
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	26,6 ± 5,6 mois	79	53,7%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	13,5 ± 3,8 mois	79	53,7%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	29,3 ± 4,3 mois	71	48,3%
Début du méthotrexate antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP	25,3%	79	53,7%
Méthotrexate toujours en cours	47,9%	71	48,3%
<i>Azathioprine</i>		147	100,0%
	29,3%		
Posologie moyenne (mg/j)	128,5 ± 7,3 mg/j	28	19,0%
Posologie moyenne (mg/kg/jour)	1,96 ± 0,12 mg/kg/j	28	19,0%
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	40,1 ± 6,4 mois	41	27,9%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	19,1 ± 4,0 mois	41	27,9%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	14,8 ± 2,6 mois	36	24,5%
Début de l'azathioprine antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP	24,4%	41	27,9%
Azathioprine toujours en cours	33,3%	36	24,5%
<i>Mycophénolate mofétil</i>		147	100,0%
	12,9%		
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	44,1 ± 10,5 mois	17	11,6%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	25,8 ± 11,0 mois	17	11,6%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	30,0 ± 4,0 mois	14	9,5%
Début du mycophénolate mofétil antérieur au diagnostic d'anti-SRP	17,6%	17	11,6%
Mycophénolate mofétil toujours en cours	50,0%	14	9,5%
<i>Cyclophosphamide</i>		147	100,0%
	8,2%		
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	16,8 ± 6,4 mois	10	6,8%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	10,9 ± 6,3 mois	10	6,8%
<i>Hydroxychloroquine</i>		147	100,0%
	8,2%		
<i>Ciclosporine</i>		147	100,0%
	4,1%		
<i>Sirolimus</i>		147	100,0%
	0,7%		

Tableau 32 : Stratégie thérapeutique (immunosuppresseurs synthétiques).

Traitements biologiques

Un traitement par immunoglobulines polyvalentes administré par voie intraveineuse (IgIV) était dispensé dans 55,8% des cas (pour $n=147$) à la posologie moyenne de $1,88 \pm 0,04$ g/kg (pour $n=77$) avec une moyenne de $12,2 \pm 1,4$ cures (pour $n=61$). Le délai entre le début des symptômes et le début du traitement par IgIV était de $22,0 \pm 4,8$ mois (pour $n=77$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par IgIV était de $7,8 \pm 2,0$ mois (pour $n=55$). Le début des IgIV était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 28,6% des cas (pour $n=77$). Le délai moyen entre le début de la corticothérapie et le début du traitement par IgIV était de $10,7 \pm 3,0$ mois (pour $n=70$). Le délai moyen entre le début des

IgIV et la fin de ce même traitement était de $21,9 \pm 3,5$ mois (pour $n=47$). Les IgIV étaient toujours en cours dans 36,5% des cas (pour $n=74$) lors de l'analyse du dossier médical.

Des échanges plasmatiques étaient réalisés dans 15,6% des cas (pour $n=147$) avec une moyenne de $9,0 \pm 1,9$ échanges plasmatiques (pour $n=20$). Le délai moyen entre le début des symptômes et les échanges plasmatiques était de $34,0 \pm 12,3$ mois (pour $n=21$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par échanges plasmatiques était de $10,4 \pm 6,8$ mois (pour $n=21$). Le délai moyen entre le début des échanges plasmatiques et la fin de ce même traitement était de $6,7 \pm 3,0$ mois (pour $n=18$) (cf. **Tableau 33**, page 152).

Un traitement par rituximab était administré dans 26,5% des cas (pour $n=147$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début du traitement par rituximab était de $61,2 \pm 11,7$ mois (pour $n=38$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début du traitement par rituximab était de $27,0 \pm 7,1$ mois (pour $n=38$). Le délai moyen entre le début du traitement par rituximab et la fin de ce même traitement était de $33,6 \pm 5,4$ mois (pour $n=36$). Le début du traitement par rituximab était antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 13,2% des cas (pour $n=38$). Le rituximab était toujours en cours dans 50,0% des cas (pour $n=36$) lors de l'analyse du dossier médical. Le schéma posologique comprenait un traitement par deux perfusions de rituximab à J1 et J15, de 1 g ou 500 mg par perfusion avec ré-administration à 6 mois au minimum dans 72,2% des cas contre un schéma à 375 mg/m² à J1, J8, J15, J22 dans 27,8% des cas. Le nombre moyen de cure était de $6,0 \pm 0,9$ (pour $n=26$). Le délai moyen entre la dernière injection de rituximab et le dernier contact médical était de $21,4 \pm 5,4$ mois.

Concernant les autres thérapeutiques, un traitement par ciclosporine était administré dans 4,1% des cas (pour $n=147$), un traitement par anti-TNF α était administré dans 2,7% des cas (pour $n=147$), un traitement par abatacept était administré dans 0,7% des cas (pour $n=147$), un traitement par sirolimus était administré dans 0,7% des cas (pour $n=147$), un traitement par hydroxychloroquine était administré dans 8,2% des cas (pour $n=147$), une autogreffe de cellules souches était réalisée dans 0,7% des cas (pour $n=147$) (cf. **Tableau 33**, page 152).

Stratégie thérapeutique		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Immunothérapie et thérapie ciblée			
<i>Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV)</i>	55,8%	147	100,0%
Posologie moyenne (g/kg)	1,88 ± 0,04 g/kg	77	52,4%
Nombre moyen de cure	12,2 ± 1,4 cures	61	41,5%
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	22,0 ± 4,8 mois	77	52,4%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	7,8 ± 2,0 mois	55	37,4%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	21,9 ± 3,5 mois	47	32,0%
Délai moyen : Début de la corticothérapie - Début des IgIV	10,7 ± 3,0 mois	70	47,6%
Début des IgIV antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP	28,6%	77	52,4%
IgIV toujours en cours	36,5%	74	50,3%
<i>Echanges plasmatiques</i>	15,6%	147	100,0%
Nombre moyen d'échanges plasmatiques	9,0 ± 1,9	20	13,6%
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	34,0 ± 12,3 mois	21	14,3%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	10,4 ± 6,8 mois	21	14,3%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	6,7 ± 3,0 mois	18	12,2%
<i>Rituximab</i>	26,5%	147	100,0%
Nombre moyen de cure	6,0 ± 0,9	26	17,7%
<i>Schéma à 2 perfusions (1 g à 500 mg) à J1-J15 et ré-administration à 6 mois</i>	72,2%	36	24,5%
<i>Schéma à 375 mg/m² à J1, J8, J15, J22</i>	27,8%	36	24,5%
Délai moyen : Début des symptômes - Début du traitement	61,2 ± 11,7 mois	38	25,9%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début du traitement	27,0 ± 7,1 mois	38	25,9%
Délai moyen : Début du traitement - Fin de traitement	33,6 ± 5,4 mois	36	24,5%
Début du rituximab antérieur au diagnostic de maladie à anti-SRP	13,2%	38	25,9%
Rituximab toujours en cours	50,0%	36	24,5%
Délai moyen : Dernière injection de rituximab - Dernier contact	21,4 ± 5,4 mois	28	19,0%
<i>Anti-TNF alpha</i>	2,7%	147	100,0%
<i>Abatacept</i>	0,7%	147	100,0%
<i>Autogreffe de cellules souches</i>	0,7%	147	100,0%

Tableau 33 : Stratégie thérapeutique (immunothérapie et thérapie ciblée).

II.1.S.b Caractéristiques évolutives selon les thérapeutiques employées

Délais évolutifs selon les agents thérapeutiques

L'évolutivité après introduction des thérapeutiques était indéterminée dans 9,5% des cas (pour $n=147$). Le délai moyen entre le début des symptômes et le début de tout traitement était de $22,0 \pm 4,8$ mois (pour $n=121$). Le délai moyen entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et le début de tout traitement était de $6,7 \pm 2,4$ années (pour $n=121$). Le délai moyen entre le début de tout traitement et l'arrêt de tout traitement était de $6,3 \pm 0,4$ années (pour $n=121$). Un traitement était déjà débuté avant d'avoir pu aboutir au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 44,6% des cas (pour $n=121$). Un traitement était toujours en cours dans 81,8% des cas (pour $n=121$). La pathologie était considérée comme réfractaire lorsqu'au moins 4 traitements

immunosuppresseurs ou biothérapies différents avaient été administrés (mis à part les échanges plasmatiques) dans 36,2% des cas (pour $n=138$).

La durée moyenne de suivi depuis le début des symptômes musculaires était de $5,6 \pm 1,0$ années (pour $n=145$). Le nombre d'intensifications thérapeutiques était de $1,2 \pm 0,1$ (pour $n=101$). Un événement indésirable attribuable aux traitements était retrouvé dans 34,2% des cas (pour $n=117$) (cf. **Tableau 34**, page 154).

Rémission selon les traitements d'épargne cortisonique employés

Les traitements immunosuppresseurs d'épargne cortisonique permettaient d'obtenir une rémission dans 44,0% des cas pour les IgIV (pour $n=84$), soit un taux de succès de 45,1% ($n=82$) ; une rémission dans 6,0% des cas pour les plasmaphèreses (pour $n=84$), soit un taux de succès de 21,7% ($n=23$) ; une rémission dans 35,7% des cas pour le méthotrexate (pour $n=84$), soit un taux de succès de 35,7% ($n=84$) ; une rémission dans 11,9% des cas pour l'azathioprine (pour $n=84$), soit un taux de succès de 23,3% ($n=43$) ; une rémission dans 2,4% des cas pour le cyclophosphamide (pour $n=84$), soit un taux de succès de 16,7% ($n=12$) ; une rémission dans 7,1% des cas pour le mycophénolate mofétil (pour $n=84$), soit un taux de succès de 31,6% ($n=19$) ; une rémission dans 19,0% des cas pour le rituximab (pour $n=84$), soit un taux de succès de 41,0% ($n=39$) ; une rémission dans 2,4% des cas pour la ciclosporine A (pour $n=84$), soit un taux de succès de 33,3% ($n=6$) ; une rémission dans 3,6% des cas pour l'hydroxychloroquine (pour $n=84$), soit un taux de succès de 25,0% ($n=12$) ; une rémission dans 1,2% des cas pour l'autogreffe de cellules souches (pour $n=84$), soit un taux de succès de 100,0% ($n=1$).

Caractéristiques des combinaisons d'immunosuppresseurs employées

En cas d'échec de la corticothérapie seule ou d'un immunosuppresseur seul, des combinaisons d'immunosuppresseurs permettaient d'obtenir une rémission dans 19,0% des cas pour l'association IgIV + méthotrexate (pour $n=84$), soit un taux de succès de 24,6% ($n=65$) ; une rémission dans 7,1% des cas pour l'association IgIV + rituximab (pour $n=84$), soit un taux de succès de 21,4% ($n=28$) ; une rémission dans 6,0% des cas pour l'association rituximab + méthotrexate (pour $n=84$), soit un taux de succès de 17,2% ($n=29$) ; une rémission dans 6,0% des cas pour l'association IgIV + azathioprine (pour $n=84$), soit un taux de succès de 14,7% ($n=34$) ; une rémission dans 3,6% des cas pour l'association méthotrexate + plasmaphèrese (pour $n=84$), soit un taux de succès de 14,3% ($n=21$) (cf. **Tableau 34**, page 154).

Caractéristiques évolutives selon les thérapeutiques		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
---	--	--	---

Délais évolutifs selon les agents thérapeutiques

Evolutivité indéterminée	9,5%	147	100,0%
Délai moyen : Début des symptômes - Début de tout traitement	22,0 ± 4,8 mois	121	82,3%
Délai moyen : Diagnostic de maladie à anti-SRP - Début de tout traitement	6,7 ± 2,4 mois	121	82,3%
Délai moyen : Début de tout traitement - Fin de tout traitement	6,3 ± 0,4 années	121	82,3%
Traitement antérieur avant diagnostic de maladie à anti-SRP	44,6%	121	82,3%
Traitement toujours en cours	81,8%	121	82,3%
Pathologie réfractaire (≥ 4 traitements, hors corticoïdes)	36,2%	138	93,9%
Durée moyenne de suivi	5,6 ± 1,0 années	145	98,6%
Nombre d'intensifications thérapeutiques	1,2 ± 0,1	101	68,7%
Événements indésirables des traitements	34,2%	117	79,6%

Rémission selon les agents thérapeutiques

Rémission selon les traitements employés

Rémission sous IgIV	44,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	45,1%	82	55,8%
Rémission avec plasmaphérèses	6,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	21,7%	23	15,6%
Rémission sous méthotrexate	35,7%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	35,7%	84	57,1%
Rémission sous azathioprine	11,9%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	23,3%	43	29,3%
Rémission sous cyclophosphamide	2,4%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	16,7%	12	8,2%
Rémission sous mycophénolate mofétil	7,1%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	31,6%	19	12,9%
Rémission sous rituximab	19,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	41,0%	39	26,5%
Rémission sous ciclosporine	2,4%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	33,3%	6	4,1%
Rémission sous hydroxychloroquine	3,6%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	25,0%	12	8,2%
Rémission après autogreffe de cellules souches	1,2%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	100,0%	1	0,7%

Rémission sous combinaisons d'immunosuppresseurs

IgIV + méthotrexate	19,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	24,6%	65	44,2%
IgIV + rituximab	7,1%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	21,4%	28	19,0%
Rituximab + méthotrexate	6,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	17,2%	29	19,7%
IgIV + azathioprine	6,0%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	14,7%	34	23,1%
Méthotrexate + plasmaphérèse	3,6%	84	57,1%
<i>taux de succès</i>	14,3%	21	14,3%

Tableau 34 : Caractéristiques évolutives selon les thérapeutiques et les combinaisons employées.

II.1.S.c *Délais avant rémission ou rechutes et caractéristiques prédictives*

Le délai entre les premiers symptômes et la rémission était de $34,5 \pm 5,4$ mois (pour $n=73$). Le délai entre le diagnostic de maladie à anti-SRP et la rémission était de $14,7 \pm 2,6$ mois (pour $n=73$) avec une rémission antérieure au diagnostic de maladie à anti-SRP dans 16,4% des cas (pour $n=73$). Le délai entre le début des traitements et la rémission était de $15,6 \pm 3,1$ mois (pour $n=65$).

Une rechute après une amélioration initiale était de 45,1% des cas (pour $n=122$) avec un nombre moyen de rechutes de $1,8 \pm 0,2$ (pour $n=53$). Dans 58,8% des cas (pour $n=51$), la rechute survenait après une amélioration initiale sans qu'une rémission ne soit constatée. Le délai moyen entre la rémission complète et rechute était de $31,2 \pm 3,6$ mois (pour $n=21$).

Pour $n=42$, les raisons pouvant expliquer le premier épisode de rechute étaient un arrêt ou un espacement des IgIV dans 21,4% des cas, l'arrêt ou la décroissance de la corticothérapie dans 42,9% des cas, l'arrêt ou la décroissance des traitements immunosuppresseurs synthétiques dans 7,1% des cas (dont méthotrexate dans 2,4% des cas et azathioprine dans 2,4% des cas), l'arrêt ou l'espacement des perfusions du rituximab dans 2,4% des cas, un échappement après efficacité initiale du traitement et sans modification du schéma thérapeutique dans 52,4% des cas. Un échappement sous IgIV était relevé dans 16,7% des cas, sous méthotrexate dans 31,0% des cas, sous hydroxychloroquine dans 2,4% des cas, sous mycophénolate mofétil dans 4,8% des cas, sous azathioprine dans 7,1% des cas, sous plasmaphèreses dans 2,4%, sous rituximab dans 2,4% des cas et enfin, un échappement imputable à l'arrêt de l'activité physique ou de la kinésithérapie aboutissant à un déconditionnement moteur responsable de la rechute dans 4,8% des cas (cf. **Tableau 35**, p.156).

II.1.S.d *Traitements administrés au dernier contact médical*

Pour $n=120$, une corticothérapie était toujours en cours dans 65,8% des cas (taux de maintien de 64,8%), un traitement par hydroxychloroquine était toujours en cours dans 3,3% des cas (taux de maintien de 33,3%), un traitement par méthotrexate était toujours en cours dans 35,0% des cas (taux de maintien de 50,0%), un traitement par azathioprine était toujours en cours dans 14,2% des cas (taux de maintien de 39,5%), un traitement par mycophénolate mofétil était toujours en cours dans 6,7% des cas (taux de maintien de 42,1%), un traitement par IgIV était toujours en cours dans 27,5% des cas (taux de maintien de 40,2%), un traitement par rituximab était toujours en cours dans 16,7% des cas (taux de maintien de 51,3%) et l'absence de traitement dans 15,0% des cas (cf. **Tableau 35**, page 156).

Caractéristiques évolutives selon les thérapeutiques		Pour <i>n</i> données disponibles	% de données disponibles
Délais évolutifs avant rémission ou rechute			
<i>Analyse des rémissions</i>			
Délai moyen : premiers symptômes - rémission	34,5 ± 5,4 mois	73	49,7%
Délai moyen : diagnostic de maladie à anti-SRP - rémission	14,7 ± 2,6 mois	73	49,7%
Rémission antérieure au diagnostic de maladie à anti-SRP	16,4%	73	49,7%
Délai moyen : début des traitements - rémission	15,6 ± 3,1 mois	65	44,2%
<i>Analyse des rechutes</i>			
Rechute après une amélioration initiale	45,1%	122	83,0%
Nombre moyen de rechutes	1,8 ± 0,2	53	36,1%
Rechute après une amélioration initiale sans rémission	58,8%	51	34,7%
Délai moyen : rémission complète - première rechute	31,2 ± 3,6 mois	21	14,3%
Raisons imputables au premier épisode de rechute		42	28,6%
<i>Arrêt ou espacement des IgIV</i>	21,4%	42	28,6%
<i>Arrêt ou décroissance de la corticothérapie</i>	42,9%	42	28,6%
<i>Arrêt ou décroissance des traitements immunosuppresseurs</i>	7,1%	42	28,6%
<i>méthotrexate</i>	2,4%	42	28,6%
<i>azathioprine</i>	2,4%	42	28,6%
<i>Arrêt ou espacement des perfusions du rituximab</i>	2,4%	42	28,6%
Echappement après efficacité, sans modification du schéma		42	28,6%
<i>Echappement sous méthotrexate</i>	31,0%	42	28,6%
<i>Echappement sous IgIV</i>	16,7%	42	28,6%
<i>Echappement sous azathioprine</i>	7,1%	42	28,6%
<i>Echappement sous mycophénolate mofétil</i>	4,8%	42	28,6%
<i>Echappement à l'arrêt de l'activité physique/kinésithérapie</i>	4,8%	42	28,6%
<i>Echappement sous hydroxychloroquine</i>	2,4%	42	28,6%
<i>Echappement sous plasmaphèreses</i>	2,4%	42	28,6%
<i>Echappement sous rituximab</i>	2,4%	42	28,6%
Traitements au dernier contact médical		120	81,6%
Corticothérapie	65,8%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	64,8%	122	83,0%
Hydroxychloroquine	3,3%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	33,3%	12	8,2%
Méthotrexate	35,0%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	50,0%	84	57,1%
Azathioprine	14,2%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	39,5%	43	29,3%
Mycophénolate mofétil	6,7%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	42,1%	19	12,9%
IgIV	27,5%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	40,2%	82	55,8%
Rituximab	16,7%	120	81,6%
<i>taux de maintien</i>	51,3%	39	26,5%
Absence de traitement	15,0%	120	81,6%

Tableau 35 : Caractéristiques évolutives selon les thérapeutiques (rémissions, rechutes, traitements au dernier contact médical).

II.2. Analyses épidémiologiques explicatives bivariées

Au sein de notre cohorte, nous procédions secondairement à des analyses bivariées selon les variables binomiales dépendantes et les variables explicatives d'intérêt. Cela permettait la constitution de sous-groupes avec pour but d'identifier des liens statistiques étiologiques prédictifs au sein de ces groupes (facteur de risque, facteurs protecteurs) selon les conditions d'application du test t de Student, du test du Chi² et du test de Fischer.

II.2.A. Analyse bivariée selon le sexe

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la caractéristique sexuelle était identifié avec le poids (hommes : 76,5 ± 15,8 kg vs femmes : 63,8 ± 14,0 kg ; $p < 0,0001$), la taille (hommes : 175,3 ± 6,9 cm vs femmes : 163,4 ± 6,0 cm ; $p < 0,0001$), la prévalence des pathologies auto-immunes (hommes : 21,3% vs femmes : 40,7% ; OR= 0,39 ; IC-95% [0,19-0,83], $p < 0,05$), la prévalence des pathologies auto-immunes spécifiques d'organes (hommes : 6,6% vs femmes : 20,9% ; OR= 0,27 ; IC-95% [0,08-0,83], $p < 0,05$), la prévalence d'antécédent de cardiopathie ischémique (hommes : 14,9% vs femmes : 1,5% ; OR= 11,38 ; IC-95% [1,35-95,91], $p < 0,01$), la consommation de tabac {hommes (tabagisme actif : 33,3% ; tabagisme sévère : 31,6%, pas d'exposition : 35,1%) vs femmes (tabagisme actif : 23,4% ; tabagisme sévère : 6,5%, pas d'exposition : 70,1%) ; $p < 0,0001$ }, la quantification en paquets-années (PA) (hommes : 31,0 ± 23,1 PA vs femmes : 16,2 ± 11,3 PA ; $p < 0,05$), le diagnostic initial de connectivite non précisée (hommes : 4,9% vs femmes : 16,3% ; OR= 0,27 ; IC-95% [0,07-0,97], $p < 0,05$), une consommation de benzodiazépines (hommes : 1,6% vs femmes : 11,6% ; OR= 0,13 ; IC-95% [0,02-1,02], $p < 0,05$), la prévalence de l'amyotrophie au diagnostic (hommes : 45,8% vs femmes : 22,7% ; OR= 2,88 ; IC-95% [1,37-6,06], $p < 0,01$), une prédominance axiale de l'amyotrophie (hommes : 45,8% vs femmes : 7,1% ; OR=11,00 ; IC-95% [1,24-97,97], $p < 0,05$), la prévalence d'une péricardite au cours de l'évolution (hommes : 1,7% vs femmes : 12,2% ; OR=0,13 ; IC-95% [0,02-1,02], $p < 0,05$), de même que la prévalence d'un épanchement péricardique (hommes : 0% vs femmes : 15,8% ; $p < 0,01$), les anomalies des examens cardio-rythmiques (hommes : 36,1% vs femmes : 18,6% ; OR=2,47 ; IC-95% [1,16-5,24], $p < 0,05$), les anomalies du TDM thoracique hors pneumopathie infiltrative (hommes : 32,7% vs femmes : 16,2% ; OR=2,51 ; IC-95% [1,08-5,86], $p < 0,05$), la prévalence de l'hypertension pulmonaire (hommes : 32,7% vs femmes : 16,2% ; OR=0,14 ; IC-95% [0,02-1,16], $p < 0,05$), la prévalence des manifestations articulaires (hommes : 16,4% vs femmes : 47,7% ; OR=0,22 ; IC-95% [0,10-0,48], $p < 0,0001$), la prévalence des arthralgies (hommes : 15,0% vs femmes : 47,1% ; OR=0,20

; IC-95% [0,09-0,45], $p<0,0001$), la prévalence d'un syndrome sec oculaire (hommes : 6,7% vs femmes : 22,0% ; OR=0,25 ; IC-95% [0,08-0,80], $p<0,05$), la prévalence d'un syndrome sec buccal (hommes : 5,0% vs femmes : 21,7% ; OR= 0,19; IC-95% [0,05- 0,68], $p<0,01$), la prévalence d'une fluorescence nucléaire de type nucléolaire (hommes : 0% vs femmes : 21,2% ; $p<0,05$), la prévalence des anticorps anti-TRIM21 (SSA/Ro-52kDa) et/ou anti-SSA/Ro-60kDa (hommes : 16,7% vs femmes : 36,1% ; OR= 0,35; IC-95% [0,16- 0,80], $p<0,05$), la posologie de corticothérapie en équivalent-prédnisone (hommes : $68,5 \pm 20,2$ mg vs femmes : $56,6 \pm 18,0$ mg ; $p<0,01$; sans différence significative après ajustement au poids, $p=0,98$), la tenue de la position assise à l'évaluation musculaire la moins bonne (hommes : 81,5% vs femmes : 95,7% ; OR=0,20 ; IC-95% [0,05-0,77], $p<0,05$), la prévalence d'une biopsie musculaire en zone inflammatoire à l'IRM (hommes : 76,5% vs femmes : 29,6% ; OR=7,72 ; IC-95% [1,92-31,06], $p<0,01$).

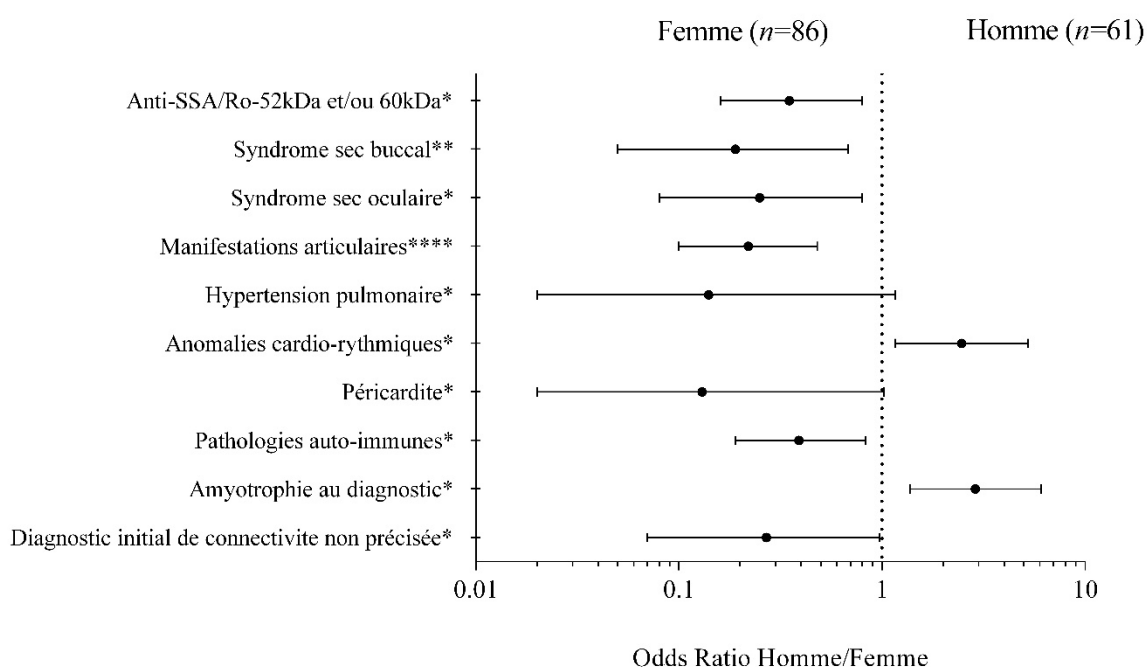


Figure 26 : Analyse bivariée selon le sexe. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$.

