

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011

N° 130

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Néphrologie

par

Couvrat-Desvergnès Grégoire

Né le 06 octobre 1983 à Brive-la-Gaillarde

Présentée et soutenue publiquement le *31 octobre 2011*

ATTEINTES RÉNALES AU COURS DES MYOSITES INFLAMMATOIRES

Président : Madame le Professeur Hourmant Maryvonne

Directeur de thèse : Professeur Fakhouri Fadi

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION

II- CONNAISSANCES À PROPOS MYOSITES

A) Les éléments du diagnostic positif

B) Histologies et physiopathologies

1) Rappel sur la structure du muscle squelettique

2) Analyse histologique au cours de la dermatomyosite et de la polymyosite

C) Les atteintes d'organes

1) les atteintes cutanées

2) les atteintes pulmonaires

3) les atteintes cardiaques

4) les atteintes articulaires

D) Les différents auto-anticorps

E) Classifications

F) Evolution et pronostic

G) les thérapeutiques

III- LES ATTEINTES RÉNALES AU COURS DES DERMATOMYOSITES ET POLYMYOSITES

A) Introduction et problématique

B) Matériels et méthodes

C) Résultats

IV- ANALYSE DES NÉPHROPATHIES BIOPSIÉES

A) Description des cas cliniques

B) Résultats et analyse des histologies

V- DISCUSSION

VI- CONCLUSION

VII- REFERENCES

I-INTRODUCTION

Les polymyosites (PM) et dermatomyosites (DM) sont des maladies inflammatoires chroniques d'origine inconnue, ayant pour caractéristique une inflammation du muscle strié.

Elles font partie de la famille des myosites inflammatoires. Ce sont des maladies rares, acquises, dont les mécanismes sont complexes et qui surviennent sur un terrain génétique prédisposant. Elles ont été décrites dans les années 1960, et leur première classification date de 1975. Cette classification visait à différencier les dermatomyosites comportant une atteinte musculaire et cutanée, des polymyosites qui se manifestaient par une atteinte musculaire isolée, de clarifier les signes cliniques afin de confirmer le diagnostic et de débiter le traitement plus précocement, et améliorer ainsi la survie des malades.

Depuis, les améliorations de l'analyse histologique et les nouvelles techniques de recherche d'auto-anticorps ont permis de préciser et d'approfondir les connaissances de ces pathologies, d'en comprendre la physiopathologie, et d'identifier de nouvelles entités. Nous distinguons par exemple aujourd'hui les myosites à inclusions, les myosites associées aux connectivites et les autres myosites spécifiques. L'ensemble de ces connaissances a également permis de préciser l'existence de certaines atteintes viscérales (pulmonaires, cardiaques...) classant ainsi ces myosites comme des maladies systémiques.

Le rein est un organe fréquemment touché au cours des maladies systémiques dysimmunitaires. Pour autant très peu de données sont connues concernant l'atteinte rénale au cours des myosites en dehors de quelques observations concernant des insuffisances rénales aiguës par rhabdomyolyse. Nous avons donc réalisé cette étude afin d'estimer l'incidence des atteintes rénales et les facteurs cliniques ou biologiques associés à la survenue de cette complication, et de préciser les différents types histologiques rencontrés chez les patients atteints de myosite.

II-CONNAISSANCES À PROPOS DES MYOSITES

A) Les éléments du diagnostic positif

Les myosites inflammatoires sont des maladies rares dont la prévalence est de 6 à 7 cas pour 100 000 habitants. Le sex-ratio est de 2 femmes pour 1 homme ; la pathologie peut survenir à tout âge même s'il existe deux pics d'incidence : la première et la cinquième décennies.

Le diagnostic de myosite inflammatoire est retenu sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et histologiques.

L'atteinte musculaire se manifeste par un déficit des muscles striés qui est souvent proximal, atteignant la racine des membres, scapulaire, pelvienne voire cervicale. Le déficit est symétrique, bilatéral et non sélectif, affectant l'ensemble des groupes musculaires, s'installant de manière progressive (1). L'importance du déficit est variable allant d'une simple gêne à une impotence majeure entraînant un état grabataire du patient. Les muscles de la face et oculomoteurs ne sont généralement pas touchés au contraire des muscles pharyngés dont l'atteinte peut entraîner des troubles de la déglutition dans 10 à 30% des cas. On peut également retrouver une atteinte diaphragmatique responsable d'une insuffisance respiratoire restrictive voire même d'une détresse respiratoire aiguë imposant le recours à une intubation et une ventilation mécanique. Cette atteinte difficile à mettre en évidence est probablement sous-diagnostiquée.

Des myalgies sont également présentes dans 25 à 70% des cas, et peuvent parfois être au premier plan, en l'absence de déficit moteur ou d'autre signe fonctionnel musculaire. Cette présentation clinique est plus fréquemment rencontrée dans les dermatomyosites ; cette entité est appelée «dermatomyosite sine myositis» (1)(2).