II.2.B. Analyse bivariée selon le caractère mélanoderme

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la caractéristique mélanoderme était identifié avec la prévalence du syndrome de Sjögren (mélanodermes : 44,4% vs non-mélanodermes : 10,3% ; OR=7,00 ; IC-95% [1,31-37,30], $p<0,05$), la prévalence d'une dyslipidémie (mélanodermes : 0% vs non-mélanodermes : 21,1% ; $p<0,05$), la prévalence des habitudes toxiques (mélanodermes : 10,0% vs non-mélanodermes : 31,6% ; OR= 0,24 ; IC-95% [0,07-0,84], $p<0,05$), la consommation de tabac {mélanodermes (tabagisme actif : 7,7% ;

tabagisme sévère : 11,5%, pas d'exposition : 80,8%) vs non-mélanodermes (tabagisme actif : 32,4%; tabagisme sévère : 18,5%, pas d'exposition : 49,1%) ; $p < 0,05$ }, l'âge au début des symptômes (mélanodermes : $35,8 \pm 14,0$ ans vs non-mélanodermes : $49,3 \pm 17,4$ ans ; $p < 0,001$), l'âge au diagnostic de maladie associée aux anti-SRP (mélanodermes : $38,5 \pm 12,9$ ans vs non-mélanodermes : $52,1 \pm 16,2$ ans ; $p < 0,0001$), le diagnostic initial de polymyosite (mélanodermes : 40,0% vs non-mélanodermes : 19,7% ; OR=2,72 ; IC-95% [1,15-6,45], $p < 0,05$), la chronologie entre diagnostic de myopathie et l'identification d'anti-SRP {mélanodermes (antérieure : 63,0% ; postérieure : 7,4% ; simultanée : 29,6%) vs non-mélanodermes (antérieure : 44,0% ; postérieure : 32,0% ; simultanée : 24,0%) ; $p < 0,05$ }, la prévalence de la rhabdomyolyse (mélanodermes : 43,3% vs non-mélanodermes : 17,9% ; OR=3,50 ; IC-95% [1,48-8,28], $p < 0,01$), la prévalence d'une péricardite au cours de l'évolution (mélanodermes : 19,2% vs non-mélanodermes : 5,3% ; OR=4,29 ; IC-95% [1,20-15,35], $p < 0,05$), de même que la prévalence d'un épanchement péricardique (mélanodermes : 21,7% vs non-mélanodermes : 5,3% ; OR=5,00 ; IC-95% [1,22-20,53], $p < 0,05$), la prévalence d'une cause alternative de cardiopathie (mélanodermes : 53,3% vs non-mélanodermes : 23,3% ; OR=3,76 ; IC-95% [1,16-12,19], $p < 0,05$), la prévalence d'une cardiopathie hypertrophique (mélanodermes : 13,3% vs non-mélanodermes : 2,6% ; OR=5,85 ; IC-95% [1,23-27,72], $p < 0,05$), un épaississement des septas pulmonaires (mélanodermes : 18,5% vs non-mélanodermes : 2,0% ; OR=11,02 ; IC-95% [2,01-60,57], $p < 0,01$), le taux de CPK (mélanodermes : 13624 ± 11159 UI/L vs non-mélanodermes : 5159 ± 5299 UI/L ; $p < 0,0001$), une hypergammaglobulinémie (mélanodermes : 52,9% vs non-mélanodermes : 26,1% ; OR=3,18 ; IC-95% [1,10-9,22], $p < 0,05$), la prévalence des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (mélanodermes : 60,0% vs non-mélanodermes : 33,3% ; OR=3,00 ; IC-95% [1,31-6,85], $p < 0,05$), la prévalence des anticorps anti-Ro/SSA (mélanodermes : 53,3% vs non-mélanodermes : 23,9% ; OR=3,63 ; IC-95% [1,58-8,36], $p < 0,01$), le recours à un traitement par cyclophosphamide (mélanodermes : 20,0% vs non-mélanodermes : 5,1% ; OR=4,63 ; IC-95% [1,37-15,58], $p < 0,05$), la prévalence d'une maladie réfractaire (≥ 4 lignes thérapeutiques successives) (mélanodermes : 56,7% vs non-mélanodermes : 30,6% ; OR=2,97 ; IC-95% [1,30-6,82], $p < 0,05$).

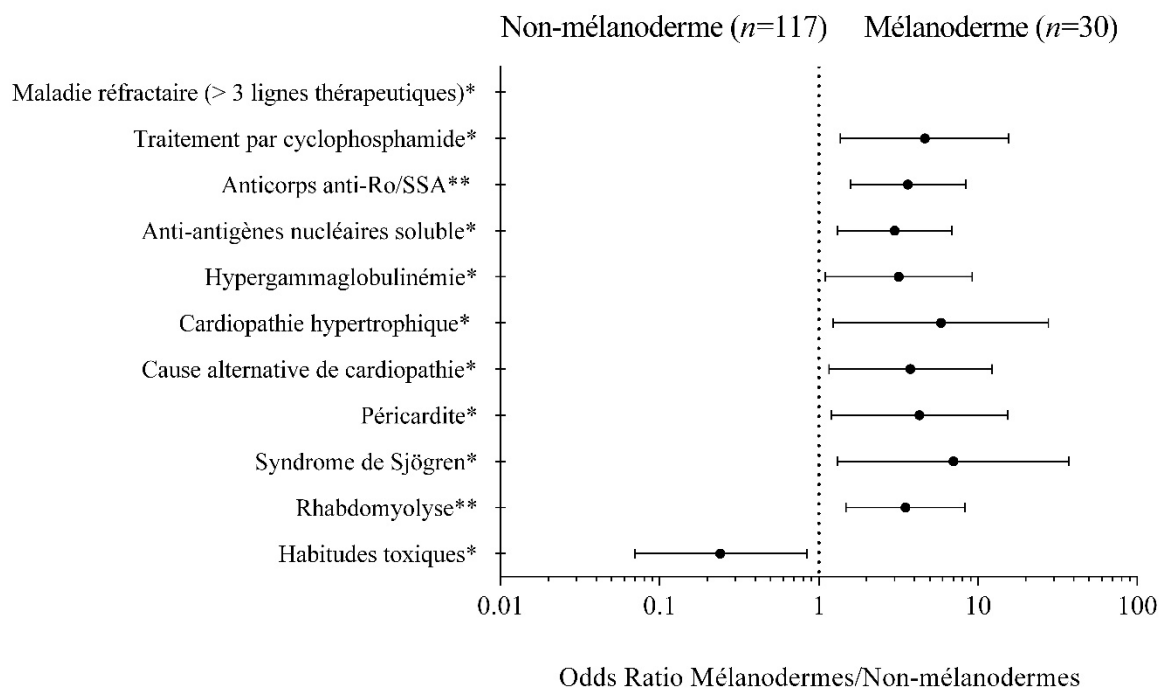


Figure 27 : Analyse bivariée selon le caractère mélanoderme. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

II.2.C. Analyse bivariée selon les antécédents néoplasiques

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour les antécédents ou survenue de cancers solides/hémopathies malignes était identifié avec la survenue d'un décès au cours de l'évolution (néoplasie : 36,8% vs pas de néoplasie : 3,9% ; OR=14,35 ; IC-95% [3,94-52,22], $p < 0,001$), la prévalence d'une cardiopathie ischémique (néoplasie : 26,3% vs pas de néoplasie : 1,6% ; OR=22,50 ; IC-95% [3,99-126,96], $p < 0,001$), la prévalence des anticorps spécifiques de myopathie auto-immune (néoplasie : 26,3% vs pas de néoplasie : 3,1% ; OR=11,07 ; IC-95% [2,66-46,09], $p < 0,01$), un traitement par rituximab (néoplasie : 5,3% vs pas de néoplasie : 29,7% ; OR=0,13 ; IC-95% [0,02-1,02], $p < 0,05$), la prévalence d'une guérison avec séquelles (néoplasie : 14,3% vs pas de néoplasie : 46,8% ; OR=0,19 ; IC-95% [0,04-0,89], $p < 0,05$), un résultat d'électroneuromyogramme neurogène (néoplasie : 36,4% vs pas de néoplasie : 9,5% ; OR=5,46 ; IC-95% [1,34-22,31], $p < 0,05$), la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (néoplasie : 0% vs pas de néoplasie : 21,3% ; $p < 0,05$).

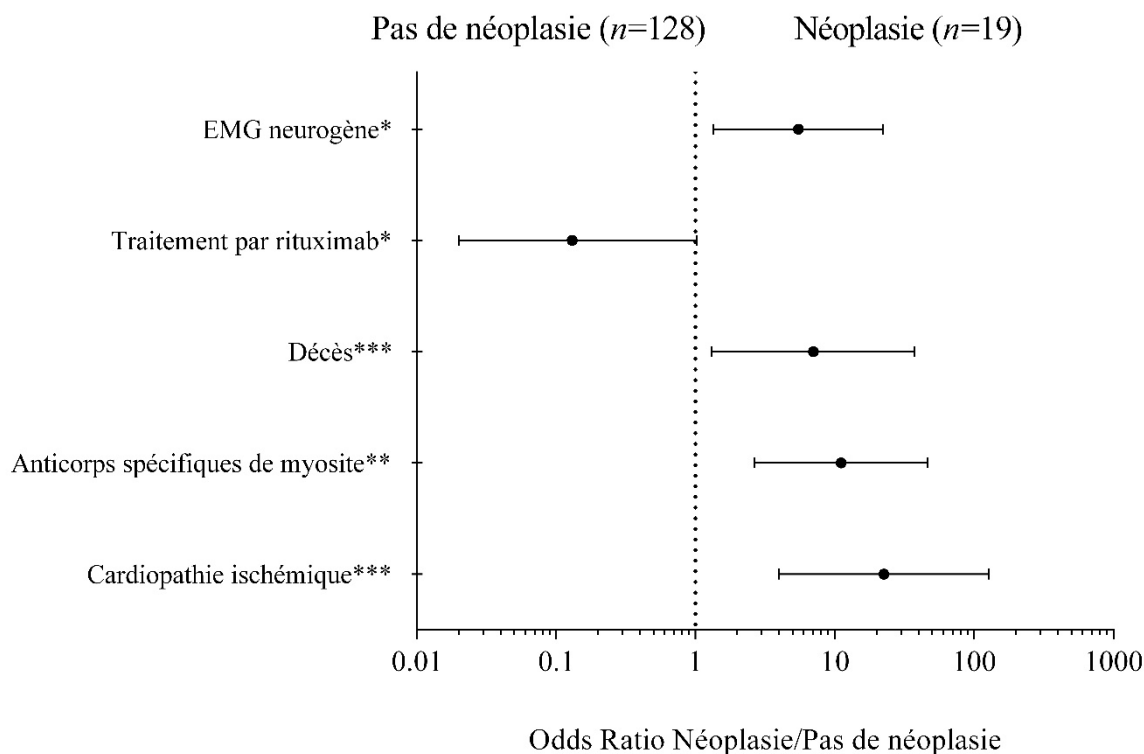


Figure 28 : Analyse bivariée selon les antécédents néoplasiques. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$. EMG : Electromyogramme.

II.2.D. Analyse bivariée selon les antécédents auto-immuns

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour les maladies auto-immunes (MAI) était identifié avec le sexe (masculin) (MAI : 27,1% vs pas de MAI : 48,5% ; OR=0,39 ; IC-95% [0,19-0,83], $p<0,05$), des éléments objectifs de pathologie musculaire (CPK, EMG, IRM, biopsie musculaire) (MAI : 77,1% vs pas de MAI : 89,9% ; OR=0,38 ; IC-95% [0,15-0,97], $p<0,05$), des arthralgies comme premiers symptômes (MAI : 33,3% vs pas de MAI : 16,2% ; OR=2,59 ; IC-95% [1,16-5,80], $p<0,05$), une sclérose cutanée comme premier symptôme (MAI : 12,5% vs pas de MAI : 0% ; $p<0,001$), une prise de contraste tardive en IRM myocardique évoquant une fibrose myocardique (MAI : 0% vs pas de MAI : 27,6% ; $p<0,05$), la prévalence des manifestations articulaires (MAI : 64,6% vs pas de MAI : 20,2% ; OR=7,20 ; IC-95% [3,34-15,53], $p<0,0001$), la prévalence des manifestations cutanées (MAI : 54,2% vs pas de MAI : 23,2% ; OR=3,91 ; IC-95% [1,87-8,14], $p<0,001$), la prévalence d'un syndrome sec oculaire (MAI : 28,3% vs pas de MAI : 9,4% ; OR=3,81 ; IC-95% [1,49-9,75], $p<0,01$), la prévalence d'un syndrome sec buccal (MAI : 26,1% vs pas de MAI : 9,3% ; OR=3,45 ; IC-95% [1,33-8,93], $p<0,05$), la présence d'adénopathies (MAI : 18,8% vs pas de MAI : 7,1% ; OR=3,03 ; IC-95% [1,05-8,72], $p<0,05$), la prévalence d'une fluorescence nucléaire (MAI :

58,7% vs pas de MAI : 39,4% ; OR=2,19 ; IC-95% [1,07-4,49], $p<0,05$), un traitement par hydroxychloroquine (MAI : 11,1% vs pas de MAI : 0% ; $p<0,05$), la réalisation d'un électroneuromyogramme (MAI : 60,4% vs pas de MAI : 80,4% ; OR=0,37 ; IC-95% [0,17-0,80], $p<0,05$), la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA) (MAI : 29,2% vs pas de MAI : 13,4% ; OR=2,66 ; IC-95% [1,13-6,25], $p<0,05$), de même qu'un résultat pathologique de BGSA (stade III ou IV de Chisholm et Mason) (MAI : 63,6% vs pas de MAI : 21,4% ; OR=6,42 ; IC-95% [1,09-37,74], $p<0,05$).

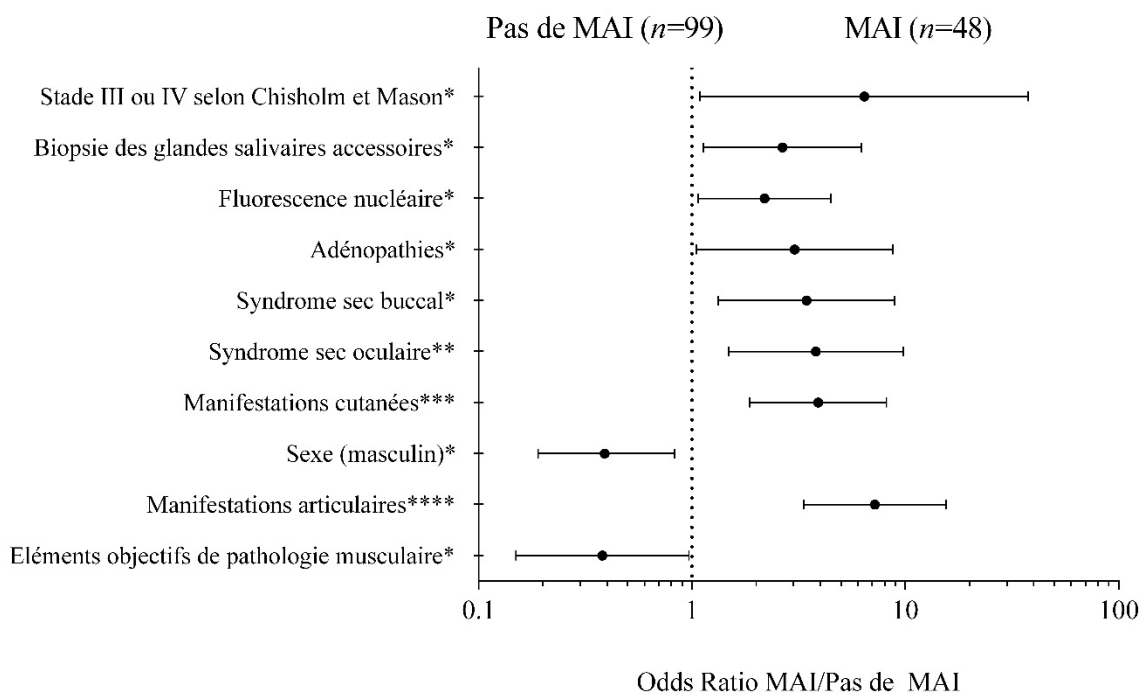


Figure 29 : Analyse bivariée selon la présence d'une maladie auto-immune. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$. MAI : Maladie Auto-Immune

II.2.E. Analyse bivariée selon les addictions et les habitudes toxiques

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour les addictions et les habitudes toxiques était identifié avec le caractère mélanoderme (toxiques : 7,5% vs pas de toxiques : 25,2% ; OR=0,24 ; IC-95% [0,07-0,84], $p<0,05$), la présence d'un syndrome obstructif (toxiques : 33,3% vs pas de toxiques : 8,3% ; OR=5,50 ; IC-95% [1,52-19,96], $p<0,05$), la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (toxiques : 34,4% vs pas de toxiques : 23,5% ; OR=4,39 ; IC-95% [1,56-12,34], $p<0,01$), la présence d'un emphyème (toxiques : 21,2% vs pas de toxiques : 2,2% ; OR=12,25 ; IC-95% [2,40-62,57], $p<0,01$), la présence d'un hippocratisme digital (toxiques : 14,7% vs pas de toxiques : 2,2% ; OR=7,67 ; IC-95% [1,41-41,69], $p<0,05$), un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome (toxiques : 40,0% vs pas de

toxiques : 22,4% ; OR=2,31; IC-95% [1,06-5,02], $p<0,05$), la dose de corticothérapie (toxiques : $1,0 \pm 0,2$ mg/kg/j vs pas de toxiques : $0,9 \pm 0,3$ mg/kg/j ; $p<0,001$).

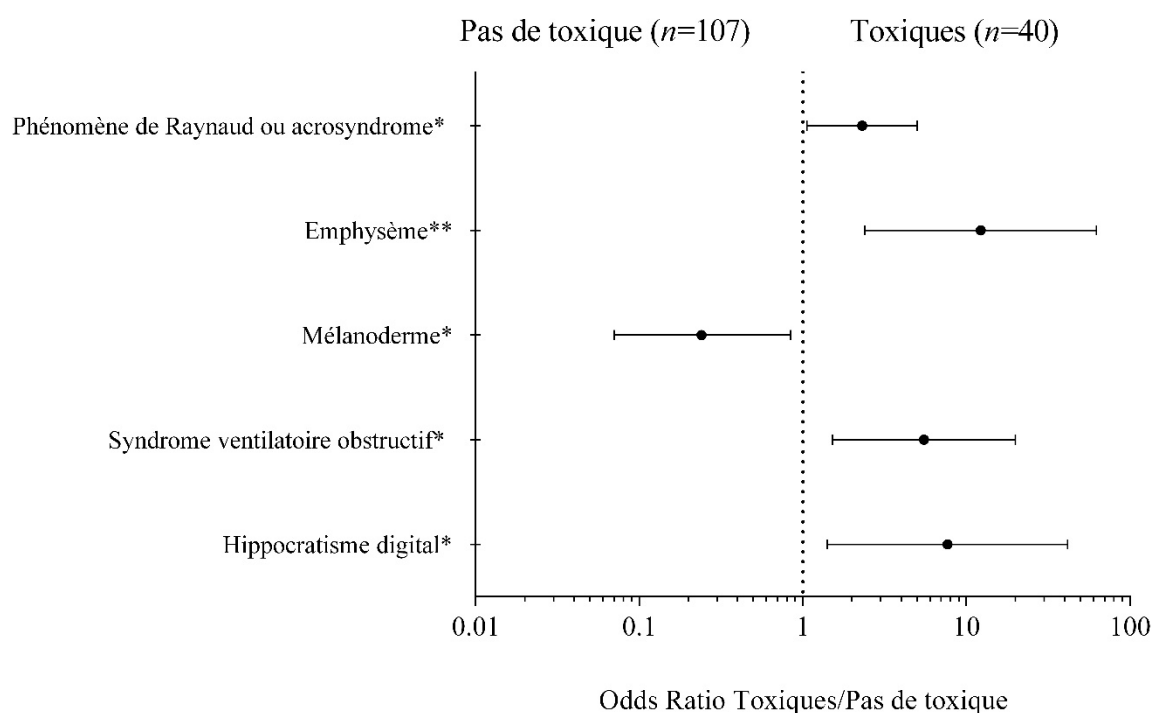


Figure 30 : Analyse bivariée selon les addictions et les habitudes toxiques. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$.

II.2.F. Analyse bivariée selon la présence d'un déficit moteur

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'un déficit moteur était identifié avec un antécédent de dysthyroïdie dysimmunitaire (déficit : 40,0% vs pas de déficit : 11,1% ; OR=5,33 ; IC-95% [1,03-27,53], $p<0,05$), un antécédent de pathologies auto-immunes systémiques (déficit : 14,2% vs pas de déficit : 36,6% ; OR=0,29 ; IC-95% [0,12-0,66], $p<0,01$), un traitement thyroïdien substitutif (déficit : 2,8% vs pas de déficit : 12,2% ; OR=0,21 ; IC-95% [0,05-0,92], $p<0,05$), des myalgies (déficit : 74,5% vs pas de déficit : 56,1% ; OR=2,29 ; IC-95% [1,07-4,90], $p<0,05$), une amyotrophie (déficit : 37,7% vs pas de déficit : 10,5% ; OR=6,07 ; IC-95% [2,00-18,47], $p<0,001$), une dysphagie (déficit : 48,0% vs pas de déficit : 9,4% ; OR=8,94 ; IC-95% [2,56-31,21], $p<0,0001$), des signes généraux au diagnostic (déficit : 72,6% vs pas de déficit : 51,2% ; OR=2,53 ; IC-95% [1,20-5,34], $p<0,05$), une asthénie (déficit : 70,7% vs pas de déficit : 47,5% ; OR=2,67 ; IC-95% [1,25-5,69], $p<0,05$), un amaigrissement (déficit : 56,5% vs pas de déficit : 12,5% ; OR=9,10 ; IC-95% [3,27-25,33], $p<0,0001$), des manifestations cardiaques (au diagnostic ou en cours d'évolution) (déficit : 55,7% vs pas de déficit : 36,6% ; OR=2,18 ; IC-95% [1,04-4,57], $p<0,05$), des troubles de

conduction (déficit : 18,6% vs pas de déficit : 4,9% ; OR=4,46 ; IC-95% [0,99-20,12], $p<0,05$), des manifestations articulaires (déficit : 29,2% vs pas de déficit : 48,8% ; OR=0,43 ; IC-95% [0,21-0,91], $p<0,05$), un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome (déficit : 33,0% vs pas de déficit : 12,2% ; OR=3,55 ; IC-95% [1,28-9,84], $p<0,05$), une rhabdomyolyse (déficit : 89,6% vs pas de déficit : 61,0% ; OR=5,53 ; IC-95% [2,28-13,39], $p<0,001$), la prévalence des anticorps anti-TRIM21 (SSA/Ro-52kDa) et/ou anti-SSA/Ro-60kDa (déficit : 33,7% vs pas de déficit : 12,8% ; OR=3,45 ; IC-95% [1,24-9,60], $p<0,05$), des anticorps anti-Scl70 (déficit : 1,0% vs pas de déficit : 10,3% ; OR=0,08 ; IC-95% [0,01-0,78], $p<0,05$), la prévalence des auto-anticorps spécifiques de myosites (exceptés anti-SRP) (déficit : 1,9% vs pas de déficit : 17,1% ; OR=0,09 ; IC-95% [0,02-0,47], $p<0,01$), dont les anti-Mi2 (déficit : 0,0% vs pas de déficit : 9,1% ; $p<0,05$), dont les anti-PmScl (déficit : 0,0% vs pas de déficit : 9,1% ; $p<0,05$), un traitement par corticothérapie seule (déficit : 3,9% vs pas de déficit : 25,0% ; OR=0,12 ; IC-95% [0,03-0,51], $p<0,01$), un traitement par IgIV (déficit : 3,9% vs pas de déficit : 25,0% ; OR=19,12 ; IC-95% [6,84-53,46], $p<0,0001$), un traitement par échanges plasmatiques (déficit : 21,7% vs pas de déficit : 0,0%, $p<0,001$), un traitement par méthotrexate (déficit : 70,8% vs pas de déficit : 22,0% ; OR=8,60 ; IC-95% [3,68-20,12], $p<0,0001$), un traitement par azathioprine (déficit : 34,0% vs pas de déficit : 17,1% ; OR= 2,50 ; IC-95% [1,01-6,19], $p<0,05$), un traitement par rituximab (déficit : 33,0% vs pas de déficit : 9,8% ; OR= 4,56 ; IC-95% [1,51-13,81], $p<0,01$), un traitement par hydroxychloroquine (déficit : 4,7% vs pas de déficit : 17,1% ; OR=0,24 ; IC-95% [0,07-0,81], $p<0,05$), une maladie réfractaire (déficit : 42,9% vs pas de déficit : 15,2% ; OR=4,20 ; IC-95% [1,50-11,73], $p<0,01$), le nombre d'intensifications thérapeutiques (déficit : $1,5 \pm 1,5$ vs pas de déficit : $0,3 \pm 0,6$; $p<0,0001$), un traitement par association IgIV + méthotrexate (déficit : 23,9% vs pas de déficit : 0,0% ; $p<0,05$), le nombre de rechutes (déficit : 54,9% vs pas de déficit : 15,6% ; OR=6,59 ; IC-95% [2,33-18,63], $p<0,001$), la présence de fibres en nécrose à la biopsie musculaire (déficit : 89,4% vs pas de déficit : 57,1% ; OR=6,33 ; IC-95% [1,79-22,42], $p<0,01$), et en régénération (déficit : 84,0% vs pas de déficit : 50,0% ; OR=5,25 ; IC-95% [1,56-17,71], $p<0,01$), une expression de l'HLA de classe I (déficit : 87,5% vs pas de déficit : 58,3% ; OR=5,00 ; IC-95% [1,30-19,16], $p<0,05$), une IRM musculaire anormale (déficit : 87,7% vs pas de déficit : 58,3% ; OR=5,10 ; IC-95% [1,27-20,56], $p<0,05$).

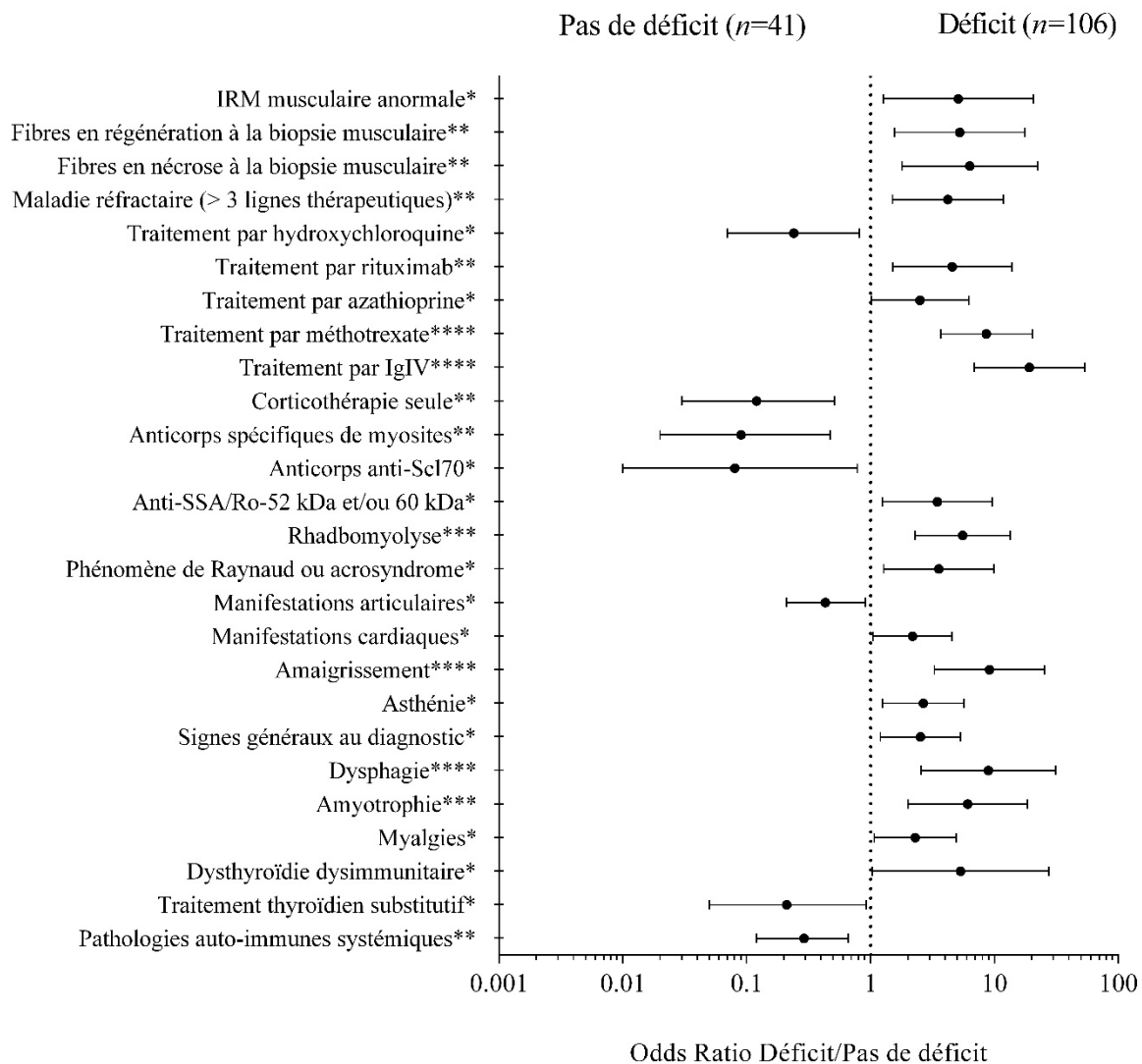


Figure 31 : Analyse bivariée selon la présence d'un déficit moteur. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

II.2.G. Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte cutanée

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'une atteinte cutanée était identifié avec un antécédent de pathologies auto-immunes (atteinte cutanée : 53,1% vs pas d'atteinte cutanée : 22,4% ; OR=3,91 ; IC-95% [1,87-8,14], $p < 0,001$), dont les pathologies auto-immunes systémiques (atteinte cutanée : 40,8% vs pas d'atteinte cutanée : 10,2% ; OR=6,07 ; IC-95% [2,55-14,45], $p < 0,0001$), la survenue d'un décès (atteinte cutanée : 0,0% vs pas d'atteinte cutanée : 12,2% ; $p < 0,01$), une dysphagie (atteinte cutanée : 20,4% vs pas d'atteinte cutanée : 4,1% ; OR=6,03 ; IC-95% [1,78-20,37], $p < 0,01$), la présence de manifestations articulaires (atteinte cutanée : 59,2% vs pas d'atteinte cutanée : 22,4% ; OR=5,01 ; IC-95% [2,39-10,51], $p < 0,0001$), un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome (atteinte

cutanée : 44,9% vs pas d'atteinte cutanée : 18,4% ; OR=3,62 ; IC-95% [1,69-7,75], $p<0,01$), un syndrome sec oculaire (atteinte cutanée : 25,5% vs pas d'atteinte cutanée : 10,5% ; OR=2,91 ; IC-95% [1,15-7,36], $p<0,05$), un syndrome sec buccal (atteinte cutanée : 23,4% vs pas d'atteinte cutanée : 10,4% ; OR=2,63 ; IC-95% [1,03-6,73], $p<0,05$), une fluorescence nucléaire (atteinte cutanée : 66,0% vs pas d'atteinte cutanée : 35,5% ; OR=3,52 ; IC-95% [1,68-7,37], $p<0,01$), un titre d'anticorps anti-nucléaires > 1/160 (atteinte cutanée : 59,6% vs pas d'atteinte cutanée : 33,7% ; OR=2,90 ; IC-95% [1,40-6,01], $p<0,01$), la présence d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (atteinte cutanée : 53,1% vs pas d'atteinte cutanée : 31,6% ; OR=2,44 ; IC-95% [1,21-4,94], $p<0,05$), un traitement par hydroxychloroquine (atteinte cutanée : 16,3% vs pas d'atteinte cutanée : 4,1% ; OR=4,59 ; IC-95% [1,31-16,09], $p<0,05$),

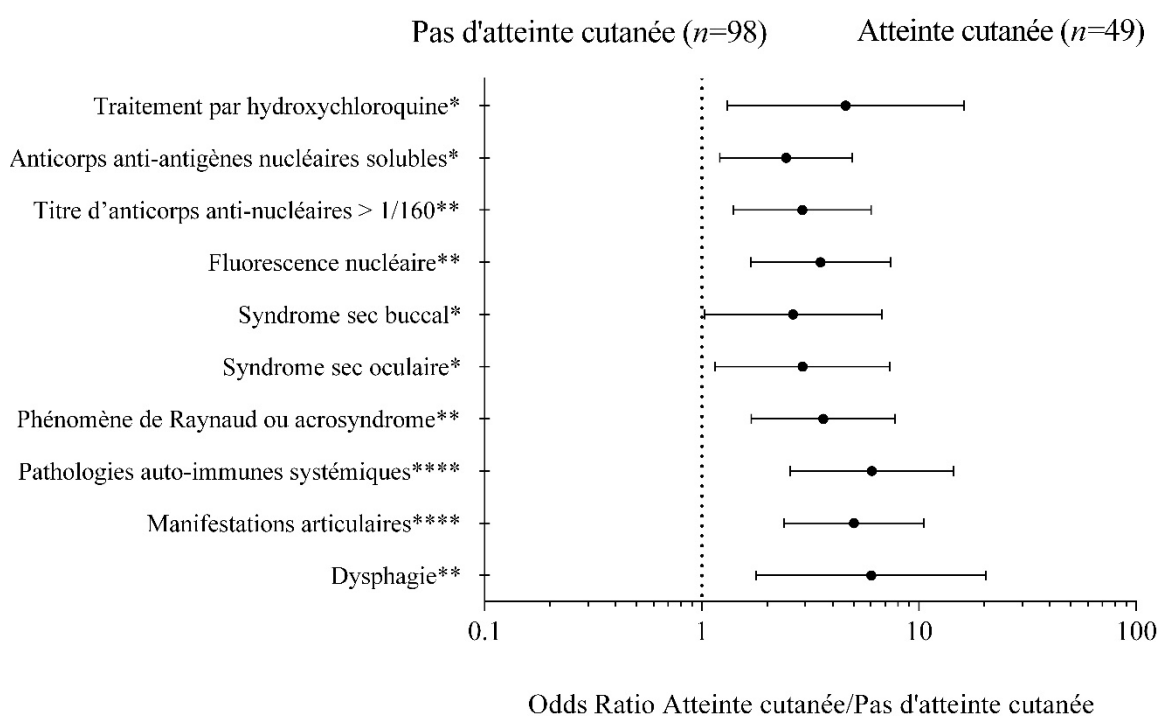


Figure 32 : Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte cutanée. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$.

II.2.H. Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte articulaire

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'une atteinte articulaire était identifié avec le sexe (masculin) (atteinte articulaire : 19,6% vs pas d'atteinte articulaire : 53,1% ; OR=0,22 ; IC-95% [0,10-0,48], $p<0,0001$), la présence de pathologies auto-immunes (atteinte articulaire : 60,8% vs pas d'atteinte articulaire : 17,7% ; OR=7,20 ; IC-95% [3,34-15,53], $p<0,0001$), à la fois pour les pathologies auto-immunes spécifiques d'organe (atteinte articulaire : 25,5% vs pas d'atteinte articulaire : 9,4% ; OR=3,31 ; IC-95% [1,30-8,39],

$p<0,05$), et aussi les pathologies auto-immunes systémiques (atteinte articulaire : 43,1% vs pas d'atteinte articulaire : 8,3% ; OR=8,34 ; IC-95% [3,35-20,76], $p<0,0001$), et en particulier un lupus érythémateux systémique (atteinte articulaire : 22,6% vs pas d'atteinte articulaire : 0,0% ; $p<0,05$), des éléments objectifs de pathologie musculaire (CPK, EMG, IRM, biopsie musculaire) (atteinte articulaire : 80,4% vs pas d'atteinte articulaire : 94,8% ; OR=0,23 ; IC-95% [0,07-0,70], $p<0,01$), une amyotrophie (atteinte articulaire : 18,8% vs pas d'atteinte articulaire : 40,7% ; OR=0,34 ; IC-95% [0,14-0,78], $p<0,05$), la présence d'un déficit moteur (atteinte articulaire : 62,0% vs pas d'atteinte articulaire : 78,9% ; OR=0,44 ; IC-95% [0,20-0,93], $p<0,05$), un reflux gastro-oesophagien (atteinte articulaire : 14,9% vs pas d'atteinte articulaire : 3,4% ; OR=5,02 ; IC-95% [1,23-20,42], $p<0,05$), une fibrose myocardique (atteinte articulaire : 0,0% vs pas d'atteinte articulaire : 26,7% ; $p<0,05$), des manifestations cutanées (atteinte articulaire : 56,9% vs pas d'atteinte articulaire : 20,8% ; OR=5,01 ; IC-95% [2,39-10,51], $p<0,0001$), une photosensibilité ou un érythème héliotrope (atteinte articulaire : 10,4% vs pas d'atteinte articulaire : 2,1% ; OR=5,41 ; IC-95% [1,01-28,99], $p<0,05$), une sclérose cutanée (atteinte articulaire : 13,7% vs pas d'atteinte articulaire : 3,2% ; OR=4,88 ; IC-95% [1,20-19,77], $p<0,05$), des signes cutanés évoquant une dermatomyosite (atteinte articulaire : 27,5% vs pas d'atteinte articulaire : 13,5% ; OR=2,42 ; IC-95% [1,03-5,64], $p<0,05$), un syndrome sec oculaire (atteinte articulaire : 30,6% vs pas d'atteinte articulaire : 7,5% ; OR=5,42 ; IC-95% [2,03-14,46], $p<0,001$), un syndrome sec buccal (atteinte articulaire : 26,5% vs pas d'atteinte articulaire : 8,5% ; OR=3,88 ; IC-95% [1,48 - 10,17], $p<0,01$), une rhabdomyolyse (atteinte articulaire : 68,6% vs pas d'atteinte articulaire : 88,5% ; OR=0,28 ; IC-95% [0,12-0,67], $p<0,01$), des anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (atteinte articulaire : 52,9% vs pas d'atteinte articulaire : 31,3% ; OR=2,48 ; IC-95% [1,23-4,98], $p<0,05$), un traitement par IgIV (atteinte articulaire : 43,1% vs pas d'atteinte articulaire : 62,5% ; OR=0,46 ; IC-95% [0,23-0,91], $p<0,05$), un traitement par échanges plasmatiques (atteinte articulaire : 5,9% vs pas d'atteinte articulaire : 20,8% ; OR=0,24 ; IC-95% [0,07-0,84], $p<0,05$), un traitement par méthotrexate (atteinte articulaire : 45,1% vs pas d'atteinte articulaire : 63,5% ; OR=0,47 ; IC-95% [0,24-0,94], $p<0,05$), un traitement par hydroxychloroquine (atteinte articulaire : 15,7% vs pas d'atteinte articulaire : 4,2% ; OR= 4,28 ; IC-95% [1,22-14,99], $p<0,05$), la réalisation d'une biopsie musculaire (atteinte articulaire : 66,7% vs pas d'atteinte articulaire : 84,2% ; OR=0,38 ; IC-95% [0,17-0,84], $p<0,05$), la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (atteinte articulaire : 31,4% vs pas d'atteinte articulaire : 11,7% ; OR=3,45 ; IC-95% [1,45-8,18], $p<0,01$),

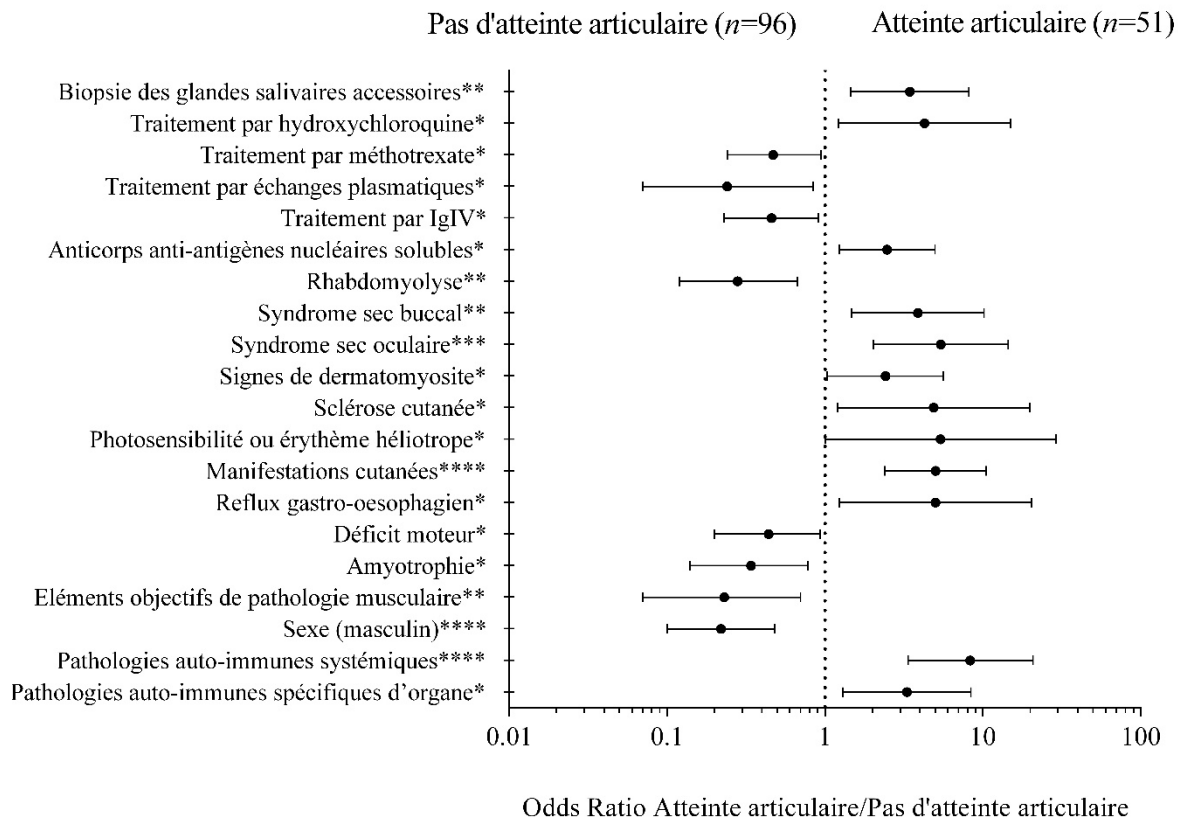


Figure 33 : Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte articulaire. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

II.2.I. Analyse bivariée selon la présence d'une pneumopathie infiltrative

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'une pneumopathie infiltrative était identifié avec la présence d'une sclérodémie systémique (atteinte pulmonaire : 40,0% vs pas d'atteinte pulmonaire : 3,7% ; OR=17,33 ; IC-95% [1,83-164,23], $p < 0,01$), des antécédents familiaux de maladie auto-immune (atteinte pulmonaire : 2,3% vs pas d'atteinte pulmonaire : 16,2% ; OR=0,12 ; IC-95% [0,02-0,99], $p < 0,05$), une sclérose cutanée (atteinte pulmonaire : 10,6% vs pas d'atteinte pulmonaire : 1,3% ; OR=9,40 ; IC-95% [1,06-83,15], $p < 0,05$), un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (atteinte pulmonaire : 14,9% vs pas d'atteinte pulmonaire : 2,5% ; OR=6,83 ; IC-95% [1,35-34,39], $p < 0,05$), présence d'une atteinte cardiaque (atteinte pulmonaire : 68,1% vs pas d'atteinte pulmonaire : 46,3% ; OR=2,48 ; IC-95% [1,17-5,27], $p < 0,05$), en particulier des troubles de la conduction (atteinte pulmonaire : 27,7% vs pas d'atteinte pulmonaire : 9,1% ; OR=3,82 ; IC-95% [1,40-10,46], $p < 0,05$), un phénomène de Raynaud (atteinte pulmonaire : 50,0% vs pas d'atteinte pulmonaire : 20,5% ; OR=3,88 ; IC-95% [1,75-8,60], $p < 0,01$), la présence d'anti-SSA (60 kDa) (atteinte pulmonaire : 28,6% vs pas d'atteinte pulmonaire : 3,4% ; OR=11,20 ; IC-95% [2,19-57,25], $p < 0,01$), un

traitement par échanges plasmatiques (atteinte pulmonaire : 25,5% vs pas d'atteinte pulmonaire : 11,3% ; OR=2,70 ; IC-95% [1,04-7,02], $p<0,05$), un traitement par azathioprine (atteinte pulmonaire : 46,8% vs pas d'atteinte pulmonaire : 23,8% ; OR=2,83 ; IC-95% [1,31- 6,10], $p<0,05$), un traitement par rituximab (atteinte pulmonaire : 36,2% vs pas d'atteinte pulmonaire : 18,8% ; OR=2,46 ; IC-95% [1,08-5,56], $p<0,05$), la présence d'une régénération des fibres à la biopsie musculaire (atteinte pulmonaire : 92,9% vs pas d'atteinte pulmonaire : 70,9% ; OR=5,33 ; IC-95% [1,13-25,17], $p<0,05$), la présence d'infiltrats inflammatoires à la biopsie musculaire (atteinte pulmonaire : 29,0% vs pas d'atteinte pulmonaire : 52,5% ; OR=0,37 ; IC-95% [0,15-0,93], $p<0,05$), la présence de dépôts de C5b9 au niveau des fibres à la biopsie musculaire (atteinte pulmonaire : 81,3% vs pas d'atteinte pulmonaire : 38,1% ; OR=7,04 ; IC-95% [1,52-32,64], $p<0,05$), la présence d'un aspect neurogène à l'EMG (atteinte pulmonaire : 2,7% vs pas d'atteinte pulmonaire : 16,7% ; OR=0,14 ; IC-95% [0,02-1,13], $p<0,05$), la réalisation d'une biopsie de glande salivaire accessoire (atteinte pulmonaire : 31,9% vs pas d'atteinte pulmonaire : 14,1% ; OR=2,86 ; IC-95% [1,18-6,92], $p<0,05$).

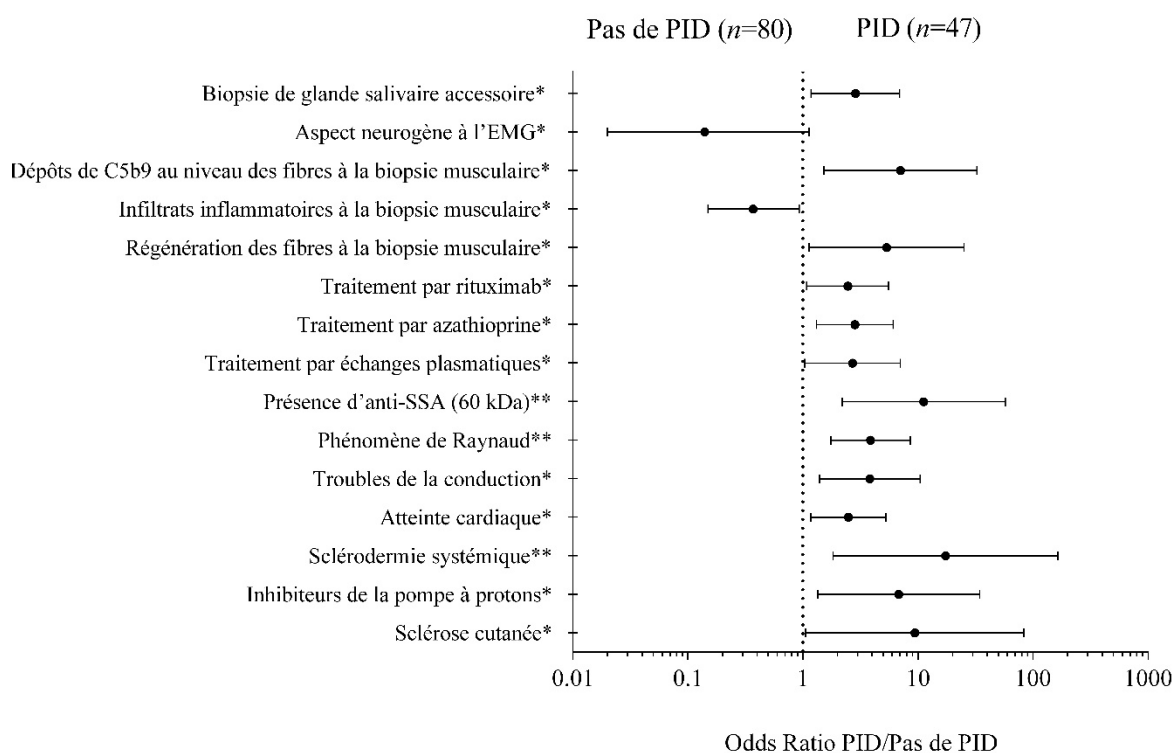


Figure 34 : Analyse bivariée selon la présence d'une pneumopathie infiltrative diffuse (PID). * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$. EMG : Electromyogramme.

II.2.J. Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte cardiaque

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'une atteinte cardiaque était identifié avec la présence d'un déficit moteur (atteinte cardiaque : 81,9% vs pas d'atteinte cardiaque : 64,4% ; OR=2,51 ; IC-95% [1,16- 5,41], $p<0,01$), un antécédent d'hypertension artérielle (atteinte cardiaque : 32,1% vs pas d'atteinte cardiaque : 14,0% ; OR=2,90 ; IC-95% [1,14-7,39], $p<0,05$), la consommation de tabac {atteinte cardiaque (tabagisme actif : 30,6% ; tabagisme sevré : 25,0%, pas d'exposition : 44,4%) vs pas d'atteinte cardiaque (tabagisme actif : 24,2%; tabagisme sevré : 8,1%, pas d'exposition : 67,7%), $p<0,001$ }, un amaigrissement (atteinte cardiaque : 53,8% vs pas d'atteinte cardiaque : 32,8% ; OR=2,39 ; IC-95% [1,18-4,83], $p<0,05$), des anomalies objectivables au TDM thoracique (atteinte cardiaque : 67,2% vs pas d'atteinte cardiaque : 43,9% ; OR=2,62; IC-95% [1,26-5,44], $p<0,05$), la présence d'une hypertension pulmonaire (atteinte cardiaque : 13,5% vs pas d'atteinte cardiaque : 0,0% ; $p<0,01$), la présence d'un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome (atteinte cardiaque : 35,1% vs pas d'atteinte cardiaque : 19,2% ; OR=2,28 ; IC-95% [1,07-4,85], $p<0,05$), un traitement par corticothérapie (atteinte cardiaque : 90,5% vs pas d'atteinte cardiaque : 75,3% ; OR=3,13 ; IC-95% [1,22-8,04], $p<0,05$), un traitement par échanges plasmatiques (atteinte cardiaque : 24,3% vs pas d'atteinte cardiaque : 6,8% ; OR=4,37 ; IC-95% [1,53-12,52], $p<0,01$), un tracé myogène à l'EMG (atteinte cardiaque : 83,0% vs pas d'atteinte cardiaque : 51,9% ; OR=4,53 ; IC-95% [1,84-11,13], $p<0,001$), une IRM musculaire anormale (atteinte cardiaque : 94,4% vs pas d'atteinte cardiaque : 69,7% ; OR=7,39 ; IC-95% [1,48-36,90], $p<0,01$), la réalisation d'une capillaroscopie (atteinte cardiaque : 23,6% vs pas d'atteinte cardiaque : 9,6% ; OR=2,91; IC-95% [1,13-7,54], $p<0,05$).