L'atteinte musculaire peut s'accompagner de signes généraux d'intensité variable allant de la simple asthénie, à une altération sévère de l'état général avec amaigrissement et dénutrition, ou un syndrome fébrile. L'incidence de ces signes généraux est peu détaillée dans les études mais elle semblerait se situer entre 30 à 50% des patients.

Il en est de même pour les signes inflammatoires biologiques avec une augmentation de la Protéine C Réactive et/ou de la vitesse de sédimentation dans 30 à 60% des cas.

Cette inflammation musculaire est responsable d'une lyse des fibres musculaires et donc d'un relargage des enzymes musculaire. On observe ainsi une augmentation des taux sanguins des créatines phosphokinases (CPK) dans 95% des cas (1). Les autres marqueurs biologiques utilisés sont les lactates deshydrogénases (LDH), marqueurs aspécifiques de toute lyse cellulaire, et l'aldolase. Cette dernière est une enzyme intervenant dans les étapes de la glycolyse, et se retrouve dans les cellules musculaires, mais également dans les hépatocytes, et les cellules myocardiques.

Concernant les examens morphologiques, deux examens témoignent du processus lésionnel et inflammatoire :

1) L'électromyogramme retrouve un tracé de type myogène : à l'enregistrement de repos, on observe des potentiels de fibrillation, de petite amplitude, souvent de type polyphasique. A l'effort, les potentiels sont de durée brève, de faible amplitude, mais anormalement riches témoignant d'un recrutement de toutes les unités motrices par rapport à l'effort fourni: c'est le principe de sommation spatiale. Les autres paramètres de l'EMG (la vitesse de conduction nerveuse et les amplitudes des potentiels d'action nerveux) ne sont pas altérés. Le syndrome myogène électromyographique se retrouve dans de nombreuses pathologies musculaires telles les dystrophies ou myopathies métaboliques, et n'est donc pas spécifique des myosites.

2) L'IRM musculaire fournit également des renseignements utiles pour confirmer la suspicion de myosite, grâce notamment aux séquences T1, T2-STIR, T2-FAST/SAT et T1 gadolinium. Les séquences en pondération T1 permettent de mettre en évidence des signaux hyperintenses correspondant à des lésions d'infiltration graisseuse, et d'apprécier l'atrophie

musculaire. Si celle-ci est évoluée, on observe un aspect festonné du fascia décrit comme « le signe du drapeau ». Les séquences en pondération T2 permettent la détection des zones inflammatoires révélées par des hypersignaux multifocaux ou diffus au sein du tissu musculaire et prédominantes au niveau de la partie proximale des membres inférieurs, notamment dans les muscles vastes. Cette inflammation est souvent associée à un œdème (> 70% des cas) que l'on peut distinguer grâce aux séquences T1 avec injection de gadolinium (Figures 1 et 2).

Au cours des PM et des DM le signe le plus précoce est l'inflammation musculaire qui s'observe sous forme de lésions focales ou diffuses avec une prédominance autour des fascia. Cette inflammation peut-être isolée sans lésions d'infiltration graisseuse ni atrophie ce qui est plus fréquemment rencontré dans les DM. Lorsqu'il existe des lésions d'atrophie, celles-ci restent dans la grande majorité des cas modérées. D'autres anomalies plus spécifiques de la DM peuvent être relevées, comme l'existence de calcifications sous-cutanées ou de collections liquidiennes (3).

L'ensemble de ces caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et électro-physiologiques doit amener à réaliser une biopsie musculaire, qui apporte des arguments déterminants pour confirmer le diagnostic et la caractérisation du type de myosite.

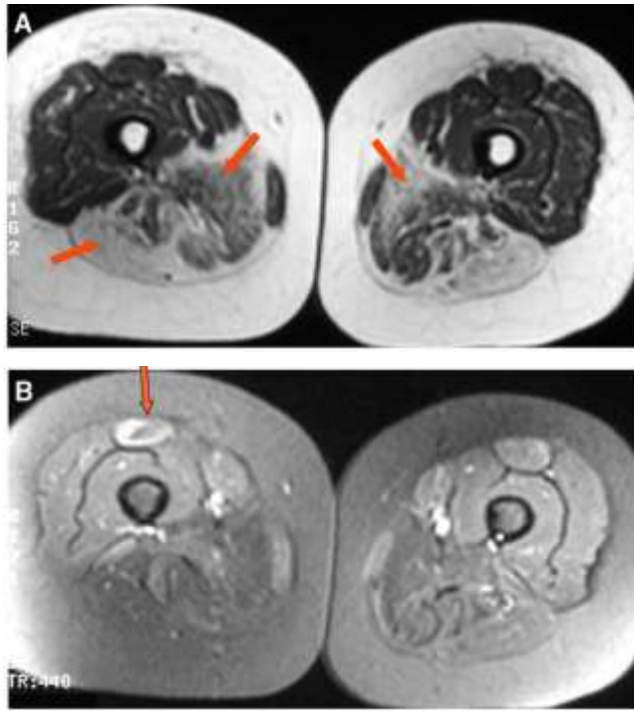


Fig. 1a et b : coupes axiales (a) : Spin Echo T1, et (b) : T1 après injection de produit de contraste et suppression de la graisse chez un patient atteint de polymyosite (emprunté à Dion (3)).