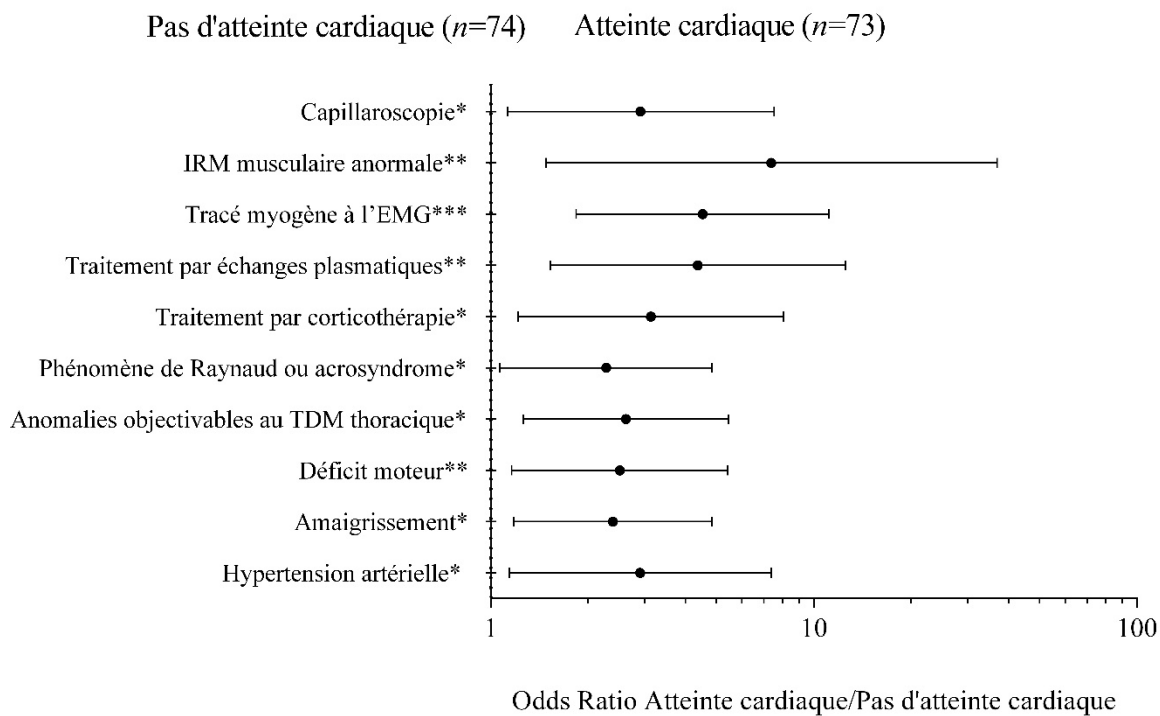


Figure 35 : Analyse bivariée selon la présence d'une atteinte cardiaque. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$. EMG : Electromyogramme.

II.2.K. Analyse bivariée selon la présence d'anticorps anti-SSA

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'anticorps anti-SSA était identifié avec le caractère mélanoderme (anti-SSA : 35,1% vs pas d'anti-SSA : 19,2% ; OR=3,63 ; IC-95% [1,58-8,36], $p<0,01$), un antécédent d'hypothyroïdie (anti-SSA : 5,9% vs pas d'anti-SSA : 35,5% ; OR=0,11 ; IC-95% [0,01-0,98], $p<0,05$), un syndrome de Sjögren (anti-SSA : 47,1% vs pas d'anti-SSA : 0,0% ; $p<0,0001$), la présence d'un déficit moteur (anti-SSA : 88,4% vs pas d'anti-SSA : 66,7% ; OR=3,80 ; IC-95% [1,37-10,53], $p<0,01$), la présence d'une asthénie (anti-SSA : 80,0% vs pas d'anti-SSA : 57,6% ; OR=2,95 ; IC-95% [1,23-7,04], $p<0,05$), la réalisation d'une échocardiographie (anti-SSA : 88,6% vs pas d'anti-SSA : 65,0% ; OR=4,19 ; IC-95% [1,52-11,57], $p<0,01$), la réalisation d'une IRM cardiaque (anti-SSA : 48,8% vs pas d'anti-SSA : 28,9% ; OR=2,35 ; IC-95% [1,10-4,99], $p<0,05$), la survenue d'une hypertension pulmonaire (anti-SSA : 15,9% vs pas d'anti-SSA : 2,9% ; OR=6,31 ; IC-95% [1,55-25,68], $p<0,01$), la présence d'arthrites (anti-SSA : 20,9% vs pas d'anti-SSA : 7,8% ; OR=3,11 ; IC-95% [1,11-8,71], $p<0,05$), un phénomène de Raynaud (anti-SSA : 44,2% vs pas d'anti-SSA : 20,0% ; OR=3,17 ; IC-95% [1,46-6,88], $p<0,01$), un syndrome sec oculaire (anti-SSA : 30,2% vs pas d'anti-SSA : 9,1% ; OR=4,33 ; IC-95% [1,68-11,15], $p<0,01$), un syndrome sec buccal (anti-SSA : 32,6% vs pas d'anti-SSA : 7,0% ; OR=6,41 ; IC-95% [2,36-17,41],

$p<0,001$), une hypergammaglobulinémie (anti-SSA : 48,3% vs pas d'anti-SSA : 23,7% ; OR=3,01 ; IC-95% [1,22-7,40], $p<0,05$), un traitement par corticothérapie (anti-SSA : 93,2% vs pas d'anti-SSA : 78,6% ; OR=3,71 ; IC-95% [1,05-13,13], $p<0,05$), un traitement par IgIV (anti-SSA : 72,7% vs pas d'anti-SSA : 48,5% ; OR=2,83 ; IC-95% [1,31-6,09], $p<0,05$), un traitement par azathioprine (anti-SSA : 43,2% vs pas d'anti-SSA : 23,3% ; OR=2,50 ; IC-95% [1,18- 5,30], $p<0,05$), un traitement par hydroxychloroquine (anti-SSA : 15,9% vs pas d'anti-SSA : 4,9% ; OR=3,71 ; IC-95% [1,11-12,41], $p<0,05$), un tracé myogène à l'EMG (anti-SSA : 82,4% vs pas d'anti-SSA : 60,6% ; OR=3,04 ; IC-95% [1,12-8,28], $p<0,05$), la réalisation d'une capillaroscopie (anti-SSA : 31,0% vs pas d'anti-SSA : 10,7% ; OR=3,75 ; IC-95% [1,52-9,27], $p<0,01$), la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires (anti-SSA : 34,1% vs pas d'anti-SSA : 11,9% ; OR=3,84 ; IC-95% [1,61-9,13], $p<0,01$).

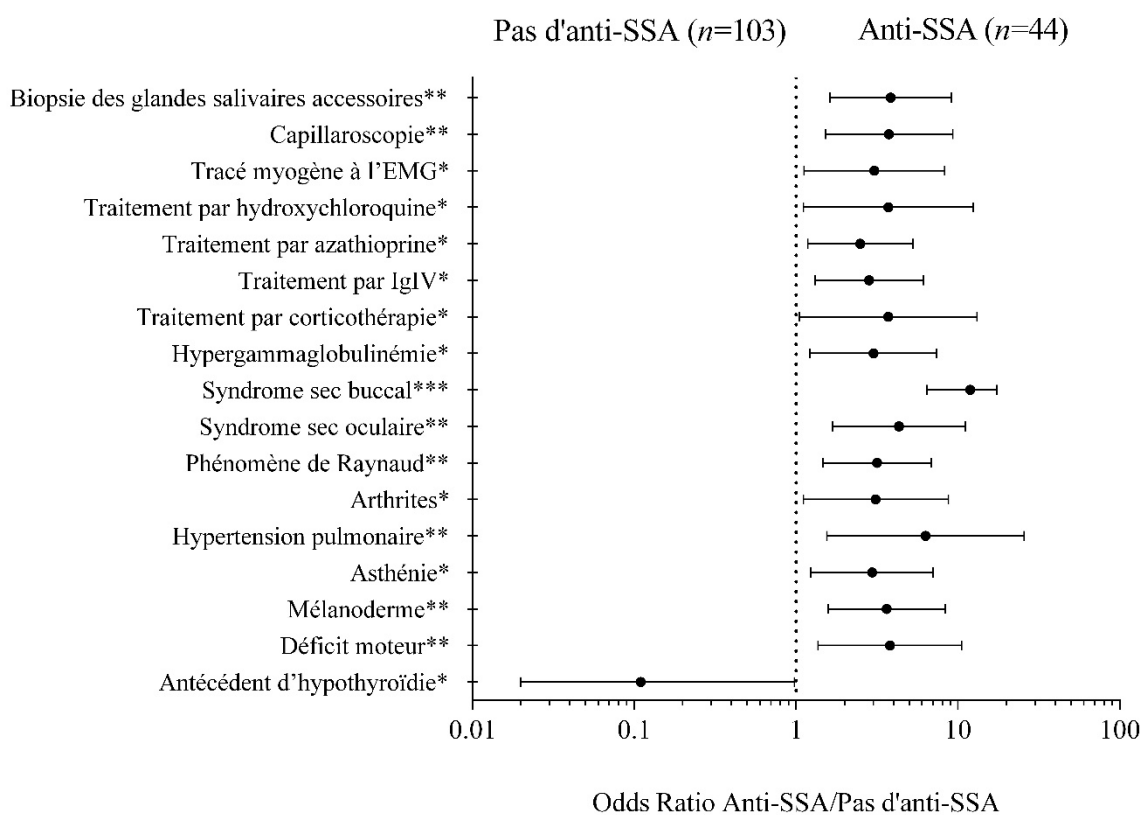


Figure 36 : Analyse bivariée selon la présence d'anticorps anti-SSA. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; **** $p<0,0001$. EMG : Electromyogramme.

II.2.L. Analyse bivariée selon le traitement par immunoglobulines IV (IgIV)

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) était identifié avec un antécédent d'hémopathie (IgIV : 7,3% vs pas d'IgIV : 0,0% ; $p<0,05$), une symptomatologie subjective de pathologie

musculaire (déficit, myalgie, amyotrophie) (IgIV : 97,6% vs pas d'IgIV : 76,9% ; OR=12,00 ; IC-95% [2,63-54,71], $p<0,001$), des éléments objectifs de pathologie musculaire (CPK, EMG, IRM, biopsie musculaire) (IgIV : 100,0% vs pas d'IgIV : 76,9% ; $p<0,0001$), des manifestations musculaires au diagnostic (IgIV : 98,8% vs pas d'IgIV : 34,0% ; OR=24,30 ; IC-95% [3,11-189,66], $p<0,0001$), la présence d'une amyotrophie (IgIV : 48,6% vs pas d'IgIV : 14,5% ; OR=5,57 ; IC-95% [2,39-12,96], $p<0,0001$), la présence d'un déficit moteur (IgIV : 95,1% vs pas d'IgIV : 45,3% ; OR=23,23 ; IC-95% [7,59-71,15], $p<0,0001$), la présence d'une dysphagie (IgIV : 46,9% vs pas d'IgIV : 26,4% ; OR=2,46 ; IC-95% [1,16-5,21], $p<0,05$), une asthénie (IgIV : 74,7% vs pas d'IgIV : 51,6% ; OR=2,77 ; IC-95% [1,35-5,66], $p<0,01$), un amaigrissement (IgIV : 64,3% vs pas d'IgIV : 19,4% ; OR=7,50 ; IC-95% [3,38-16,65], $p<0,0001$), la présence de manifestations articulaires (IgIV : 26,8% vs pas d'IgIV : 44,6% ; OR=0,46 ; IC-95% [0,23-0,91], $p<0,05$), un phénomène de Raynaud ou un acrosyndrome (IgIV : 34,1% vs pas d'IgIV : 18,5% ; OR=2,29 ; IC-95% [1,05-4,97], $p<0,05$), une rhabdomyolyse (IgIV : 96,3% vs pas d'IgIV : 63,1% ; OR=15,41 ; IC-95% [4,38-54,24], $p<0,0001$), la présence d'anticorps anti-SSA (IgIV : 39,0% vs pas d'IgIV : 18,5% ; OR=2,83 ; IC-95% [1,31-6,09], $p<0,05$), une maladie réfractaire (plus de 4 traitements) (IgIV : 56,1% vs pas d'IgIV : 7,1% ; OR=16,61 ; IC-95% [5,49-50,23], $p<0,0001$), la survenue de rechutes (IgIV : 54,1% vs pas d'IgIV : 30,6% ; OR=2,67 ; IC-95% [1,25-5,70], $p<0,05$), la présence de fibres en nécrose à la biopsie musculaire (IgIV : 95,5% vs pas d'IgIV : 62,5% ; OR=12,80 ; IC-95% [3,28-49,93], $p<0,0001$), la présence de fibres en régénération à la biopsie musculaire (IgIV : 89,8% vs pas d'IgIV : 56,7% ; OR=6,75 ; IC-95% [3,28-49,93], $p<0,001$), un tracé myogène à l'EMG (IgIV : 81,5% vs pas d'IgIV : 45,0% ; OR=5,40 ; IC-95% [2,23-13,06], $p<0,001$), une IRM musculaire anormale (IgIV : 89,8% vs pas d'IgIV : 65,0% ; OR=4,74 ; IC-95% [1,29-17,45], $p<0,05$).

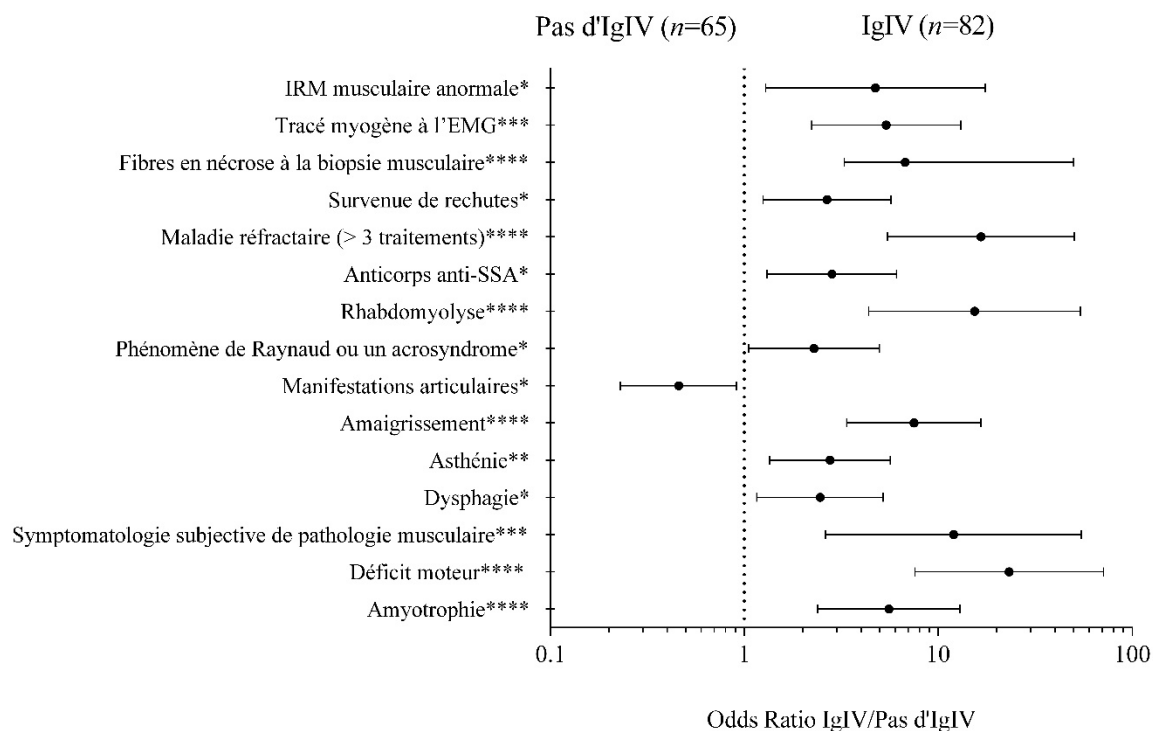


Figure 37 : Analyse bivariée selon le traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$. EMG : Electromyogramme.

II.2.M. Analyse bivariée selon le traitement par rituximab (RTX)

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour la présence d'un traitement par rituximab (RTX) était identifié avec un antécédent de cancers et hémopathies malignes (RTX : 81,5% vs pas de RTX : 45,0% ; OR=0,13; IC-95% [0,02-1,02], $p < 0,05$), un syndrome de Sjögren (RTX : 40,0% vs pas de RTX : 6,1% ; OR=10,33; IC-95% [1,77-60,30], $p < 0,01$), une symptomatologie subjective de pathologie musculaire (déficit, myalgie, amyotrophie) (RTX : 97,4% vs pas de RTX : 85,2% ; OR=6,61 ; IC-95% [0,85-51,61], $p < 0,05$), des éléments objectifs de pathologie musculaire (CPK, EMG, IRM, biopsie musculaire) (RTX : 100,0% vs pas de RTX : 86,1% ; $p < 0,05$), la présence d'un déficit moteur (RTX : 89,7% vs pas de RTX : 67,0% ; OR=4,31 ; IC-95% [1,42-13,10], $p < 0,01$), un scanner thoracique en faveur d'une pneumopathie infiltrative (RTX : 53,1% vs pas de RTX : 31,6% ; OR=2,46 ; IC-95% [1,08-5,56], $p < 0,05$), une éruption érythémateuse (RTX : 23,7% vs pas de RTX : 8,4% ; OR=3,38 ; IC-95% [1,23-9,30], $p < 0,05$), une rhabdomyolyse (RTX : 100,0% vs pas de RTX : 75,0% ; $p < 0,001$), une maladies réfractaire (plus de 4 traitements) (RTX : 76,9% vs pas de RTX : 20,2% ; OR=13,17 ; IC-95% [5,40-32,13], $p < 0,0001$), la présence d'infiltrats inflammatoires à la biopsie musculaire (RTX : 22,6% vs pas de RTX : 51,5% ; OR=0,28 ; IC-95% [0,10-0,72], $p < 0,01$).

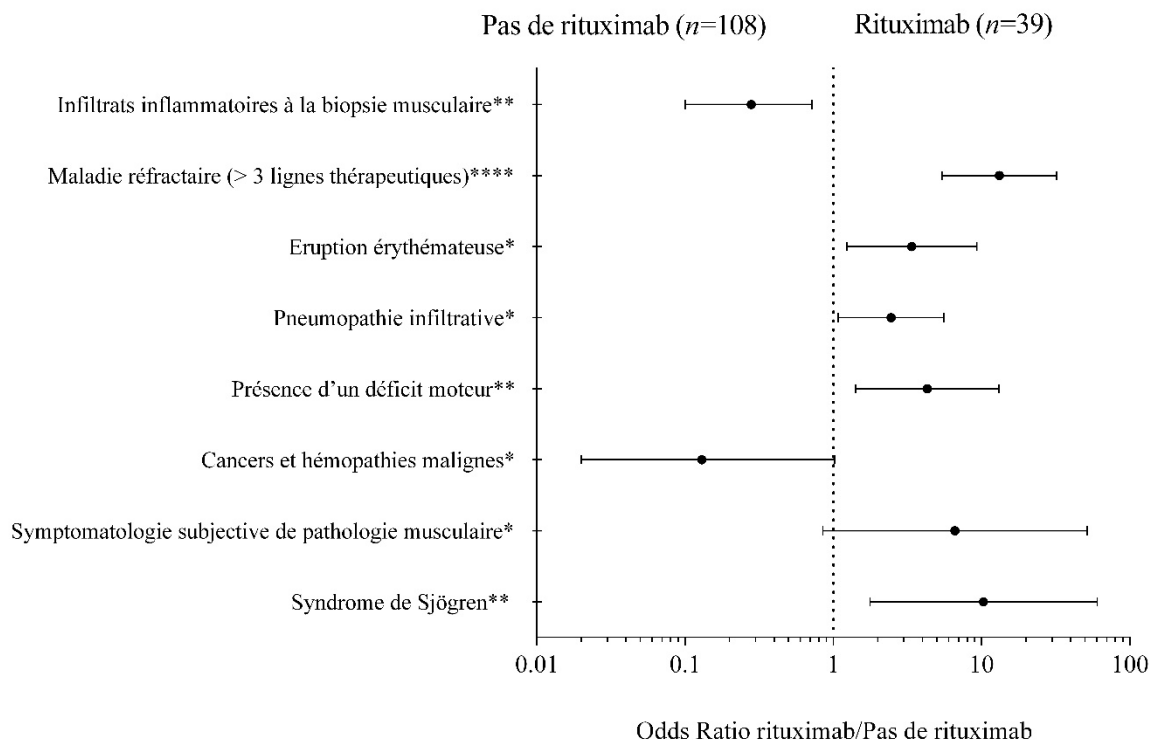


Figure 38 : Analyse bivariée selon le traitement par rituximab. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.

II.2.N. Analyse bivariée selon le caractère réfractaire de la maladie

Un lien statistique significatif en analyse bivariée pour le caractère réfractaire de la maladie (plus de 4 traitements) était identifié avec le caractère mélanoderme (réfractaire : 34,0% vs non réfractaire : 14,8% ; OR=2,97 ; IC-95% [1,30-6,82], $p < 0,05$), des éléments objectifs de pathologie musculaire (CPK, EMG, IRM, biopsie musculaire) (réfractaire : 100,0% vs non réfractaire : 87,5% ; $p < 0,01$), la présence d'un déficit moteur (réfractaire : 91,8% vs non réfractaire : 69,0% ; OR=5,06 ; IC-95% [1,65-15,50], $p < 0,01$), la présence d'hypersignal T2 en IRM myocardique en faveur d'une myocardite (réfractaire : 5,6% vs non réfractaire : 40,7% ; OR=0,09 ; IC-95% [0,01-0,74], $p < 0,05$), la présence d'auto-anticorps spécifiques de myosite (ASM) (réfractaire : 0,0% vs non réfractaire : 10,2% ; $p < 0,05$), une rémission obtenue sous rituximab (réfractaire : 31,3% vs non réfractaire : 11,5% ; OR=3,48 ; IC-95% [1,12-10,81], $p < 0,05$), un échappement après une efficacité initiale sous IgIV (réfractaire : 26,9% vs non réfractaire : 0,0% , $p < 0,05$).

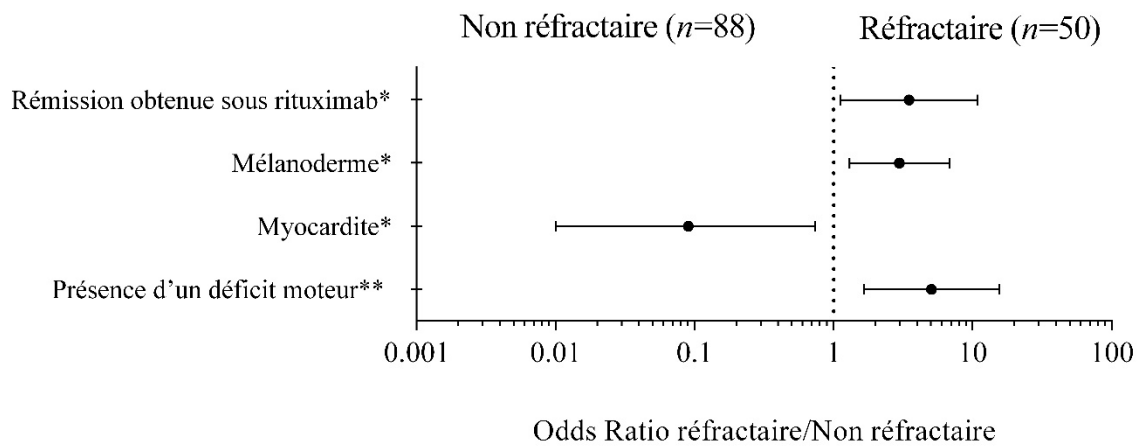


Figure 39 : Analyse bivariée selon le caractère réfractaire de la maladie. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$.**

III. Discussion

Les myopathies inflammatoires idiopathiques constituent une famille hétérogène de maladies, dont les caractéristiques cliniques et pathologiques peuvent être singulières. Les auto-anticorps spécifiques de myopathies permettent d'identifier des sous-ensembles plus homogènes de patients avec des caractéristiques cliniques et une réponse au traitement relativement variable.

Les anticorps anti-SRP sont ainsi retrouvés dans 5 % des myosites, initialement chez les jeunes femmes noires [51] avec une faiblesse musculaire proximale prédominante, avec des taux de CPK extrêmement élevés, l'absence habituelle d'inflammation sur la biopsie musculaire, avec une fréquente association à une myocardite, une résistance ou avec une dépendance aux traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. Cette entité semble être de plus mauvais pronostic (25 % de survie à 5 ans) que les autres myopathies inflammatoires.

Récemment, Fernandez *et al.* ont proposés une classification intégrant les données cliniques, biologiques, et histopathologiques [354]. Depuis la prise en compte des myopathies nécrosantes auto-immunes dans les classifications des myopathies inflammatoires, la fréquence de cette affection au sein des myopathies inflammatoires semblent probablement surestimée. Alors que la prévalence des myopathies nécrosantes à médiation immune est estimée à 10% respectivement au sein des myopathies inflammatoires [405], les études récentes semblent indiquer que la prévalence est vraisemblablement inférieure à 5% [406]. Ces données les situent comme des entités rares au sein des myopathies inflammatoires dont le diagnostic nécessite une confrontation entre les données cliniques, sérologiques et anatomopathologiques. À ce jour, ce sous-type de myopathie « inflammatoire » est donc rare, quoique probablement sous-diagnostiqué.

La plupart des études publiées sur les myopathies nécrosantes ont porté sur des patients avec des auto-anticorps spécifiques [125,140,161] ou des patients répondants aux critères de myopathies inflammatoires idiopathiques [3] malgré l'absence de preuve histopathologique d'inflammation [354,407,408]. Les différences phénotypiques chez les patients atteints de myopathie nécrosante présumée (statine, maladies auto-immunes ou néoplasies...) ne sont pas encore bien caractérisées.

A notre connaissance, nous rapportons la plus large cohorte de patients avec maladie à anti-SRP en totalisant les caractéristiques de 147 patients avec positivité pour les anticorps anti-SRP.

Nous avons réalisé une revue l'ensemble des données existantes sur les myopathies nécrosantes à anti-SRP dans la littérature médicale. Ce travail de compilation montre que plus de la moitié des cas rapportés avec anticorps anti-SRP sont issus d'études asiatiques (50,2%) [35,315,321,323,331,339,346,347,349,351,352,357–360,366,367,370,371,375,378,380,382] quand près d'un tiers des patients de la littérature sont d'origine nord-américaine (30,9%) [51,119,121,131,168,314,320,338,350,355,368,374,377,379,410]. Les études européennes ne représentent seulement que 18% des cas rapportés dont 11,7% d'études françaises [172,317–319,353,354,376].

La majorité des patients de notre travail étaient suivis et recrutés par l'intermédiaire des services de médecine interne avec une origine géographique prédominante en Île-de-France, au nord et à l'est de la France.

Le sexe-ratio de notre étude était de 1,41 femmes pour un homme alors qu'il semble y avoir plus de femmes dans les études déjà publiées après analyse synthétique des différentes études disponibles (1,73 femmes pour homme). Si nous observons une prédominance féminine chez nos patients avec anticorps anti-SRP, cette particularité diffère des autres cas de myopathie nécrosante sans anticorps anti-SRP, où plus de 80% des patients sont des hommes [125].

Concernant l'origine ethnique, on retrouve 20,4% de sujets mélanodermes dans notre travail contre plus d'un tiers (34%) dans les études déjà publiées mais cette information n'était pas toujours disponible dans de nombreuses études. Ainsi, l'origine ethnique était rarement précisée dans les séries asiatiques [35,315,321,323,331,339,346,347,349,351,352,357–360,366,367,370,371,375,378,380,382,409] alors qu'on ne comptait que 4,1% de patients asiatiques dans notre travail.

Concernant les antécédents de cancers solides et d'hémopathies malignes, la prévalence des cancers associés à une myopathie était de 6,8% alors que la prévalence semble plus élevée dans les autres types de myopathie inflammatoire idiopathique (19% en moyenne) [411], comme cela était déjà décrit dans les études d'associations clinico-sérologiques [412,413].

Sur le plan immunologique, l'association fréquente à des dysthyroïdies dysimmunitaires (9,5%) est notable, d'autant que la prévalence dans la population générale est largement inférieure à 2% [414] et que l'association entre myopathies inflammatoires et dysthyroïdies est connue [415], tout particulièrement dans les myopathies nécrosantes [124].

Une exposition aux statines comme traitement potentiellement myotoxique était retrouvée chez 12,9% des patients alors que les myopathies nécrosantes à anti-HMG-CoA

réductase sont associées à une prise de statines bien plus fréquente, estimée à 44% dans la série d'Allenbach *et al.* [140].

L'âge moyen au diagnostic de $46,6 \pm 1,5$ ans dans notre étude, sensiblement proche de l'âge habituellement rapportée dans la littérature médicale (49,5 ans en moyenne) pour la maladie associée aux anti-SRP.

Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic de maladie à anti-SRP était de $26,5 \pm 4,9$ mois, témoignant de la difficulté à établir un diagnostic précoce. L'errance diagnostique aboutit à des diagnostics initiaux différents tels qu'une polymyosite (23,8%), une connectivite non définie (11,6%), une dermatomyosite (8,2%), une myopathie nécrosante à médiation immune (6,8%) ou encore une dystrophie musculaire héréditaire (5,4%) avant de redresser le diagnostic pour une maladie à anti-SRP. En revanche, le bon diagnostic était posé d'emblée dans 27,2% des cas.

Concernant le caractère saisonnier des symptômes, rapporté par différents auteurs [113,168,330,338,384], il n'était pas retrouvé dans notre étude.

Conformément aux études antérieures, la majorité des patients avec anticorps anti-SRP présente une atteinte myopathique avec des symptômes subjectifs musculaires (déficit moteur, myalgies, fonte musculaire) rapportés par les patients dans 88,4% des cas mais également des éléments objectifs de myopathie (rhabdomyolyse, syndrome myogène à l'électromyogramme, IRM musculaire pathologique ou une biopsie musculaire pathologique) dans 85,7% des cas. L'atteinte musculaire caractérisée par un déficit moteur, des myalgies ou une amyotrophie prédomine habituellement aux membres inférieurs avec une atteinte symétrique et proximale prédominante, habituellement sévère. En effet, La quantification du déficit moteur selon le score MRC, qui n'était pas systématiquement disponible dans les dossiers médicaux témoignait de cette sévérité. Le score de Rankin modifié permettait également d'évaluer le handicap lié à la pathologie et de conclure à la sévérité de la maladie. Ainsi, la présence d'une dysphagie dans plus d'un tiers des cas, témoigne ici encore de la sévérité de l'atteinte musculaire. Si l'apparition du déficit moteur est habituellement rapide, surtout dans les séries asiatiques [371], les patients de notre étude avaient une symptomatologie d'apparition plus progressive. Les patients avec un déficit moteur et une amyotrophie sévères présentent des évolutions plus défavorables.

Bien que la mesure manuelle de la force musculaire (testing musculaire) soit peu reproductible [416], elle a souvent été le critère principal de jugement dans les essais thérapeutiques dans les myopathies inflammatoires, et les atteintes extramusculaires ne sont pas toujours prises en compte dans l'évaluation de la maladie. Un groupe d'experts a tenté d'harmoniser ces méthodes pour créer un outil unique, qui reste complexe et encore peu diffusé

[417]. La Cochrane database [418] n'a retenu que dix essais randomisés contrôlés, constitués de faibles effectifs. Les réponses aux traitements ne peuvent pas toujours être définies en utilisant des résultats quantifiables, tels que les mesures standards de la force musculaire, car non réalisée de la même manière dans la plupart des centres.

Si les douleurs sont rarement au premier plan et souvent absentes dans les myopathies inflammatoires, elles sont plus fréquentes dans les myopathies nécrosantes [125]. Un syndrome fatigue-myalgies chronique, isolé, sans déficit moteur associé n'est habituellement pas indicateur d'une myopathie inflammatoire. La présentation clinique la plus fréquente est le déficit moteur d'installation subaiguë ou insidieuse, proximal et symétrique.

L'analyse de l'histologie musculaire rapproche les myopathies associées aux anticorps anti-SRP du groupe des myopathies nécrosantes auto-immunes puisque 84,8% des patients présentent une nécrose des fibres musculaires. En revanche, la présence d'infiltrats inflammatoires n'est pas exceptionnelle puisque 42,4% des biopsies musculaires présentaient cette caractéristique alors que la définition histologique des myopathies nécrosantes impose théoriquement l'absence d'infiltrats inflammatoires [3]. Les études analysant les caractéristiques des biopsies musculaires en présence d'anti-SRP retrouvaient déjà une prévalence globale de 27,7% d'infiltrats inflammatoires à la biopsie musculaire. Ainsi, le type cellulaire était de nature macrophagique (42,1%) ou lymphocytaire (57,9%). Un dépôt de complexe d'attaque membranaire (C5b9) était retrouvé dans 59,7% des cas, en regard des fibres musculaires (57,5%) ou en regard des capillaires (47,5%), en conformité avec les données existantes [380]. Si des auteurs ont décrit des aspects de myopathie nécrosante floride à l'histologie musculaire [113,317], il était surprenant de noter la forte variabilité dans le degré de nécrose des fibres musculaires, allant d'une myopathie nécrosante floride typique jusqu'à de simples irrégularités de calibre des fibres voire l'absence de nécrose chez certains patients.

Les signes généraux dont l'amaigrissement (présent dans 38,8% des cas) témoignent de la sévérité de l'atteinte. L'absence de syndrome inflammatoire biologique est habituelle.

Dans les études antérieures [119,121,338,376], une forte prévalence d'atteintes cardiaques semblait être associée à la présence des anticorps anti-SRP. Dans notre série, près de la moitié des patients (49,7%) avaient une atteinte cardiaque mais leur mise en évidence pouvait être postérieure au diagnostic d'anti-SRP dans la moitié des cas. La nature de l'atteinte était des troubles du rythme (17%) et des troubles de conduction (14,3%), une échocardiographie considérée comme anormale (25,2%) ou une IRM myocardique considérée comme anormale (13,6%) avec le diagnostic de myocardite (9,5%), de péricardite (7,5%) ou une insuffisance cardiaque (8,2%). Pour autant, les complications étaient relativement rares avec

parfois un œdème aigu pulmonaire cardiogénique (3,4%), un choc cardiogénique (2,0%), une syncope cardiogénique (1,4%) ou une transplantation cardiaque (0,7%). Une cause alternative de cardiopathie était possible dans 28% des cas, considérée alors comme indépendante de la maladie liée aux anticorps anti-SRP.

Nous notons dans notre série une forte prévalence de pneumopathies infiltratives évaluées à 37% contre 17,7% en moyenne dans les séries antérieures de myopathies à anti-SRP. Le pattern histo-radiologique majoritaire était de type « pneumopathie interstitielle non spécifique » dans 84,4% des cas pour les patients de notre série. Les complications de l'atteinte pulmonaire étaient une insuffisance respiratoire chronique (4,8%), une oxygénothérapie de longue durée (2,7%), une hypertension pulmonaire (4,1%), un recours à la ventilation mécanique (5,4%), ou une transplantation pulmonaire (2,0%). Ainsi, l'évolution terminale de l'atteinte pulmonaire était rare et leurs conséquences peu sévères. En effet, seuls 14,9% des patients avec dyspnée atteignaient un stade NYHA IV.

Des signes cutanés de dermatomyosite sont présents dans 18,4% des cas dans notre travail alors qu'ils étaient présents avec une prévalence moyenne de 8,8% dans les séries antérieures. Il faut noter que la prévalence de l'atteinte dermatologique semble plus faible dans les séries asiatiques qui rapportaient très rarement des signes cutanés de dermatomyosite [339,359,366,371,373,380,409] alors que les séries françaises [172,317–319,353,354,376] ou européennes [113,165,335,337,341,369,372,381,419–421] retrouvaient une prévalence de manifestations cutanées relativement semblable [422]. Si des manifestations cutanées spécifiques de dermatomyosite sont possibles, il a déjà été décrits des anticorps anti-SRP dans la dermatomyosite ou la sclérodermie systémique auparavant [51,113,120,331,335]. Il est donc possible que les auto-anticorps anti-SRP puissent être rencontrés dans plusieurs pathologies distinctes, et il n'est pas évident que cela aboutisse toujours à une nécrose musculaire.

Tous ces résultats suggèrent que les caractéristiques extra-musculaires sont de meilleur pronostic en comparaison aux descriptions antérieures [119,121,172,423].

Dans notre travail, les taux de CPK étaient en moyenne de 6754 UI/L, sensiblement équivalents aux taux de CPK retrouvés dans l'ensemble des séries de patients avec anti-SRP (6842 UI/L en moyenne). Notre travail confirme donc que les taux de CPK sont plus élevés dans la myopathie nécrosante à médiation immune à anti-SRP par rapport aux autres myopathies inflammatoires idiopathiques et les myopathies nécrosantes en général.

Des auto-anticorps associés aux myopathies inflammatoires et en particulier les anti-SSA et les anti-TRIM21 étaient fréquemment retrouvés comme cela est aussi le cas dans les autres types de myopathies inflammatoires [37,424]. Il est possible d'identifier des anticorps

spécifiques de myosites en présence d'anti-SRP. Cela va donc à l'encontre de l'idée qu'ils sont mutuellement exclusifs [422]. En revanche, les anticorps associés aux myosites (AAM) sont rarement associés à un autre AAM, en accord avec les données existantes [120,359]. Il ne semble pas y avoir d'association avec les médicaments ou les toxiques potentiels ni avec la survenue de cancers [128,425].

En outre, les caractéristiques des traitements permettent de renseigner sur la sévérité de la maladie. Ainsi une corticothérapie était toujours en cours dans 70,8% des cas. Pour autant, si 83% des patients bénéficiaient d'une corticothérapie, il n'en reste pas moins qu'une très faible part des patients n'y ont pas recours. De plus, 7,4% des patients avaient recours exclusivement à une corticothérapie sans recours aux immunosuppresseurs d'épargne cortisonique. Cela rend compte de l'hétérogénéité du spectre clinique et de la sévérité de la maladie à anti-SRP.

Le méthotrexate était le traitement immunosuppresseur privilégié à visée d'épargne cortisonique suivi par l'azathioprine en deuxième intention. Les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) étaient administrées à plus de la moitié des patients, avec une efficacité empêchant leur arrêt dans plus d'un tiers des cas et une rémission notable chez 45,1% des patients. Enfin, le rituximab semble être une thérapie ciblée anti-CD20 particulièrement intéressante. Si un peu plus d'un quart des patients en bénéficient, leur arrêt n'était pas envisagé pour la moitié des patients. Le rituximab est probablement une solution thérapeutique importante dans le traitement des myopathies nécrosantes à anti-SRP comme l'avait déjà souligné plusieurs auteurs [318–320,372,377,379]. Une rémission était ainsi notée pour 41,0% des patients sous rituximab. La place des biothérapies reste à définir mais le rituximab est le traitement dont le bénéfice semble être le plus prometteur.

La difficulté diagnostique représentée par la symptomatologie initiale de la maladie à anti-SRP, malgré son apparente sévérité est à mettre en contraste avec les délais moyens avant introduction d'un traitement. Ainsi, entre le début des symptômes et le début de tout traitement, il existe un délai moyen de $22,0 \pm 4,8$ mois alors qu'il est de $6,7 \pm 2,4$ mois quand le diagnostic de maladie à anti-SRP est établi. Cela est relativement long si l'on connaît le pronostic réservé et l'handicap induit par la myopathie nécrosante à anti-SRP. Ainsi, au moment du recueil des données, un traitement était toujours en cours dans 81,8% des cas et la pathologie considérée comme réfractaire (≥ 4 traitements, hors corticoïdes) dans 36,2% des cas.

La combinaison de l'immunofluorescence indirecte avec l'immunodot est d'un grand intérêt pour améliorer la spécificité des anticorps anti-SRP. En cas de faible probabilité pré-test de myosite et l'absence d'aspect typique en immunofluorescence indirecte [121,376], ces résultats plaident contre la réalisation de l'immunodot anti-SRP. Toutefois, une proportion

significative de patients avec anticorps anti-SRP n'ont pas de myopathie inflammatoire [51,120,331].

Si la maladie à anti-SRP est sévère, une rémission est possible avec un délai moyen de $15,6 \pm 3,1$ mois. Pour autant, des rechutes vont émailler fréquemment l'évolution après une amélioration initiale voire une rémission dans 45,1% des cas.

Dans les analyses en sous-groupes, les femmes ont plus fréquemment une association à d'autres pathologies auto-immunes, avec des manifestations articulaires, un syndrome sec et la présence d'anticorps anti-SSA alors que les hommes ont plus fréquemment des manifestations cardio-rythmiques et une amyotrophie.

Pour les sujets mélanodermes, en dehors des caractéristiques cliniques classiquement reconnues chez les sujets à la peau noire (cardiopathie hypertrophique et rhabdomyolyse), il est noté une plus grande prévalence de syndrome de Sjögren, avec la présence d'anticorps anti-SSA et d'hypergammaglobulinémie, mais aussi une péricardite, ou une maladie réfractaire.

Dans les sous-groupes de patients avec une maladie auto-immune, il est retrouvé une plus grande fréquence de syndrome sec, la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires, avec un résultat pathologique plus fréquent selon Chisholm et Mason. Une fluorescence nucléaire des anticorps anti-nucléaires est aussi plus fréquente. D'un point de vue clinique, il est noté une plus grande prévalence d'adénopathies, de manifestations cutanées ou articulaires alors que des éléments objectifs de pathologie musculaire sont plus fréquents en l'absence de maladie auto-immune associée. Ainsi, il est possible que les manifestations cutané-articulaires soient moins fréquentes dans la myopathie nécrosante à anti-SRP. Chez les patients avec un déficit musculaire objectivé, les éléments objectifs d'atteinte musculaire étaient plus fréquents (IRM, nécrose musculaire, rhabdomyolyse) confirmant l'atteinte myositique. Il s'y associe une fréquence plus importante de maladies réfractaires avec plus fréquemment des traitements par méthotrexate, azathioprine, immunoglobulines polyvalentes par voie intra-veineuse (IgIV) ou rituximab. Quand il n'y a pas de déficit musculaire, il est noté une prévalence plus élevée de traitement par corticothérapie seule ou par hydroxychloroquine. Par ailleurs, un phénomène de Raynaud, des manifestations cardiaques, des signes généraux ou la présence d'une dysphagie sont plus fréquents en présence d'un déficit musculaire. Cela doit donc faire considérer la possibilité d'une sous-estimation ou d'une surestimation (selon les cas) des différentes caractéristiques en présence de pathologies dysimmunitaires associées ou en cas d'atteinte musculaire ou non.

Ces données sont corroborées par l'analyse en sous-groupes des patients avec une atteinte cutanée, avec atteinte articulaire ou avec atteinte cardiaque. En revanche, il semble que

les patients avec pneumopathie infiltrative diffuse (PID) aient un profil plus proche des patients avec déficit musculaire. De plus, ces patients avec PID ont plus fréquemment les caractéristiques des patients avec sclérodémie systémique ou syndromes sclérodermiques (sclérose cutanée, phénomène de Raynaud, prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons).

Sur le plan thérapeutique, les patients traités par IgIV ou rituximab sont plus fréquemment des patients avec des éléments objectifs ou subjectifs de myopathie présentant une maladie réfractaire. Les patients recevant des IgIV présentent ainsi plus souvent des rechutes dans l'histoire de leur maladie. Les patients avec maladie réfractaire sont plus fréquemment mélanodermes avec déficit moteur et présentent une rémission sous rituximab alors que la présence d'une myocardite semble plutôt associée à une maladie non réfractaire.

Si plusieurs études ont montré l'intérêt de la réadaptation musculaire progressive dans de nombreux types de myopathies, et notamment les myopathies inflammatoires [426], le caractère nécrosant de ces myopathies, doit imposer une rééducation très active et adaptée en raison du dysfonctionnement métabolique limitant la tolérance à l'exercice et en grande partie responsable des myalgies [427]. Ainsi différents types d'exercices sont bénéfiques et doivent faire partie intégrante de la prise en charge thérapeutique de la maladie [426], et pas seulement pour lutter contre le risque ultérieur de myopathie cortisonique.

La majorité des essais dans les myopathies inflammatoires, y compris les plus récents, ont inclus des groupes inhomogènes de patients car les classifications en fonction des ASM n'étaient pas encore bien établies [428]. Il n'y a pas de stratégies thérapeutiques clairement proposées mais un traitement médicamenteux est toujours recommandé. Le choix des traitements repose principalement sur l'existence de signes de gravité. Ainsi, en cas de déficit moteur sévère (force inférieure à 3 sur l'échelle Medical Research Council [MRC]) et/ou de troubles de la déglutition, les corticostéroïdes associés à un immunosuppresseur comme le méthotrexate est indiqué et les IgIV en cures mensuelles doivent être discutées. La réalisation d'échanges plasmatiques peut aussi être envisagée, quoique rares dans notre série malgré la sévérité de la myopathie nécrosante à anti-SRP. En revanche, une pneumopathie infiltrative avec retentissement sévère sur l'hématose devraient bénéficier d'un traitement par cyclophosphamide ou tacrolimus. De même, en cas d'atteinte cardiaque, un traitement par cyclophosphamide doit aussi être discuté. Ces traitements étaient rarement administrés dans notre série alors qu'une pneumopathie infiltrative et une atteinte cardiaque étaient relativement fréquentes. Pour autant, le pronostic vital était rarement engagé et les décès étaient rares.

En 2016, aucune recommandation claire ne permet de proposer une stratégie thérapeutique optimale dans les myopathies nécrosantes à médiation immune par manque

d'essais thérapeutiques et le faible nombre de patients. Aujourd'hui, tous les essais publiés dans les myopathies inflammatoires se sont adressés à des groupes inhomogènes de patients, mélangeant polymyosite, dermatomyosite, myopathie nécrosante associée ou non à des auto-anticorps. Il n'existe pas aujourd'hui de critères de jugement universellement reconnus pour évaluer l'efficacité d'une intervention thérapeutique. Néanmoins, la recherche clinique s'organise, un réseau français (réseau français des myosites) et européen (*Euro Myositis*) permettent de colliger les observations, retracer l'histoire naturelle et de réponse au traitement. L'industrie pharmaceutique s'intéresse maintenant aux myopathies inflammatoires et a débuté des essais de biothérapies ciblées pour les différentes myopathies inflammatoires.

L'évaluation de l'efficacité des traitements sur la force motrice est principalement clinique. Le dosage des enzymes musculaires est souvent utile et peut être corrélé à l'activité de la maladie alors que les données clinico-biologiques peinent à évaluer correctement l'évolutivité. L'IRM pourrait éventuellement être utile. Si des travaux ont montré que le titre des anti-SRP peut être corrélé à l'activité de la maladie, il n'a pas été montré que le suivi du titre des anti-SRP pouvait être utilisé comme moyen d'évaluation de l'évolution [317]. Les trois premières causes de décès sont les maladies cardiovasculaires, les infections et les cancers [93,429] soulignant l'importance de prévenir les complications liées aux traitements.

Les myopathies nécrosantes peuvent survenir au décours d'autres maladies auto-immunes systémiques. Christopher-Stine *et al.* [138] montraient l'association et l'intrication de myopathies nécrosantes avec des auto-anticorps anti-ARNt-synthétases. Si on estime à 5% le nombre de myopathies nécrosantes avec maladies auto-immunes systémiques [125,137], cette association était plus fréquente dans notre série avec principalement un syndrome de Sjögren, une sclérodémie systémique ou un lupus érythémateux systémique comme cela était déjà décrit antérieurement [127].

L'amélioration après corticothérapie chez les patients atteints de myopathies avec anticorps anti-SRP suggère que le syndrome soit à médiation immunitaire. Plusieurs caractéristiques à la biopsie musculaire avec anticorps anti-SRP soutiennent l'idée que les mécanismes immunitaires, en particulier les facteurs humoraux, peuvent jouer un rôle prépondérant dans la pathogenèse de la myopathie. Le tissu conjonctif périnysial semble présenter fréquemment un marquage pour la phosphatase alcaline sur les biopsies musculaires. Ce marquage est retrouvé généralement dans les myopathies à médiation immune et rarement dans les dystrophies musculaires ou les myosites à inclusions sporadiques [85].

La caractéristique histologique la plus constante et qui suggère la présence d'un trouble immunitaire humorale est la présence d'une pathologie inflammatoire d'origine capillaire. Ce

modèle pathologique est retrouvé dans la dermatomyosite où les mécanismes immunitaires humoraux semblent jouer un rôle de premier plan. La pathologie vasculaire pourrait suggérer que les dommages de la fibre musculaire en présence d'anti-SRP soit associée à une myopathie liée à un processus ischémique. Plusieurs arguments sont en faveur d'un mécanisme immunitaire humoral. En revanche, il n'y a pas de réels arguments pour une cytotoxicité à médiation lymphocytaire T CD8 +, avec un faible nombre de fibres musculaires exprimant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1. De la même manière, les dépôts de C5b-9 sont présents majoritairement sur les capillaires endomysiaux et les fibres non-nécrotiques. Sur le constat d'un dépôt de C5b9 dans les capillaires, d'une réduction de la densité capillaire et d'une augmentation du tissu conjonctif endomysial, il a été suggéré que cette myopathie puisse être secondaire à une ischémie multifocale [168]. Si les cellules lymphocytaires B peuvent présenter l'antigène aux lymphocytes T, un traitement efficace par échanges plasmatiques ou IgIV devraient donc être efficaces initialement, puis par rituximab pour maintenir une efficacité prolongée. Cela suggère un rôle important des lymphocytes B dans la pathogénie liée aux anti-SRP. L'efficacité du rituximab est surprenante car il existe très peu d'infiltration lymphocytaire dans le muscle de ces patients, mais la thérapie anti-CD20 agit probablement sur la réponse des lymphocytes B auto-réactifs, incluant le blocage des fonctions de présentation de l'antigène aux cellules T, la production cytokiniques, et/ou la production d'anticorps auto-réactifs. L'effet du rituximab est actuellement étudié chez les patients avec myopathies réfractaires dans plusieurs essais cliniques [430].

La relation entre anticorps anti-SRP et son antigène de localisation intracellulaire, menant au mécanisme pathogénique n'est pas élucidé. Il sera probablement difficile de démontrer que des anticorps dirigés contre des antigènes intracellulaires jouent un rôle dans la maladie. Il est d'ailleurs étonnant que le complexe SRP exclusivement musculaire soit ciblé de manière spécifique alors qu'il s'agit pourtant d'un complexe protéique ubiquitaire de tous les organismes eucaryotes. Ainsi pour déterminer le rôle pathogène des anticorps anti-SRP, il serait intéressant d'évaluer si des anticorps anti-SRP, ou d'autres facteurs sont capables d'interférer directement avec les processus fonctionnels du complexe SRP dans toutes les cellules ou s'il s'agit uniquement d'une spécificité musculaire sans pour autant expliquer les manifestations extra-musculaires, variables et inconstantes. Bien que le complexe SRP puisse temporairement lier certaines protéines virales naissantes lors de leur synthèse [431], on ne devrait pas s'attendre à un complexe SRP-protéine virale ou SRP-acide nucléique viral stables dans des circonstances normales. D'autres mécanismes d'interaction du complexe SRP avec les virus sont possibles ; par exemple, une protéine SRP peut se lier à un ARN viral qui est

homologue ou structurellement similaire à l'ARN 7SL [121]. Ainsi, plusieurs modèles d'études sont envisageables pour étudier le mécanisme d'auto-immunisation. Des études expérimentales, telles que l'effet des auto-anticorps anti-SRP sur des cellules musculaires en culture ou le transfert passif d'anti-SRP dans des modèles animaux pourraient être utiles pour mieux élucider ce point. Nous ne savons pas si la quantité d'auto-anticorps anti-SRP dépend de l'abondance des auto-antigènes SRP libérés par le muscle et puisse ainsi déclencher la réponse humorale. Enfin, la protéine SRP54 n'est peut-être pas la seule cible des auto-anticorps anti-SRP54. Des auto-anticorps anti-SRP54 polyspécifiques pourraient aussi reconnaître d'autres cibles encore inconnues sur les cellules musculaires.