1a : l'infiltration graisseuse est visible dans les muscles de la loge postérieure et dans les adducteurs.

1b : l'inflammation est visible dans le muscle rectus femoris et prédomine à gauche.

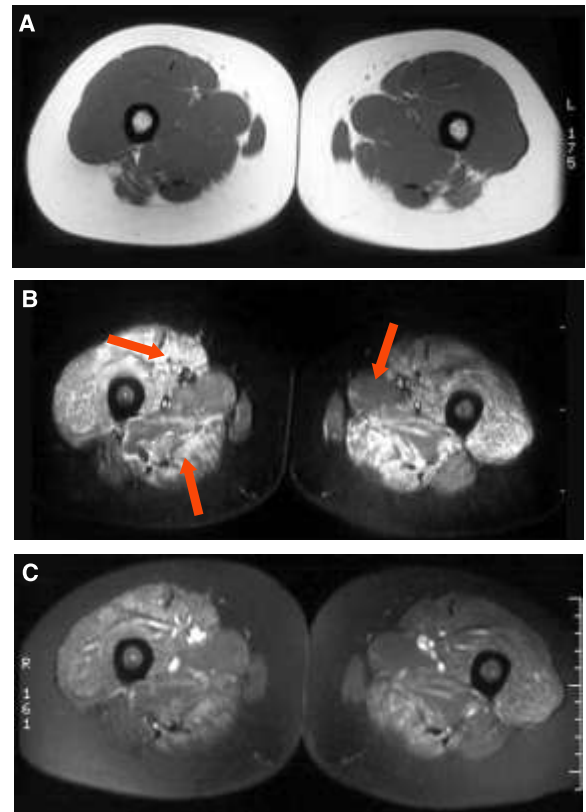


Fig. 2a, b et c. Coupes Axiale SE T1 (a), STIR (b) et SE-T1 après injection de produit de contraste et suppression de la graisse (c), chez une patiente atteinte de DM (emprunté à Dion (3)).

2a : aucune anomalie n'est décelable sur la séquence T1.

2b : de larges plages en hypersignal sont visibles dans les trois groupes musculaires sur la séquence STIR.

2c : les mêmes zones se rehaussent après injection de produit de contraste.

B) Histologies et physiopathologies

L'amélioration des techniques des examens histologiques a permis de différencier ces pathologies musculaires qui dans de nombreux cas, ont des présentations cliniques similaires. Les lésions de dermatomyosite et de polymyosites constatées sont différentes autant sur le type d'infiltrat cellulaire que sur leur localisation, témoignant en réalité de mécanismes physiopathologiques distincts.

1) Rappel sur la structure du muscle squelettique. (Figure 3,4)

Le muscle strié se compose de cellules musculaires ou fibres musculaires regroupées en faisceaux, séparés par du tissu conjonctif appelé périmysium. Le périmysium donne naissance à l'endomysium, constitué de fines cloisons de tissu conjonctif lâche qui pénètrent les faisceaux et entourent individuellement chaque fibre musculaire. Le périmysium et de l'endomysium constituent une armature de soutien pour les fibres musculaires et les relie aux tissus adjacents. Ce tissu conjonctif sert également de lieu de passage pour les vaisseaux et les nerfs et l'endomysium assure la vascularisation terminale des fibres musculaires.

Chaque fibre ou cellule musculaire contient de nombreuses myofibrilles composées de sarcomères empilés, véritables unités motrices impliquées dans la contraction musculaire.

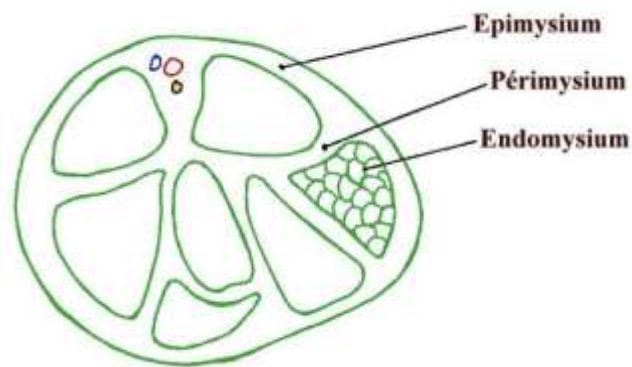


Figure 3: schéma d'une coupe transversale de muscle