La pathogénie de cette maladie, que l'on place dans le spectre des myopathies à « médiation immunitaire » est donc encore incertaine et non démontrée. Des études prospectives et translationnelles seraient nécessaires pour définir complètement la maladie et élucider la pathogénie et en particulier le rôle spécifique des auto-anticorps anti-SRP.

Sur le plan méthodologique nous reconnaissons plusieurs limitations. Un inconvénient de notre travail est le volume de données manquantes, causé par le caractère rétrospectif, difficilement contournable du fait du caractère rare de cette entité. En effet, les manifestations extra-musculaires n'étaient pas systématiquement recherchées, et dans les observations médicales, le jugement clinique était souvent privilégié à la réalisation systématique d'examens complémentaires qui eux-même n'étaient pas standardisés entre eux. Des manifestations extra-musculaires pauci-symptomatiques pouvaient ainsi passées inaperçues pour le clinicien non averti et les examens complémentaires interprétés de manière différentielle.

Les données manquantes limitent ainsi la puissance statistique pour la comparaison des caractéristiques entre les sous-groupes. Il est probable que la période de suivi ne soit pas assez longue pour affirmer une myopathie authentique chez certains patients avec anti-SRP sans symptômes musculaires alors qu'ils sont retrouvés dans d'autres connectivites [432,433].

De même la présence d'anti-SRP était recherchée par des méthodes différentes : immunoprécipitation d'ARN7S et recherche d'auto-anticorps dirigés contre la sous-unité de 54kDa du complexe SRP par méthode ELISA. La recherche d'anti-SRP par le dot-myosite Euroline® est considérée comme un test clinique valide pour la détection d'auto-anticorps spécifiques de myosite. Sa haute spécificité, a largement remplacé la méthode plus lourde d'immunoprécipitation [434,435]. Les anticorps anti-SRP sont détectés chez 4% des patients atteints de myosite avec une spécificité de 99%. La haute spécificité du test, attribuée à la qualité des antigènes utilisés, ne rend pas compte d'une possible réactivité croisée avec d'autres auto-

anticorps à ce jour [363]. Les méthodes de dépistage des anti-SRP peuvent donc manquer parfois de sensibilité. Les épitopes des auto-anticorps anti-SRP ne sont d'ailleurs pas portés électivement par la sous-unité de 54kDa du complexe SRP comme l'ont montré Valiyil *et al.* [320] alors que la méthode ELISA ne détecte que les anti-SRP54.

Notre étude souffre vraisemblablement de biais de sélection en raison des méthodes adoptées pour choisir les participants à l'étude. Les myopathies à anti-SRP sont des entités rares et les centres qui ont répondu à l'appel à observations sont de spécialités diverses. La Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI), l'Amicale des Jeunes Internistes (AJI), le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI), et la Société Française de Myologie (SFM) qui relayaient les appels à observations s'intéressent à des profils de patients de présentation initiale différente. Ainsi, un biais de recrutement survenait à chaque fois que la probabilité que chaque sujet participe à l'étude selon des facteurs étudiés différents. Par ailleurs, le recrutement était presque exclusivement assuré par des centres universitaires (surestimant la gravité clinique).

Un certain niveau d'exhaustivité est certainement obtenu avec une approche systématique impliquant les spécialistes en immunologie biologique mais la pertinence clinique des cas inclus nécessite alors d'être vérifiée. De même, un biais de « survie sélective » est vraisemblable par le fait que les cliniciens seront amenés à une plus faible inclusion des sujets peu symptomatiques ou ayant présentés une maladie de courte durée.

Les biais de « non-réponse » ont été minimisés par des relances régulières mais certains centres hospitaliers n'ont pas répondu en exerçant leur « droit de refus » à participer à cette étude. Concernant le risque de biais d'information et en particulier les biais prévarication, ils surviennent lorsque les réponses sur les facteurs étudiés sont influencées, omises, mensongères ou induites par des événements extérieurs. En pratique, les données du recueil peuvent être influencées par les résultats publiés d'une enquête majeure. En effet, les résultats de l'étude de Suzuki *et al.* [371] concernant 100 patients avec anti-SRP ont été publiés en mai 2015. Ces résultats auraient pu influencer l'objectivité du recueil. Cependant, à la date de publication de cette étude, 122 dossiers avaient déjà été analysés et le recueil des données était réalisé. Le recueil des données était réalisé par une fiche de recueil standardisée à réponses fermées le plus souvent ou sur le mode d'une liste de réponses limitant le risque de biais d'information.

Cette étude, malgré les biais et les limitations évoquées ci-dessus a tout de même le mérite de fournir les caractéristiques spécifiques d'une pathologie rare telle qu'elle est évaluée et prise en charge en pratique courante.

IV. Conclusion

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons constitué une cohorte de patients présentant une positivité pour l'anticorps anti-SRP que nous avons intitulée « ENDeMyoS ».

L'atteinte musculaire est prépondérante et survient à tout âge. La myopathie à anti-SRP impose souvent un délai important avant que le diagnostic ne soit formellement établi car la présentation clinique peut égarer le clinicien vers d'autres hypothèses diagnostiques.

Sur le plan clinique, la maladie a une progression rapide et cause une incapacité sévère en quelques mois avec des signes généraux marqués. La plupart des patients sont alors difficilement capables de se tenir debout, et encore moins de marcher. Une dysphagie et des myalgies sont fréquemment rapportées. Les taux de CPK sont très élevés. La biopsie musculaire objective le plus souvent un aspect de nécrose-régénération avec un infiltrat inflammatoire de moindre fréquence que dans les autres types de myopathie inflammatoire. Si une atteinte cardiaque est fréquente, elle est rarement sévère. Les anomalies électrocardiographiques ne sont donc pas nécessairement imputables à une myocardite. Si l'atteinte cardio-rythmique est fréquente et de découverte fortuite le plus souvent, d'authentiques myocardites ou péricardites sont toutefois possibles. En comparaison aux descriptions antérieures, nous retrouvons une prévalence non négligeable de pneumopathies infiltratives, rarement sévères mais elles sont probablement plus fréquentes qu'on ne le pensait. Une atteinte dermatologique est possible avec tout particulièrement des symptômes cutanés de dermatomyosite.

Il ne semble pas y avoir d'association aux néoplasies alors que les maladies auto-immunes de type dysthyroïdies dysimmunitaires, lupus érythémateux systémique, syndrome de Sjögren ou sclérodémie systémique sont possibles. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir d'association avec les traitements myotoxiques potentiellement inducteurs.

Sur le plan thérapeutique, la maladie répond de manière variable aux traitements et l'évolution est émaillée de rechutes fréquentes. Elle justifie habituellement un maintien thérapeutique sur une longue période. Le méthotrexate et l'azathioprine sont les thérapeutiques de choix à visée d'épargne cortisonique alors que les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) ou encore le rituximab sont administrés dans le but d'obtenir une rémission, souvent difficile à atteindre.

Les anticorps anti-SRP peuvent être utiles pour définir un sous-ensemble distinct de myopathie inflammatoire. Si le syndrome des anti-SRP apparaît cliniquement polymorphe, la reconnaissance de ses caractéristiques pathologiques particulières peut permettre un diagnostic précoce et proposer un traitement adapté, dans le but d'améliorer au final le pronostic global.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344–7.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 403–7.
3. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 337–45.
4. Société Française de Myologie. Site Internet : <http://www.sfmyologie.org>. 2015.
5. Haq SA, Tournadre A. Idiopathic inflammatory myopathies: from immunopathogenesis to new therapeutic targets. *Int J Rheum Dis* 2015; n/a-n/a.
6. Godeau P, Herson S, Piette J-C. *Traité de médecine*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2004.
7. Eymard B, Laforêt P. A patient with suspected muscle disease? *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 114–21.
8. Eymard B. Orientation diagnostique devant un déficit myopathique de l'adulte. *Rev Prat* 2008; 2229–43.
9. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006; 66: 1585–7.
10. Prelle A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002; 249: 305–11.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 377–85.
12. Morandi L, Angelini C, Prelle A, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2006; 27: 303–11.
13. Simmons Z, Peterlin BL, Boyer PJ, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve* 2003; 27: 242–4.
14. Antoine J-C. Diagnostic d'une augmentation des CPK. *Rev Prat* 2008; 2232–4.
15. Fournier E, Scherrer J. *Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse: sémiologie électrophysiologique*. Cachan, France: Ed. Médicales Internationales; 1998.
16. Fournier E. *Atlas d'électromyographie: 300 schémas pour l'exploration des nerfs et des muscles*. Cachan: Editions médicales internationales; 2000.
17. Walker UA. Imaging tools for the clinical assessment of idiopathic inflammatory myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 656–61.
18. Dion E, Cherin P, Payan C, et al. Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1897–906.
19. Maurer B, Walker UA. Role of MRI in Diagnosis and Management of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 67.
20. Cea G, Bendahan D, Manners D, et al. Reduced oxidative phosphorylation and proton efflux suggest reduced capillary blood supply in skeletal muscle of patients with dermatomyositis and polymyositis: a quantitative ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and MRI study. *Brain J Neurol* 2002; 125: 1635–45.
21. Okuma H, Kurita D, Ohnuki T, Haida M, Shinohara Y. Muscle metabolism in patients with polymyositis simultaneously evaluated by using ³¹P-magnetic resonance spectroscopy and near-infrared spectroscopy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 684–9.
22. 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; 5: e006763.
23. Tanaka S, Ikeda K, Uchiyama K, et al. [¹⁸F]FDG uptake in proximal muscles assessed by PET/CT reflects both global and local muscular inflammation and provides useful information in the management of patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl* 2013; 52: 1271–8.
24. Owada T, Maezawa R, Kurasawa K, Okada H, Arai S, Fukuda T. Detection of inflammatory lesions by f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1659–65.
25. Fernandez C, Figarella-Branger D, Pellissier J-F. Modalités et utilité de la biopsie musculaire. *Rev Prat* 2008; 2236–7.
26. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. New classifications and pathophysiology of the inflammatory myopathies. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne* 2007; 28: 603–12.
27. Filosto M, Tonin P, Vattemi G, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 2007; 68: 181–6.
28. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 255–86.
29. Pearson CM, Bohan A. The spectrum of polymyositis and dermatomyositis. *Med Clin North Am* 1977; 61: 439–57.
30. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1487–98.
31. Griggs RG, Mendell JR, Miller RG. Evaluation and Treatment of Myopathies. *J Neurovirol* 1995; 1: 228–228.
32. Amato AA, Griggs RC. Unicorns, dragons, polymyositis, and other mythological beasts. *Neurology* 2003; 61: 288–9.

33. **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; 84: 231–49.
34. **Hilton-Jones D.** DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INFLAMMATORY MUSCLE DISEASES. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 25ii–31.
35. **Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al.** Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. *Arch Dermatol* 2011; 147: 391–8.
36. **Stanciu R, Guiguet M, Musset L, et al.** Antisynthetase Syndrome with Anti-Jo1 Antibodies in 48 Patients: Pulmonary Involvement Predicts Disease-modifying Antirheumatic Drug Use. *J Rheumatol* 2012; 39: 1835–9.
37. **Hervier B, Benveniste O.** Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 349.
38. **Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M.** Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Care Res* 2006; 55: 791–8.
39. **Dalakas MC.** Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 779–798, vi.
40. **Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T.** An overview of polymyositis and dermatomyositis: Inflammatory Myopathies. *Muscle Nerve* 2015; 51: 638–56.
41. **Labirua A, Lundberg IE.** Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 633–8.
42. **Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al.** Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 210–7.
43. **Marie I, Josse S, Hatron PY, et al.** Interstitial Lung Disease in Anti-Jo-1 Patients With Antisynthetase Syndrome: ILD in Anti-Jo-1 Patients. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 800–8.
44. **Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–48.
45. **Dieval C, Ribeiro E, Mercié P, Blanco P, Duffau P, Longy-Boursier M.** Le syndrome des antisynthétases : étude rétrospective à propos d'une série de 14 patients. *Rev Médecine Interne* 2012; 33: 76–9.
46. **Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al.** Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J* 2013; 42: 1271–82.
47. **Gono T, Sato S, Kawaguchi Y, et al.** Anti-MDA5 antibody, ferritin and IL-18 are useful for the evaluation of response to treatment in interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl* 2012; 51: 1563–70.
48. **Rigolet A, Musset L, Dubourg O, et al.** Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 95–102.
49. **Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, et al.** Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010; 162: 337–44.
50. **Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J.** Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. *Brain J Neurol* 2012; 135: 1767–77.
51. **Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV.** Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 209–15.
52. **Dugar M, Cox S, Limaye V, Blumbergs P, Roberts-Thomson PJ.** Clinical heterogeneity and prognostic features of South Australian patients with anti-synthetase autoantibodies. *Intern Med J* 2011; 41: 674–9.
53. **Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, et al.** Clinical and Serological Aspects of Patients with Anti-Jo-1 Antibodies – an Evolving Spectrum of Disease Manifestations. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 371–7.
54. **Meyer O, Charlanne H, Cherin P, et al.** Subluxing arthropathy: an unusual manifestation of the antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 152–3.
55. **Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al.** A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1670–7.
56. **Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy L-A, et al.** Anti-melanoma differentiation-associated protein 5-associated dermatomyositis: expanding the clinical spectrum. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1307–15.
57. **Hervier B, Lambert M, Hachulla E, et al.** Anti-synthetase syndrome positive for anti-isoleucyl-tRNA synthetase antibodies: an unusual case overlapping with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2011; 50: 1175–6.
58. **Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguás E, et al.** Nailfold Capillary Microscopy in Adults with Inflammatory Myopathy. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 398–404.
59. **Alarcón-Segovia D, Cardiel MH.** Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16: 328–34.
60. **Sordet C, Goetz J, Sibilia J.** Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2006; 73: 646–54.
61. **Allenbach Y, Benveniste O.** Diagnostic Utility of Auto-Antibodies in Inflammatory Muscle Diseases. *J Neuromuscul Dis* 2015: 13–25.

62. **Miller FW.** Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA* 1993; 270: 1846–9.
63. **Ribi C.** Nouveaux auto-anticorps dans les myopathies inflammatoires. *Rev Med Suisse* 2015; 25–9.
64. **Meyer A, Goetz J, Gottenberg JE, Sibilia J.** Les nouvelles myopathies inflammatoires. Que reste-t-il de la polymyosite ? *Rhumatos* 2014; 11: 75–81.
65. **Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, et al.** Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology* 2000; 55: 1385–7.
66. **Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al.** Estimating the prevalence of polymyositis and dermatomyositis from administrative data: age, sex and regional differences. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1192–6.
67. **Medsker TA, Dawson WN, Masi AT.** The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970; 48: 715–23.
68. **Hilton-Jones D.** *Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders.* Oxford University Press; 2014.
69. Anon. Muscle diseases (blue books of practical neurology, vol 24). *Arch Neurol* 2000; 57: 1082–3.
70. **Dimitri D.** Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications. *Presse Médicale* 2009; 38: 1141–63.
71. **Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al.** Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol* 2011; 134: 3176–84.
72. **Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, et al.** Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol Ed Gaetano Conte Acad Study Striated Muscle Dis* 2011; 30: 103–8.
73. **Hervier B, Benveniste O.** Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. *Rev Médecine Interne* 2014; 35: 453–60.
74. **Benveniste O, Léger J-M.** Inflammatory or necrotizing myopathies, myositides and other acquired myopathies, new insight in 2011. *Presse Médicale Paris Fr 1983* 2011; 40: e197-198.
75. **Hassan AB, Nikitina-Zake L, Sanjeevi CB, Lundberg IE, Padyukov L.** Association of the proinflammatory haplotype (MICA5.1/TNF2/TNFA2/DRB1*03) with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1013–5.
76. **Furuya T, Hakoda M, Higami K, et al.** Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients. *J Rheumatol* 1998; 25: 1109–14.
77. **Taneja V, Mehra N, Singh YN, Kumar A, Malaviya A, Singh RR.** HLA-D region genes and susceptibility to D-penicillamine-induced myositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1445–7.
78. **O'Hanlon TP, Rider LG, Schiffenbauer A, et al.** Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors in clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3239–46.
79. **Zong M, Lundberg IE.** Pathogenesis, classification and treatment of inflammatory myopathies. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 297–306.
80. **Krystufková O, Vallerskog T, Helmers SB, et al.** Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 836–43.
81. **Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, et al.** Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun* 2012; 13: 207–13.
82. **Gitiaux C, Kostallari E, Lafuste P, Authier F-J, Christov C, Gherardi RK.** Whole microvascular unit deletions in dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 445–52.
83. **Greenberg SA, Amato AA.** Uncertainties in the pathogenesis of adult dermatomyositis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 359–64.
84. **Mastaglia FL, Phillips BA.** Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 723–41.
85. **Mozaffar T, Pestronk A.** Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium and neighbouring muscle fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 472–8.
86. **Gherardi RK.** Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *Presse Médicale Paris Fr 1983* 2011; 40: e209-218.
87. **Amato AA, Griggs RC.** Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 569–75.
88. **Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, Yokoyama H, Kida H.** Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1008.
89. **Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al.** The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3570–8.
90. **Metzger AL, Bohan A, Goldberg LS, Bluestone R, Pearson CM.** Polymyositis and dermatomyositis: combined methotrexate and corticosteroid therapy. *Ann Intern Med* 1974; 81: 182–9.
91. **Bunch TW.** Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 45–8.
92. **Miller J, Walsh Y, Saminaden S, Lecky BR., Winer JB.** Randomised Double Blind Trial of Methotrexate and Steroids Compared with Azathioprine and Steroids in the Treatment of Idiopathic Inflammatory Myopathy. 2002; 199: P-267.
93. **Schiopu E, Phillips K, MacDonald PM, Crofford LJ, Somers EC.** Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R22.
94. **Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al.** Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392–9.
95. **Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP.** Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1496–501.

96. **Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GRV, D’Cruz DP.** Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatol Oxf Engl* 2007; 46: 516–8.
97. **Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, et al.** Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95–102.
98. **Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al.** Combination with corticosteroids and cyclosporin-A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1021–8.
99. **Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N.** Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005; 38: 383–92.
100. **Ingegnoli F, Lubatti C, Ingegnoli A, Boracchi P, Zeni S, Meroni PL.** Interstitial lung disease outcomes by high-resolution computed tomography (HRCT) in Anti-Jo1 antibody-positive polymyositis patients: a single centre study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 335–40.
101. **Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV.** Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2439–46.
102. **Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S-I, Kaji R.** The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurol Belg* 2011; 111: 188–94.
103. **Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, et al.** Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 443–5.
104. **Nagappa M, Taly AB, Sinha S, et al.** Efficacy and limitations of pulse cyclophosphamide therapy in polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14: 161–8.
105. **Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.** A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993–2000.
106. **Kampylafka EI, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Dalakas M, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG.** The effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 397–401.
107. **Marie I, Menard J-F, Hatron PY, et al.** Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1748–55.
108. **Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al.** Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1380–4.
109. **Hervier B, Benveniste O.** Le rituximab au cours des myopathies inflammatoires : « une révolution néolithique ». *Rev Médecine Interne* 2015; 36: 505–8.
110. **Levine TD.** Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601–7.
111. **Marie I, Dominique S, Janvresse A, Levesque H, Menard J-F.** Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med* 2012; 106: 581–7.
112. **Muscle Study Group.** A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427–36.
113. **Hengstman GJD, ter Laak HJ, Egberts WTMV, et al.** Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1635–8.
114. **Iannone F, Scioscia C, Falappone PCF, Covelli M, Lapadula G.** Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. *J Rheumatol* 2006; 33: 1802–4.
115. **Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg I.** Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatol Oxf Engl* 1999; 38: 608–11.
116. **Urich H, Wilkinson M.** Necrosis of muscle with carcinoma: myositis or myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 398–407.
117. **Smith B.** Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. *J Pathol* 1969; 97: 207–10.
118. **Vosskämper M, Korf B, Franke F, Schachenmayr W.** Paraneoplastic necrotizing myopathy: a rare disorder to be differentiated from polymyositis. *J Neurol* 1989; 236: 489–90.
119. **Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al.** A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360–74.
120. **Brouwer R, Hengstman G, Egberts W, et al.** Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 116–23.
121. **Targoff IN, Johnson AE, Miller FW.** Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1361–70.
122. **McCOMBS RP, MacMAHON HE.** Dermatomyositis associates with metastasizing bronchogenic carcinoma; a clinicopathological conference. *Med Clin North Am* 1947; 31: 1148–62.
123. **Kankeleit H.** Über primäre nichteitrige Polymyositis. *Deutsch Arch klin Med* 1916: 335–349.
124. **Allenbach Y, Benveniste O.** Les myopathies nécrosantes acquises. *Rev Médecine Interne* 2013; 34: 363–8.
125. **Ellis E, Ann Tan J, Lester S, et al.** Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations. *Muscle Nerve* 2012; 45: 189–94.
126. **Dalakas MC.** Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 226–42.
127. **Quinn C, Salameh JS, Smith T, Souayah N.** Necrotizing myopathies: an update. *J Clin Neuromuscul Dis* 2015; 16: 131–40.

128. **Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A.** Paraneoplastic necrotizing myopathy Clinical and pathologic features. *Neurology* 1998; 50: 764–7.
129. **Emslie-Smith AM, Engel AG.** Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology* 1991; 41: 936–9.
130. **Ueyama H, Kumamoto T, Araki S.** Circulating autoantibody to muscle protein in a patient with paraneoplastic myositis and colon cancer. *Eur Neurol* 1992; 32: 281–4.
131. **Sampson JB, Smith SM, Smith AG, et al.** Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord NMD* 2007; 17: 404–8.
132. **Wegener S, Bremer J, Komminoth P, Jung HH, Weller M.** Paraneoplastic Necrotizing Myopathy with a Mild Inflammatory Component: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2010; 3: 88–92.
133. **Galani E, Bonakis A, Christodoulou C, et al.** Can cetuximab affect paraneoplastic myopathy? *J Neurooncol* 2009; 93: 437–8.
134. **Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, et al.** Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *J Neurol* 2003; 250: 480–5.
135. **Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL.** Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 194–200.
136. **Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA.** Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve* 2010; 41: 185–90.
137. **Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al.** Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 713–21.
138. **Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL.** A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2757–66.
139. **Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, et al.** Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e416.
140. **Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al.** Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: 150–7.
141. **Mammen AL.** Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 679–83.
142. **Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.** Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–90.
143. **Deslypere JP, Vermeulen A.** Rhabdomyolysis and Simvastatin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 342–342.
144. **Langer T, Levy RI.** Acute Muscular Syndrome Associated with Administration of Clofibrate. *N Engl J Med* 1968; 279: 856–8.
145. **Rush P, Baron M, Kapusta M.** Clofibrate myopathy: A case report and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 226–9.
146. **Breil M, Chariot P.** Muscle disorders associated with cyclosporine treatment. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1631–6.
147. **Willis JK, Tilton AH, Harkin JC, Boineau FG.** Reversible myopathy due to labetalol. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 275–6.
148. **Hanna JP, Ramundo ML.** Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998; 50: 301–3.
149. **Karalliedde L, Henry JA.** Effects of Organophosphates on Skeletal Muscle. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12: 289–96.
150. **Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E.** The Effects of Alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle. *N Engl J Med* 1989; 320: 409–15.
151. **Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH.** Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiol Camb Mass* 2001; 12: 565–9.
152. **Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR.** Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006; 28: 26–35.
153. **Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold WMJ, Metroka CE, Posner JB.** Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14: 403–18.
154. **Stern R, Dicarlo EF.** Myopathy complicating the acquired immune deficiency syndrome. *Muscle Nerve* 1987; 10: 318–22.
155. **Wrzolek MA, Sher JH, Kozlowski PB, Rao C.** Skeletal muscle pathology in AIDS: An autopsy study. *Muscle Nerve* 1990; 13: 508–15.
156. **Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP.** The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol* 1988; 45: 1084–8.
157. **Alric L, Partensky J, Reynaud D, Rauzy O, Duffaut M.** Association entre polymyosite et infection par le virus de l'hépatite C. Les difficultés du traitement. *Rev Médecine Interne* 2000; 21: 542–6.
158. **Buskila D, Shnaider A, Neumann L, et al.** Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28: 107–13.
159. **Mammen AL, Pak K, Williams EK, et al.** Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 269–72.
160. **Authier F-J.** [Dysimmune and inflammatory myopathies]. *Rev Prat* 2008; 58: 2253–60.
161. **Liang C, Needham M.** Necrotizing autoimmune myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 612–9.

162. **Ranque B, Authier F-J, Le-Guern V, et al.** A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1474–7.
163. **Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, et al.** Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol* 2010; 39: 498–505.
164. **Sarui H, Maruyama T, Ito I, et al.** Necrotizing myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 751–2.
165. **Hanisch F, Müller T, Stoltenburg G, Zierz S.** Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP antibodies. *Rheumatol Int* 2013; 33: 1371–2.
166. **Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al.** Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatol Oxf Engl* 2008; 47: 1539–42.
167. **Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, et al.** A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain J Neurol* 2011; 134: 171–82.
168. **Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A.** Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 420–8.
169. **Bloch Queyrat C, Rigolet A, Dubourg O, et al.** Les myopathies à anticorps anti-SRP : caractérisation et suivi de 24 patients. *Rev Médecine Interne* 2009; 30, Supplement 2: S46.
170. **Benveniste O, Romero NB.** Myositis or dystrophy? Traps and pitfalls. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 2011; 40: e249–255.
171. **Suzuki S, Ohta M, Shimizu Y, Hayashi YK, Nishino I.** Anti-signal recognition particle myopathy in the first decade of life. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 114–6.
172. **Dimitri D, Andre C, Roucoules J, Hosseini H, Humbel R-L, Authier F-J.** Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology. *Muscle Nerve* 2007; 35: 389–95.
173. **Blobel G.** Intracellular protein topogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 1496–500.
174. **Dintzis HM.** Assembly of the peptide chains of hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1961; 47: 247–61.
175. **Akopian D, Shen K, Zhang X, Shan S.** Signal Recognition Particle: An Essential Protein-Targeting Machine. *Annu Rev Biochem* 2013; 82: 693–721.
176. **Cross BCS, Sinning I, Luirink J, High S.** Delivering proteins for export from the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 255–64.
177. **Stoffel W, Blobel G, Walter P.** Synthesis in vitro and translocation of apolipoprotein AI across microsomal vesicles. *Eur J Biochem FEBS* 1981; 120: 519–22.
178. **Müller M, Ibrahimi I, Chang CN, Walter P, Blobel G.** A bacterial secretory protein requires signal recognition particle for translocation across mammalian endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1982; 257: 11860–3.
179. **Hortin G, Boime I.** Inhibition of preprotein processing in ascites tumor lysates by incorporation of a leucine analog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 1356–60.
180. **Lingappa VR, Chaidez J, Yost CS, Hedgpeth J.** Determinants for protein localization: beta-lactamase signal sequence directs globin across microsomal membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 456–60.
181. **Blobel G, Dobberstein B.** Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma. *J Cell Biol* 1975; 67: 835–51.
182. **Blobel G, Dobberstein B.** Transfer of proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components. *J Cell Biol* 1975; 67: 852–62.
183. **Szczesna E, Boime I.** mRNA-dependent synthesis of authentic precursor to human placental lactogen: conversion to its mature hormone form in ascites cell-free extracts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 1179–83.
184. **Jackson RC, Blobel G.** Post-translational cleavage of presecretory proteins with an extract of rough microsomes from dog pancreas containing signal peptidase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74: 5598–602.
185. **Walter P, Jackson RC, Marcus MM, Lingappa VR, Blobel G.** Tryptic dissection and reconstitution of translocation activity for nascent presecretory proteins across microsomal membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979; 76: 1795–9.
186. **Kreibich G, Ulrich BL, Sabatini DD.** Proteins of rough microsomal membranes related to ribosome binding. I. Identification of ribophorins I and II, membrane proteins characteristics of rough microsomes. *J Cell Biol* 1978; 77: 464–87.
187. **Ferro-Novick S, Novick P, Field C, Schekman R.** Yeast secretory mutants that block the formation of active cell surface enzymes. *J Cell Biol* 1984; 98: 35–43.
188. **Alberts B.** *Molecular biology of the cell.* Sixth edition. New York, NY: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2015.
189. **Bishop JM, Levinson WE, Sullivan D, Fanshier L, Quintrell N, Jackson J.** The low molecular weight RNAs of Rous sarcoma virus. II. The 7 S RNA. *Virology* 1970; 42: 927–37.
190. **Walker TA, Pace NR, Erikson RL, Erikson E, Behr F.** The 7S RNA Common to Oncornaviruses and Normal Cells is Associated with Polyribosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71: 3390–4.
191. **Walter P, Blobel G.** Purification of a membrane-associated protein complex required for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980; 77: 7112–6.
192. **Walter P, Blobel G.** Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum. II. Signal recognition protein (SRP) mediates the selective binding to microsomal membranes of in-vitro-assembled polysomes synthesizing secretory protein. *J Cell Biol* 1981; 91: 551–6.

193. **Littlefield JW, Keller EB, Gross J, Zamecnik PC.** Studies on cytoplasmic ribonucleoprotein particles from the liver of the rat. *J Biol Chem* 1955; 217: 111–23.
194. **Warren G, Dobberstein B.** Protein transfer across microsomal membranes reassembled from separated membrane components. *Nature* 1978; 273: 569–71.
195. **Jackson RC, Walter P, Blobel G.** Secretion requires a cytoplasmically disposed sulphhydryl of the RER membrane. *Nature* 1980; 286: 174–6.
196. **Walter P, Ibrahimi I, Blobel G.** Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum. I. Signal recognition protein (SRP) binds to in-vitro-assembled polysomes synthesizing secretory protein. *J Cell Biol* 1981; 91: 545–50.
197. **Walter P, Blobel G.** Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum III. Signal recognition protein (SRP) causes signal sequence-dependent and site-specific arrest of chain elongation that is released by microsomal membranes. *J Cell Biol* 1981; 91: 557–61.
198. **Walter P, Blobel G.** Signal recognition particle contains a 7S RNA essential for protein translocation across the endoplasmic reticulum. *Nature* 1982; 299: 691–8.
199. **Gunning PW, Béguin P, Shooter EM, Austin L, Jeffrey PL.** Characterization of the association of two small molecular weight RNAs with eukaryotic polysomes. *J Biol Chem* 1981; 256: 6670–5.
200. **Erikson E, Erikson RL, Henry B, Pace NR.** Comparison of oligonucleotides produced by RNase T1 digestion of 7 S RNA from avian and murine oncornaviruses and from uninfected cells. *Virology* 1973; 53: 40–6.
201. **Reddy R, Li WY, Henning D, Choi YC, Nohga K, Busch H.** Characterization and subcellular localization of 7-8 S RNAs of Novikoff hepatoma. *J Biol Chem* 1981; 256: 8452–7.
202. **Ullu E, Murphy S, Melli M.** Human 7SL RNA consists of a 140 nucleotide middle-repetitive sequence inserted in an alu sequence. *Cell* 1982; 29: 195–202.
203. **Weiner AM.** An abundant cytoplasmic 7S RNA is complementary to the dominant interspersed middle repetitive DNA sequence family in the human genome. *Cell* 1980; 22: 209–18.
204. **Keenan RJ, Freymann DM, Stroud RM, Walter P.** The signal recognition particle. *Annu Rev Biochem* 2001; 70: 755–75.
205. **Pool MR.** Signal recognition particles in chloroplasts, bacteria, yeast and mammals (Review). *Mol Membr Biol* 2005; 22: 3–15.
206. **Nyathi Y, Wilkinson BM, Pool MR.** Co-translational targeting and translocation of proteins to the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833: 2392–402.
207. **Saraogi I, Shan S.** Molecular mechanism of co-translational protein targeting by the signal recognition particle. *Traffic Cph Den* 2011; 12: 535–42.
208. **Johnson N, Powis K, High S.** Post-translational translocation into the endoplasmic reticulum. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res* 2013; 1833: 2403–9.
209. **Halic M, Becker T, Pool MR, et al.** Structure of the signal recognition particle interacting with the elongation-arrested ribosome. *Nature* 2004; 427: 808–14.
210. **Lütcke H, Dobberstein B.** Structure and function of Signal Recognition Particle (SRP). *Mol Biol Rep* 1993; 18: 143–7.
211. **Walter P, Johnson AE.** Signal Sequence Recognition and Protein Targeting to the Endoplasmic Reticulum Membrane. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 87–119.
212. **Wild K, Halic M, Sinning I, Beckmann R.** SRP meets the ribosome. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 1049–53.
213. **Zopf D, Bernstein HD, Johnson AE, Walter P.** The methionine-rich domain of the 54 kd protein subunit of the signal recognition particle contains an RNA binding site and can be crosslinked to a signal sequence. *EMBO J* 1990; 9: 4511–7.
214. **Egea PF, Shan S-O, Napetschnig J, Savage DF, Walter P, Stroud RM.** Substrate twinning activates the signal recognition particle and its receptor. *Nature* 2004; 427: 215–21.
215. **Focia PJ, Shepotinovskaya IV, Seidler JA, Freymann DM.** Heterodimeric GTPase Core of the SRP Targeting Complex. *Science* 2004; 303: 373–7.
216. **Palade G.** Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science* 1975; 189: 347–58.
217. **Erickson AH, Walter P, Blobel G.** Translocation of a lysosomal enzyme across the microsomal membrane requires signal recognition particle. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 115: 275–80.
218. **Anderson DJ, Walter P, Blobel G.** Signal recognition protein is required for the integration of acetylcholine receptor delta subunit, a transmembrane glycoprotein, into the endoplasmic reticulum membrane. *J Cell Biol* 1982; 93: 501–6.
219. **Siegel V, Walter P.** Removal of the Alu structural domain from signal recognition particle leaves its protein translocation activity intact. *Nature* 1986; 320: 81–4.
220. **Kurzchalia TV, Wiedmann M, Girshovich AS, Bochkareva ES, Bielka H, Rapoport TA.** The signal sequence of nascent preprolactin interacts with the 54K polypeptide of the signal recognition particle. *Nature* 1986; 320: 634–6.
221. **Siegel V, Walter P.** Each of the activities of signal recognition particle (SRP) is contained within a distinct domain: analysis of biochemical mutants of SRP. *Cell* 1988; 52: 39–49.
222. **Kramer G, Boehringer D, Ban N, Bukau B.** The ribosome as a platform for co-translational processing, folding and targeting of newly synthesized proteins. *Nat Struct Mol Biol* 2009; 16: 589–97.
223. **Eisner G, Moser M, Schäfer U, Beck K, Müller M.** Alternate Recruitment of Signal Recognition Particle and Trigger Factor to the Signal Sequence of a Growing Nascent Polypeptide. *J Biol Chem* 2006; 281: 7172–9.
224. **Beckmann R, Spahn CMT, Eswar N, et al.** Architecture of the Protein-Conducting Channel Associated with the Translating 80S Ribosome. *Cell* 2001; 107: 361–72.

225. **Brandman O, Stewart-Ornstein J, Wong D, et al.** A Ribosome-Bound Quality Control Complex Triggers Degradation of Nascent Peptides and Signals Translation Stress. *Cell* 2012; 151: 1042–54.
226. **Ferbitz L, Maier T, Patzelt H, Bukau B, Deuerling E, Ban N.** Trigger factor in complex with the ribosome forms a molecular cradle for nascent proteins. *Nature* 2004; 431: 590–6.
227. **Lill R, Crooke E, Guthrie B, Wickner W.** The “trigger factor cycle” includes ribosomes, presecretory proteins, and the plasma membrane. *Cell* 1988; 54: 1013–8.
228. **Ariosa A, Lee JH, Wang S, Saraogi I, Shan S-O.** Regulation by a chaperone improves substrate selectivity during cotranslational protein targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E3169-3178.
229. **Walter P, Blobel G.** Disassembly and reconstitution of signal recognition particle. *Cell* 1983; 34: 525–33.
230. **Gundelfinger ED, Krause E, Melli M, Dobberstein B.** The organization of the 7SL RNA in the signal recognition particle. *Nucleic Acids Res* 1983; 11: 7363–74.
231. **Leung E, Brown JD.** Biogenesis of the signal recognition particle. *Biochem Soc Trans* 2010; 38: 1093–8.
232. **Sinha KM, Gu J, Chen Y, Reddy R.** Adenylation of Small RNAs in Human Cells DEVELOPMENT OF A CELL-FREE SYSTEM FOR ACCURATE ADENYLATION ON THE 3'-END OF HUMAN SIGNAL RECOGNITION PARTICLE RNA. *J Biol Chem* 1998; 273: 6853–9.
233. **Weichenrieder O, Stehlin C, Kapp U, et al.** Hierarchical assembly of the Alu domain of the mammalian signal recognition particle. *RNA* 2001; 7: 731–740.
234. **Gilmore R, Blobel G, Walter P.** Protein translocation across the endoplasmic reticulum. I. Detection in the microsomal membrane of a receptor for the signal recognition particle. *J Cell Biol* 1982; 95: 463–9.
235. **Gilmore R, Walter P, Blobel G.** Protein translocation across the endoplasmic reticulum. II. Isolation and characterization of the signal recognition particle receptor. *J Cell Biol* 1982; 95: 470–7.
236. **Meyer DI, Krause E, Dobberstein B.** Secretory protein translocation across membranes-the role of the “docking protein”. *Nature* 1982; 297: 647–50.
237. **Meyer DI, Dobberstein B.** A membrane component essential for vectorial translocation of nascent proteins across the endoplasmic reticulum: requirements for its extraction and reassociation with the membrane. *J Cell Biol* 1980; 87: 498–502.
238. **Schlenker O, Hendricks A, Sinning I, Wild K.** The structure of the mammalian signal recognition particle (SRP) receptor as prototype for the interaction of small GTPases with Longin domains. *J Biol Chem* 2006; 281: 8898–906.
239. **Bernstein HD, Poritz MA, Strub K, Hoben PJ, Brenner S, Walter P.** Model for signal sequence recognition from amino-acid sequence of 54K subunit of signal recognition particle. *Nature* 1989; 340: 482–6.
240. **Krieg UC, Walter P, Johnson AE.** Photocrosslinking of the signal sequence of nascent preprolactin to the 54-kilodalton polypeptide of the signal recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 8604–8.
241. **Connolly DT, Oppenheimer SB.** Cell density-dependent stimulation of glutamine synthetase activity in cultured mouse teratoma cells. *Exp Cell Res* 1975; 94: 459–64.
242. **Freymann DM, Keenan RJ, Stroud RM, Walter P.** Structure of the conserved GTPase domain of the signal recognition particle. *Nature* 1997; 385: 361–4.
243. **Janda CY, Li J, Oubridge C, Hernández H, Robinson CV, Nagai K.** Recognition of a signal peptide by the signal recognition particle. *Nature* 2010; 465: 507–10.
244. **Rosendal KR, Wild K, Montoya G, Sinning I.** Crystal structure of the complete core of archaeal signal recognition particle and implications for interdomain communication. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 14701–6.
245. **Batey RT, Rambo RP, Lucast L, Rha B, Doudna JA.** Crystal structure of the ribonucleoprotein core of the signal recognition particle. *Science* 2000; 287: 1232–9.
246. **Keenan RJ, Freyermann DM, Walter P, Stroud RM.** Crystal Structure of the Signal Sequence Binding Subunit of the Signal Recognition Particle. *Cell* 1998; 94: 181–91.
247. **Hainzl T, Sauer-Eriksson AE.** Signal-sequence induced conformational changes in the signal recognition particle. *Nat Commun* 2015; 6.
248. **Sauer-Eriksson AE, Hainzl T.** S-domain assembly of the signal recognition particle. *Curr Opin Struct Biol* 2003; 13: 64–70.
249. **Ataide SF, Schmitz N, Shen K, et al.** The Crystal Structure of the Signal Recognition Particle in Complex with Its Receptor. *Science* 2011; 331: 881–6.
250. **Zhang X, Schaffitzel C, Ban N, Shan S.** Multiple conformational switches in a GTPase complex control co-translational protein targeting. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1754–9.
251. **Holtkamp W, Lee S, Bornemann T, Senyushkina T, Rodnina MV, Wintermeyer W.** Dynamic switch of the signal recognition particle from scanning to targeting. *Nat Struct Mol Biol* 2012; 19: 1332–7.
252. **Zhang X, Kung S, Shan S.** Demonstration of a Multistep Mechanism for Assembly of the SRP-SRP Receptor Complex: Implications for the Catalytic Role of SRP RNA. *J Mol Biol* 2008; 381: 581–93.
253. **Lam VQ, Akopian D, Rome M, Henningsen D, Shan S.** Lipid activation of the signal recognition particle receptor provides spatial coordination of protein targeting. *J Cell Biol* 2010; 190: 623–35.
254. **Häsler J, Strub K.** Alu RNP and Alu RNA regulate translation initiation in vitro. *Nucleic Acids Res* 2006; 34: 2374–85.
255. **Berger A, Ivanova E, Gareau C, Scherrer A, Mazroui R, Strub K.** Direct binding of the Alu binding protein dimer SRP9/14 to 40S ribosomal subunits promotes stress granule formation and is regulated by Alu RNA. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 11203–17.

256. **Ivanova E, Berger A, Scherrer A, Alkalaeva E, Strub K.** Alu RNA regulates the cellular pool of active ribosomes by targeted delivery of SRP9/14 to 40S subunits. *Nucleic Acids Res* 2015; 43: 2874–87.
257. **Zwieb C.** Recognition of a tetranucleotide loop of signal recognition particle RNA by protein SRP19. *J Biol Chem* 1992; 267: 15650–6.
258. **Maity TS, Fried HM, Weeks KM.** Anti-cooperative assembly of the SRP19 and SRP68/72 components of the signal recognition particle. *Biochem J* 2008; 415: 429.
259. **Siegel V, Walter P.** Binding sites of the 19-kDa and 68/72-kDa signal recognition particle (SRP) proteins on SRP RNA as determined in protein-RNA “footprinting.” *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 1801–5.
260. **Menichelli E, Isel C, Oubridge C, Nagai K.** Protein-induced Conformational Changes of RNA During the Assembly of Human Signal Recognition Particle. *J Mol Biol* 2007; 367: 187–203.
261. **Yin J, Iakhiaeva E, Menichelli E, Zwieb C.** Identification of the RNA Binding Regions of SRP68/72 and SRP72 by Systematic Mutagenesis of Human SRP RNA. *RNA Biol* 2007; 4: 154–9.
262. **Hatsuzawa K, Tagaya M, Mizushima S.** The hydrophobic region of signal peptides is a determinant for SRP recognition and protein translocation across the ER membrane. *J Biochem (Tokyo)* 1997; 121: 270–7.
263. **Ogg SC, Walter P.** SRP samples nascent chains for the presence of signal sequences by interacting with ribosomes at a discrete step during translation elongation. *Cell* 1995; 81: 1075–84.
264. **Pool MR, Stumm J, Fulga TA, Sinning I, Dobberstein B.** Distinct modes of signal recognition particle interaction with the ribosome. *Science* 2002; 297: 1345–8.
265. **Rosendal KR, Sinning I, Wild K.** Crystallization of the crenarchaeal SRP core. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2004; 60: 140–3.
266. **Pool MR.** A trans-membrane segment inside the ribosome exit tunnel triggers RAMP4 recruitment to the Sec61p translocase. *J Cell Biol* 2009; 185: 889–902.
267. **Liao S, Lin J, Do H, Johnson AE.** Both lumenal and cytosolic gating of the aqueous ER translocon pore are regulated from inside the ribosome during membrane protein integration. *Cell* 1997; 90: 31–41.
268. **Mary C, Scherrer A, Huck L, et al.** Residues in SRP9/14 essential for elongation arrest activity of the signal recognition particle define a positively charged functional domain on one side of the protein. *RNA N Y N* 2010; 16: 969–79.
269. **Siegel V, Walter P.** Elongation arrest is not a prerequisite for secretory protein translocation across the microsomal membrane. *J Cell Biol* 1985; 100: 1913–21.
270. **Thomas Y, Bui N, Strub K.** A truncation in the 14 kDa protein of the signal recognition particle leads to tertiary structure changes in the RNA and abolishes the elongation arrest activity of the particle. *Nucleic Acids Res* 1997; 25: 1920–9.
271. **Terzi L, Pool MR, Dobberstein B, Strub K.** Signal recognition particle Alu domain occupies a defined site at the ribosomal subunit interface upon signal sequence recognition. *Biochemistry (Mosc)* 2004; 43: 107–17.
272. **Weichenrieder O, Wild K, Strub K, Cusack S.** Structure and assembly of the Alu domain of the mammalian signal recognition particle. *Nature* 2000; 408: 167–73.
273. **Lakkaraju AKK, Mary C, Scherrer A, Johnson AE, Strub K.** SRP keeps polypeptides translocation-competent by slowing translation to match limiting ER-targeting sites. *Cell* 2008; 133: 440–51.
274. **Schwartz T, Blobel G.** Structural basis for the function of the beta subunit of the eukaryotic signal recognition particle receptor. *Cell* 2003; 112: 793–803.
275. **Shen K, Arslan S, Akopian D, Ha T, Shan S.** Activated GTPase movement on an RNA scaffold drives co-translational protein targeting. *Nature* 2012; 492: 271–5.
276. **Görlich D, Rapoport TA.** Protein translocation into proteoliposomes reconstituted from purified components of the endoplasmic reticulum membrane. *Cell* 1993; 75: 615–30.
277. **Prinz A, Hartmann E, Kalies K-U.** Sec61p Is the Main Ribosome Receptor in the Endoplasmic Reticulum of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biol Chem* 2000; 381: 1025–8.
278. **Gamerding M, Hanebuth MA, Frickey T, Deuerling E.** The principle of antagonism ensures protein targeting specificity at the endoplasmic reticulum. *Science* 2015; 348: 201–7.
279. **Halic M, Beckmann R.** The signal recognition particle and its interactions during protein targeting. *Curr Opin Struct Biol* 2005; 15: 116–25.
280. **Shan S, Walter P.** Co-translational protein targeting by the signal recognition particle. *FEBS Lett* 2005; 579: 921–6.
281. **Mothes W, Prehn S, Rapoport TA.** Systematic probing of the environment of a translocating secretory protein during translocation through the ER membrane. *EMBO J* 1994; 13: 3973–82.
282. **Halic M, Blau M, Becker T, et al.** Following the signal sequence from ribosomal tunnel exit to signal recognition particle. *Nature* 2006; 444: 507–11.
283. **Grotwinkel JT, Wild K, Segnitz B, Sinning I.** SRP RNA Remodeling by SRP68 Explains Its Role in Protein Translocation. *Science* 2014; 344: 101–4.
284. **Lunde BM, Moore C, Varani G.** RNA-binding proteins: modular design for efficient function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 479–90.
285. **Jacobson MR, Pederson T.** Localization of signal recognition particle RNA in the nucleolus of mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 7981–6.
286. **Politz JC, Yarovoi S, Kilroy SM, Gowda K, Zwieb C, Pederson T.** Signal recognition particle components in the nucleolus. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 55–60.

287. **Rosenblad MA, Gorodkin J, Knudsen B, Zwieb C, Samuelsson T.** SRPDB: Signal Recognition Particle Database. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 363–4.
288. **Rosenblad MA, Larsen N, Samuelsson T, Zwieb C.** Kinship in the SRP RNA family. *RNA Biol* 2009; 6: 508–16.
289. **Schaffitzel C, Oswald M, Berger I, et al.** Structure of the E. coli signal recognition particle bound to a translating ribosome. *Nature* 2006; 444: 503–6.
290. **Mason N, Ciuffo LF, Brown JD.** Elongation arrest is a physiologically important function of signal recognition particle. *EMBO J* 2000; 19: 4164–74.
291. **Pechmann S, Chartron JW, Frydman J.** Local slowdown of translation by nonoptimal codons promotes nascent-chain recognition by SRP in vivo. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21: 1100–5.
292. **Wolin SL, Walter P.** Signal recognition particle mediates a transient elongation arrest of preprolactin in reticulocyte lysate. *J Cell Biol* 1989; 109: 2617–22.
293. **Voorhees RM, Hegde RS.** Structures of the scanning and engaged states of the mammalian SRP-ribosome complex. *eLife* 2015; 4: e07975.
294. **Pellecchia M, Montgomery DL, Stevens SY, et al.** Structural insights into substrate binding by the molecular chaperone DnaK. *Nat Struct Mol Biol* 2000; 7: 298–303.
295. **Mateja A, Szlachcic A, Downing ME, et al.** The structural basis of tail-anchored membrane protein recognition by Get3. *Nature* 2009; 461: 361–6.
296. **Voorhees RM, Fernández IS, Scheres SHW, Hegde RS.** Structure of the Mammalian Ribosome-Sec61 Complex to 3.4 Å Resolution. *Cell* 2014; 157: 1632–43.
297. **Hegde RS, Bernstein HD.** The surprising complexity of signal sequences. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 563–71.
298. **Bornemann T, Jöckel J, Rodnina MV, Wintermeyer W.** Signal sequence-independent membrane targeting of ribosomes containing short nascent peptides within the exit tunnel. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15: 494–9.
299. **Zhang X, Rashid R, Wang K, Shan S.** Sequential Checkpoints Govern Substrate Selection During Cotranslational Protein Targeting. *Science* 2010; 328: 757–60.
300. **Zhang D, Shan S.** Translation Elongation Regulates Substrate Selection by the Signal Recognition Particle. *J Biol Chem* 2012; 287: 7652–60.
301. **Saraogi I, Akopian D, Shan S.** Regulation of cargo recognition, commitment, and unloading drives cotranslational protein targeting. *J Cell Biol* 2014; 205: 693–706.
302. **Noriega TR, Chen J, Walter P, Puglisi JD.** Real-time observation of signal recognition particle binding to actively translating ribosomes. *eLife* 2014; 3: e04418.
303. **Noriega TR, Tsai A, Elvekrog MM, et al.** Signal Recognition Particle-ribosome Binding Is Sensitive to Nascent Chain Length. *J Biol Chem* 2014; 289: 19294–305.
304. **Flanagan JJ, Chen J-C, Miao Y, et al.** Signal Recognition Particle Binds to Ribosome-bound Signal Sequences with Fluorescence-detected Subnanomolar Affinity That Does Not Diminish as the Nascent Chain Lengthens. *J Biol Chem* 2003; 278: 18628–37.
305. **Berndt U, Oellerer S, Zhang Y, Johnson AE, Rospert S.** A signal-anchor sequence stimulates signal recognition particle binding to ribosomes from inside the exit tunnel. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 1398–403.
306. **Mariappan M, Li X, Stefanovic S, et al.** A ribosome-associating factor chaperones tail-anchored membrane proteins. *Nature* 2010; 466: 1120–4.
307. **Jan CH, Williams CC, Weissman JS.** Principles of ER cotranslational translocation revealed by proximity-specific ribosome profiling. *Science* 2014; 346: 1257521.
308. **Conti BJ, Elferich J, Yang Z, Shinde U, Skach WR.** Cotranslational folding inhibits translocation from within the ribosome-Sec61 translocon complex. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21: 228–35.
309. **Mateja A, Paduch M, Chang H-Y, et al.** Structure of the Get3 targeting factor in complex with its membrane protein cargo. *Science* 2015; 347: 1152–5.
310. **Krogh A, Larsson B, von Heijne G, Sonnhammer ELL.** Predicting transmembrane protein topology with a hidden markov model: application to complete genomes1. *J Mol Biol* 2001; 305: 567–80.
311. **Hessel EVS, de Wit M, Wolterink-Donselaar IG, et al.** Identification of Srp9 as a febrile seizure susceptibility gene. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 239–50.
312. **Kirwan M, Walne AJ, Plagnol V, et al.** Exome Sequencing Identifies Autosomal-Dominant SRP72 Mutations Associated with Familial Aplasia and Myelodysplasia. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 888–92.
313. **Wild K, Sinning I.** RNA gymnastics in mammalian signal recognition particle assembly. *RNA Biol* 2014; 11: 1330–4.
314. **Reeves WH, Nigam SK, Blobel G.** Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 9507–11.
315. **Okada N, Mimori T, Mukai R, Kashiwagi H, Hardin JA.** Characterization of human autoantibodies that selectively precipitate the 7SL RNA component of the signal recognition particle. *J Immunol Baltim Md* 1950 1987; 138: 3219–23.
316. **Römisch K, Miller FW, Dobberstein B, High S.** Human autoantibodies against the 54 kDa protein of the signal recognition particle block function at multiple stages. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R39.
317. **Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al.** Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1961–71.

318. **Savey L, Bussone G, Lannuzel A, Goulvestre C, Guillevin L, Mouthon L.** [Necrotizing myopathy associated with anti-SRP auto-antibodies: transient efficacy of a therapeutic strategy associating plasma exchanges and rituximab]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 2012; 41: 1035–7.
319. **Arlet J-B, Dimitri D, Pagnoux C, et al.** Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscul Disord NMD* 2006; 16: 334–6.
320. **Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L.** Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1328–34.
321. **Nakao Y, Mukai R, Kabashima T, et al.** A novel antibody which precipitates 7.5S RNA is isolated from a patient with autoimmune disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 109: 1332–8.
322. **Forman MS, Nakamura M, Mimori T, Gelpi C, Hardin JA.** Detection of antibodies to small nuclear ribonucleoproteins and small cytoplasmic ribonucleoproteins using unlabeled cell extracts. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1356–61.
323. **Mimori T, Okada N, Mukai R, Kashiwagi H, Hardin J, Steitz JA.** Newly identified autoantibodies to signal recognition particle in rheumatic disease (abstr 61). *Arthritis Rheum* 1986; 29:S22.
324. **Matter L, Schopfer K, Wilhelm JA, Nyffenegger T, Parisot RF, De Robertis EM.** Molecular characterization of ribonucleoprotein antigens bound by antinuclear antibodies. A diagnostic evaluation. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1278–83.
325. **Walter P, Blobel G.** Preparation of microsomal membranes for cotranslational protein translocation. *Methods Enzymol* 1983; 96: 84–93.
326. **Walter P, Blobel G.** Signal recognition particle: a ribonucleoprotein required for cotranslational translocation of proteins, isolation and properties. *Methods Enzymol* 1983; 96: 682–91.
327. **Cronin ME, Plotz PH, Miller FW.** Abnormalities of the immune system in the idiopathic inflammatory myopathies. *Vivo Athens Greece* 1988; 2: 25–9.
328. **Mikol J.** Inclusion body myositis. In: *Engel AG, Banker BO, Myology.* McGraw-Hill Book Co. New York, NY. 1986; 1423.
329. **Goldstein R, Duvic M, Targoff IN, et al.** HLA-D Region genes associated with autoantibody responses to histidyl-transfer RNA synthetase (Jo-1) and other translation-related factors in myositis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1240–8.
330. **Leff RL, Burgess SH, Miller FW, 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; 34: 1391–6.
331. **Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JA, Homma M.** Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 449–56.
332. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–7.
333. Anon. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581–90.
334. **Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR.** Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148–59.
335. **Hengstman GJD, Brouwer R, Egberts WTMV, et al.** Clinical and serological characteristics of 125 Dutch myositis patients. Myositis specific autoantibodies aid in the differential diagnosis of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol* 2002; 249: 69–75.
336. **Strub K, Walter P.** Assembly of the Alu domain of the signal recognition particle (SRP): dimerization of the two protein components is required for efficient binding to SRP RNA. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 777–84.
337. **van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, et al.** Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 2003; 61: 316–21.
338. **Rouster-Stevens KA, Pachman LM.** Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. *J Rheumatol* 2008; 35: 927–9.
339. **Takada T, Hirakata M, Suwa A, et al.** Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc* 2009; 19: 156–64.
340. **Henes JC, Heinzelmann F, Wacker A, et al.** Antisignal recognition particle-positive polymyositis successfully treated with myeloablative autologous stem cell transplantation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 447–8.
341. **Whelan BR, Isenberg DA.** Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatol Oxf Engl* 2009; 48: 594–5.
342. **Wantke F, Kneussl M, Hubner M, Derfler K, Brücke T, Schmaldienst S.** Signal recognition particle (SRP) positive myositis in a patient with cryptogenic organizing pneumonia (COP). *Rheumatol Int* 2010; 30: 1361–5.
343. **Knoell KA, Hook M, Grice DP, Hendrix JD.** Dermatomyositis associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 328–30.
344. **Kalenian M, Zweiman B.** Inflammatory myopathy, bronchiolitis obliterans/organizing pneumonia, and anti-Jo-1 antibodies--an interesting association. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 236–40.
345. **Vincze M, Molnár PA, Tumppek J, et al.** An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 811–4.
346. **Kono M, Suda T, Kaida Y, Inui N, Nakamura Y, Chida K.** [A case of interstitial pneumonia with anti-signal recognition particle (SRP) antibody without myopathy]. *Nihon Kokyūki Gakkai Zasshi J Jpn Respir Soc* 2010; 48: 92–7.

347. Anon. High Frequencies and co-existing of myositis-specific autoantibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathies overlapped to rheumatoid arthritis - Springer.
348. **Hanisch F, Müller T, Stoltenburg G, Zierz S.** Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 1104–6.
349. **Sugie K, Tonomura Y, Ueno S.** Characterization of Dermatomyositis with Coexistence of Anti-Jo-1 and Anti-SRP Antibodies. *Intern Med* 2012; 51: 799–802.
350. **Luca NJC, Atkinson A, Hawkins C, Feldman BM.** Anti-signal recognition particle-positive juvenile polymyositis successfully treated with rituximab. *J Rheumatol* 2012; 39: 1483–5.
351. **Miwa M, Nakamura Y, Nagasaka T, Shindo K, Takiyama Y.** [Atypical distribution of muscular atrophy in a 29-year-old man with polymyositis and anti-SRP antibodies]. *Rinshō Shinkeigaku Clin Neurol* 2012; 52: 234–8.
352. **Kawabata T, Komaki H, Saito T, et al.** A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain Dev* 2012; 34: 877–80.
353. **Thiébaud M, Terrier B, Menacer S, et al.** Antisignal Recognition Particle Antibodies–Related Cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 127: e434–6.
354. **Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, et al.** Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 15–24.
355. **Garcia-Rosell M, Moore S, Pattanaik D, Menon Y, Bertorini T, Carbone LM.** Signal Recognition Antibody-Positive Myopathy and Response to Intravenous Immunoglobulin G (IVIg). *J Clin Rheumatol* 2013; 19: 214–7.
356. **Bodoki L, Vincze M, Hortobágyi T, Griger Z, Csonka T, Dankó K.** [Anti-signal recognition particle autoantibody positive myopathy]. *Ideggyógy Szle* 2014; 67: 347–53.
357. **Ohta R, Mukaino A, Kinoshita I, Tsujihata M, Suzuki S.** [A case of an anti-SRP myopathy with enlargement of the thymus]. *Rinshō Shinkeigaku Clin Neurol* 2014; 54: 798–802.
358. **Maeshima K, Kiyonaga Y, Imada C, et al.** Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology* 2014; 53: 379–80.
359. **Wang L, Liu L, Hao H, et al.** Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. *Neuromuscul Disord NMD* 2014; 24: 335–41.
360. **Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, et al.** Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc* 2014; 24: 529–31.
361. Anon. Novel antibody associations in immune-mediated necrotising myopathy without inflammation - Springer.
362. **Suzuki S, Yonekawa T, Kuwana M, et al.** Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies. *J Neuroimmunol* 2014; 274: 202–8.
363. **Basnayake SK, Blumbergs P, Tan JA, Roberts-Thompson PJ, Limaye V.** Inflammatory myopathy with anti-SRP antibodies: case series of a South Australian cohort. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 603–8.
364. **Malkan A, Cappelen-Smith C, Beran R, et al.** Anti-synthetase syndrome associated with anti PL-12 and anti-Signal recognition particle antibodies and a necrotizing auto-immune myositis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2015; 22: 396–8.
365. **Tokuzumi M, Fujisawa T, Shu E, et al.** Anti-SRP antibody-positive myopathy with universal alopecia and multiple vitiligo. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 497–8.
366. **Zheng Y, Liu L, Wang L, et al.** Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle. *Rheumatol Oxf Engl* 2015; 54: 1017–24.
367. **Zhang Y, Sun A, Chen L, Dong R, Zhong Y, Fan D.** [The clinical pathological characteristics and follow-up of 4 cases of immune-mediated necrotizing myopathy]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2015; 54: 35–9.
368. **Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al.** Anti-signal recognition particle autoantibody ELISA validation and clinical associations. *Rheumatology* 2015; 54: 1194–9.
369. **O’Grady J, Harty L, Mayer N, Critcher V, Ryan J.** Immune-mediated necrotizing myopathy, associated with antibodies to signal recognition particle, together with lupus nephritis: case presentation and management. *J Clin Med Res* 2015; 7: 490–4.
370. **Itaya K, Inoue M, Iwanami H, Oonaka Y, Jimi T, Ichikawa H.** [A case of chronic myopathy associated with an antibody to signal recognition particle (SRP) following long-term asymptomatic hypercreatininemia]. *Rinshō Shinkeigaku Clin Neurol* 2015; 55: 254–8.
371. **Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al.** Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 61.
372. **Fernandes das Neves M, Caetano J, Oliveira S, Delgado Alves J.** Immune-mediated necrotising myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle treated with a combination of rituximab and cyclophosphamide. *BMJ Case Rep* 2015; 2015.
373. **Hanaoka H, Kaneko Y, Suzuki S, et al.** Anti-signal recognition particle antibody in patients without inflammatory myopathy: a survey of 6180 patients with connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2015: 1–5.
374. **Apiwattanakul M, Milone M, Pittock SJ, et al.** Signal recognition particle immunoglobulin g detected incidentally associates with autoimmune myopathy. *Muscle Nerve* 2016; 53: 925–32.

375. **Hanaoka H, Kaneko Y, Suzuki S, et al.** A unique case of polymyositis with anti-signal recognition particle antibody complicated by subacute interstitial lung disease and subluxing arthropathy, resembling anti-synthetase syndrome. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc* 2016; 1–2.
376. **Picard C, Vincent T, Lega J-C, et al.** Heterogeneous clinical spectrum of anti-SRP myositis and importance of the methods of detection of anti-SRP autoantibodies: a multicentric study. *Immunol Res* 2016; 64: 677–86.
377. **Aggarwal R, Oddis CV, Goudeau D, et al.** Autoantibody levels in myositis patients correlate with clinical response during B cell depletion with rituximab. *Rheumatol Oxf Engl* 2016; 55: 991–9.
378. **Kabuto M, Fujimoto N, Hamaguchi Y, Tanaka T.** Anti-signal recognition particle antibody-positive polymyositis in a patient with Sjögren’s syndrome showing various types of annular erythema: Positive correlation between the activities of annular erythema and myositis. *J Dermatol* 2016.
379. **Pinal-Fernandez I, Parks C, Werner JL, et al.** Longitudinal course of disease in a large cohort of myositis patients with autoantibodies recognizing the signal recognition particle. *Arthritis Care Res* 2016.
380. **Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al.** Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016.
381. **Almeida S, Braga M, Santos MJ.** Juvenile dermatomyositis with anti-signal recognition particle antibodies: a case report. *Acta Reumatol Port* 2016.
382. **Ikeda K, Mori-Yoshimura M, Yamamoto T, et al.** Chronic Myopathy Associated With Anti-Signal Recognition Particle Antibodies Can Be Misdiagnosed As Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 17: 197–206.
383. **Hausmanowa-Petrusewicz I, Kowalska-Oledzka E, Miller FW, et al.** Clinical, serologic, and immunogenetic features in Polish patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1257–66.
384. **Sarkar K, Weinberg CR, Oddis CV, et al.** Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2433–8.
385. **Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I.** Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012; 69: 728–32.
386. **Satoh T, Okano T, Matsui T, et al.** Novel autoantibodies against 7SL RNA in patients with polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1727–33.
387. **Oxenhandler R, Hart MN, Bickel J, Searce D, Durham J, Irvin W.** Pathologic features of muscle in systemic lupus erythematosus: a biopsy series with comparative clinical and immunopathologic observations. *Hum Pathol* 1982; 13: 745–57.
388. **Spuler S, Engel AG.** Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology* 1998; 50: 41–6.
389. **Iannaccone ST, Bove KE, Vogler CA, Buchino JJ.** Type 1 fiber size disproportion: morphometric data from 37 children with myopathic, neuropathic, or idiopathic hypotonia. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc* 1987; 7: 395–419.
390. **Cavanagh NP, Lake BD, McMeniman P.** Congenital fibre type disproportion myopathy. A histological diagnosis with an uncertain clinical outlook. *Arch Dis Child* 1979; 54: 735–43.
391. **Pilorget C, Garras L, Lemonnier J, Prevot C, Palmer G, El Yamani M.** Aide au codage des emplois : l’outil CAPS. *Arch Mal Prof Environ* 2014; 75: S30.
392. **Haute Autorité de Santé.** Surpoids et obésité de l’adulte : prise en charge médicale de premier recours. 2011.
393. **Ondov BD, Bergman NH, Phillippy AM.** Interactive metagenomic visualization in a Web browser. *BMC Bioinformatics* 2011; 12: 385.
394. **Institut national de prévention et d’éducation pour la santé - Ministère des Affaires sociales et de la Santé.** Activité physique et santé : arguments scientifiques, pistes pratiques. 2005.
395. **Institut national de prévention et d’éducation pour la santé - Ministère des Affaires sociales et de la Santé.** Programme national nutrition santé (PNNS). 2011.
396. **Borg GA.** Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–81.
397. **Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, et al.** Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 71–80.
398. **Jetté M, Sidney K, Blümchen G.** Metabolic equivalents (METS) in exercise testing, exercise prescription, and evaluation of functional capacity. *Clin Cardiol* 1990; 13: 555–65.
399. **Shetty PS, James WP.** Body mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults. *FAO Food Nutr Pap* 1994; 56: 1–57.
400. **Spyckerelle Y, Garillot S, Deschamps J.** Histoire du “poids idéal” de Lorentz. *Cah Nutr Diét* 1984; 19: 365–6.
401. **Friedmann JM, Jensen GL, Smicklas-Wright H, McCamish MA.** Predicting early nonelective hospital readmission in nutritionally compromised older adults. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1714–20.
402. **Detsky AS, Smalley PS, Chang J.** The rational clinical examination. Is this patient malnourished? *JAMA* 1994; 271: 54–8.
403. **Institut national de la santé et de la recherche médicale (France).** *Carences nutritionnelles: étiologies et dépistage.* Paris: Les Ed. INSERM; 1999.
404. **Blackburn GL, Bistrrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF.** Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1: 11–22.

405. **Allenbach Y, Benveniste O.** Polymyosites, dermatomyosites et autres myopathies inflammatoires idiopathiques. *EMC - Appar Locomoteur* 2014; 9: 1–10.
406. **Danielsson O, Lindvall B, Gati I, Ernerudh J.** Classification and Diagnostic Investigation in Inflammatory Myopathies: A Study of 99 Patients. *J Rheumatol* 2013; 40: 1173–82.
407. **Vlekkert J van de, Hoogendijk JE, Visser M de.** Long-term follow-up of 62 patients with myositis. *J Neurol* 2014; 261: 992–8.
408. **Bronner IM, Meulen MFG van der, Visser M de, et al.** Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1456–61.
409. Anon. Distinct profiles of myositis-specific autoantibodies in Chinese and Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis - Springer.
410. **Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M.** Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA Neurol* 2015.
411. **Zahr ZA, Baer AN.** Malignancy in Myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 208–15.
412. **Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, Ollier WER, Cooper RG.** The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1345–9.
413. **Allenbach Y, Keraen J, Bouvier A, et al.** High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 2016; 139: 2131–5.
414. **Wémeau J-L.** [Adult hypothyroidism]. *Rev Prat* 2002; 52: 423–6.
415. **Wang H, Li H, Kai C, Deng J.** Polymyositis associated with hypothyroidism or hyperthyroidism: two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 449–58.
416. **Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, et al.** Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain J Neurol* 2012; 135: 1639–49.
417. **Isenberg DA, Allen E, Farewell V, et al.** International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology* 2004; 43: 49–54.
418. **Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, Choy EHS.** Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003643.
419. **Vincze M, Molnár PA, Tumpek J, et al.** An unusual association: anti-Jo1 and anti-SRP antibodies in the serum of a patient with polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 811–4.
420. **Wantke F, Kneussl M, Hubner M, Derfler K, Brücke T, Schmaldienst S.** Signal recognition particle (SRP) positive myositis in a patient with cryptogenic organizing pneumonia (COP). *Rheumatol Int* 2009; 30: 1361–5.
421. **Henes JC, Heinzlmann F, Wacker A, et al.** Antisignal recognition particle-positive polymyositis successfully treated with myeloablative autologous stem cell transplantation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 447–8.
422. **Lega J-C, Fabien N, Reynaud Q, et al.** The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 883–91.
423. **Rider LG, Miller FW.** Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *JAMA* 2011; 305: 183–90.
424. **Dugar M, Cox S, Limaye V, Gordon TP, Roberts-Thomson PJ.** Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity. *Postgrad Med J* 2010; 86: 79–82.
425. **Sieb JP, Gillessen T.** Iatrogenic and toxic myopathies. *Muscle Nerve* 2003; 27: 142–56.
426. **Alexanderson H, Lundberg IE.** The role of exercise in the rehabilitation of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 164–71.
427. **Pfleiderer B, Lange J, Loske K-D, Sunderkötter C.** Metabolic disturbances during short exercises in dermatomyositis revealed by real-time functional 31P magnetic resonance spectroscopy. *Rheumatol Oxf Engl* 2004; 43: 696–703.
428. **Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al.** Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 314–24.
429. **Lundberg IE, Forbess CJ.** Mortality in idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: S109–114.
430. **Delmont E.** Anti-CD20 et maladies neuromusculaires : quelles indications et quel usage ? *Prat Neurol - FMC* 2012; 3: 111–8.
431. **Bonatti S, Migliaccio G, Blobel G, Walter P.** Role of signal recognition particle in the membrane assembly of Sindbis viral glycoproteins. *Eur J Biochem FEBS* 1984; 140: 499–502.
432. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al.** Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526–33.
433. **Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, et al.** Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R13.
434. **Ghirardello A, Rampudda M, Ekholm L, et al.** Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. *Rheumatol Oxf Engl* 2010; 49: 2370–4.
435. **Rönnelid J, Barbasso Helmers S, Storfors H, et al.** Use of a commercial line blot assay as a screening test for autoantibodies in inflammatory myopathies. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 58–61.

ANNEXE 1 : récépissé de soumission d'article

Submitted to the New England Journal of Medicine



Please review the Supplemental Files folder to review documents not compiled in the PDF.

Necrotizing myopathies with anti-SRP antibodies: series of 147 cases

Journal:	<i>New England Journal of Medicine</i>
Manuscript ID	16-12411
Article Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	25-Sep-2016
Complete List of Authors:	Cabon, Mathieu; Hopital d'Instruction des Armees Begin, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Abstract:	<p>Background Immune-mediated necrotizing myopathies (IMNM) are better recognized and myositis-specific antibodies are important serological markers in idiopathic inflammatory myopathies (IIM). The objective is the analysis of clinical and paraclinical features in case of anti-Signal Recognition Particle (SRP) antibodies and the response to treatment.</p> <p>Methods This is a cross-sectional multicenter study. Clinical and laboratory features were retrospectively obtained from calls to observations through scientific societies. It concerns adults with anti-SRP antibodies combined with compatible clinical manifestations.</p> <p>Results The characteristics of 147 patients with anti-SRP antibodies are reported. Myopathy is present in 85.7% of cases. The disease causes severe disability, according to the modified Rankin scale. It is frequently reported dysphagia (38.8%) and myalgia (67.3%). The muscular manifestations usually predominate in the lower limbs with symmetrical and proximal localization. CPK levels are high at 6754 ± 640 IU/L. Muscle biopsies show necrosis of muscle fibers (84.8%) with moderate inflammatory infiltrates (42.4%). Cardiac involvements are frequent (49.7%), but rarely severe. The prevalence of interstitial lung disease is 37% and signs of dermatomyositis is 18.4% of cases in this study. Other autoimmune diseases are associated in 32.7% of patients with frequent immune thyroidopathies (9.5%). Patients are frequently steroid-resistant with many relapses in clinical course. Methotrexate (57.1%) and azathioprine (29.3%) are the main drugs while intravenous immunoglobulins or rituximab can lead to remission.</p> <p>Conclusions The anti-SRP antibodies define a distinct subset of IMNM. It appears clinically polymorphic, but recognition of specific pathological features may allow early diagnosis in order to improve the overall final prognosis.</p>

Confidential: Destroy when review is complete.

Submission Confirmation



Thank you for submitting your manuscript to *New England Journal of Medicine*.

If you do not receive an acknowledgement e-mail, there is a problem with the e-mail address on your account. Please check your account or contact the editorial office.

Submitted to	New England Journal of Medicine
Manuscript ID	16-12411
Title	Necrotizing myopathies with anti-SRP antibodies: series of 147 cases
Authors	Cabon, Mathieu
Date Submitted	25-Sep-2016

De : onbehalfof+editorial+nejm.org@manuscriptcentral.com
[onbehalfof+editorial+nejm.org@manuscriptcentral.com]
Envoyé : dimanche 25 septembre 2016 16:41
À : Cabon Mathieu INT
Objet : New England Journal of Medicine - 16-12411

Dear Dr. Cabon and co-authors,

Thank you for submitting your manuscript, "Necrotizing myopathies with anti-SRP antibodies: series of 147 cases" to the New England Journal of Medicine.

Your manuscript has been forwarded to members of our editorial staff, who will make an initial evaluation and decide whether it merits further consideration. You will be notified of the decision as soon as possible.

Your manuscript ID is 16-12411.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc05.manuscriptcentral.com/nejm> and edit your user information as appropriate. You may also view the status of your manuscript at any time by checking For Authors section of the site.

We are undertaking evaluation of your manuscript with the understanding that neither the substance of the article nor the figures or tables have been published or will be submitted for publication elsewhere during the period of review.

Please provide the editors with copies of other manuscripts by you or your coauthors addressing similar or related research questions that are in preparation or under consideration at other journals. This does not apply to abstracts published in connection with scientific meetings or to news reports based on presentations at such meetings.

The Journal's policy is explained more fully at <http://www.nejm.org/page/author-center/editorial-policies>.

Please call us at 617-734-9800 if you have any questions.

Sincerely,

Jeffrey M. Drazen, M.D.
Editor-in-Chief
New England Journal of Medicine
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine
Harvard Medical School

New England Journal of Medicine
10 Shattuck Street
Boston, MA 02115
(617) 734-9800
Fax: (617) 739-9864
<http://www.nejm.org>

ANNEXE 2 : demande d'imprimatur

VU

NANCY, le **18 septembre 2016**
Le Président de Thèse

Professeur **Roland JAUSSAUD**

NANCY, le **26 septembre 2016**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur **Marc DEBOUVERIE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9313

NANCY, le **11 octobre 2016**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Introduction : Les myopathies nécrosantes à médiation immune sont bien individualisées depuis un consensus d'expert de 2003 alors que les anticorps spécifiques de myosite sont des marqueurs sérologiques importants pour le diagnostic et le pronostic des myopathies inflammatoires idiopathiques. L'objectif principal est l'analyse des caractéristiques cliniques et paracliniques associées à la présence des anticorps anti-SRP ainsi que la réponse au traitement par la constitution d'une cohorte nationale française.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle française de type rétrospective et multicentrique avec analyse comparative. Les données cliniques et paracliniques étaient obtenues à partir d'appels à observations par le biais des sociétés savantes concernant des patients adultes avec anticorps anti-SRP et l'association d'atteintes cliniques compatibles. L'analyse statistique consistait en une première phase descriptive (distribution et fréquence des caractéristiques) puis une étude étiologique (facteurs de risque, protecteurs) en sous-groupes.

Résultats : Nous avons analysé les caractéristiques de 147 patients avec anti-SRP. Le sexe-ratio est de 1,41 femmes pour un homme avec un âge moyen au début des symptômes de $46,6 \pm 1,5$ ans. L'atteinte musculaire est présente dans 85,7% des cas et survient à tout âge. La myopathie à anti-SRP impose souvent un délai de $32,5 \pm 5,0$ mois avec une médiane à 8,4 mois avant que le diagnostic ne soit établi. La maladie a une progression rapide et cause une incapacité sévère évaluée par le score de Rankin modifié. Il s'y associe des signes généraux marqués comme un amaigrissement dans 38,8% des cas. Il est fréquemment noté une dysphagie (38,8%) et des myalgies (67,3%). Le déficit moteur, les myalgies et l'amyotrophie prédominent habituellement aux membres inférieurs avec une atteinte symétrique et proximale. Les taux de CPK sont très élevés à 6754 ± 640 UI/L. La biopsie musculaire objective un aspect de nécrose des fibres musculaires (84,8%) avec un infiltrat inflammatoire (42,4%) et dépôt de complexe d'attaque membranaire C5b9 (59,7%). Si une atteinte cardiaque est fréquente (49,7%), elle est rarement sévère. La prévalence de pneumopathies infiltratives est estimée à 37% avec dyspnée de stade NYHA IV pour 14,9% des patients. Une atteinte dermatologique est retrouvée dans 18,4% des cas avec tout particulièrement des symptômes cutanés de dermatomyosite. Il ne semble pas y avoir d'association aux néoplasies alors que les maladies auto-immunes sont retrouvées dans 32,7% des cas de type dysthyroïdies dysimmunitaires (9,5%), syndrome de Sjögren (5,4%), lupus érythémateux systémique (4,8%), ou sclérodermie systémique (4,8%). De plus, il ne semble pas y avoir d'association avec les traitements myotoxiques potentiellement inducteurs. La maladie est fréquemment corticorésistante et l'évolution émaillée de rechutes fréquentes. Le méthotrexate (57,1%) et l'azathioprine (29,3%) sont les immunosuppresseurs de choix alors que les immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (IgIV) ou encore le rituximab sont proposés en cas d'échec.

Conclusion : Les anticorps anti-SRP peuvent être utiles pour définir un sous-ensemble distinct de myopathie inflammatoire. Si le syndrome des anti-SRP apparaît cliniquement polymorphe, la reconnaissance de ses caractéristiques pathologiques particulières peut permettre un diagnostic précoce et proposer un traitement adapté, dans le but d'améliorer au final le pronostic global.

TITRE EN ANGLAIS

Immune-Mediated Necrotizing Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies : "Inflammatory Myopathy with anti-SRP in French Cross-Sectional Study ENDeMyoS" - Case series of 147 patients.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2016

MOTS CLES : SRP, Signal Recognition Particle, auto-anticorps, myopathie nécrosante à médiation immune, myosite, maladie auto-immune, épidémiologie descriptive, myologie.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex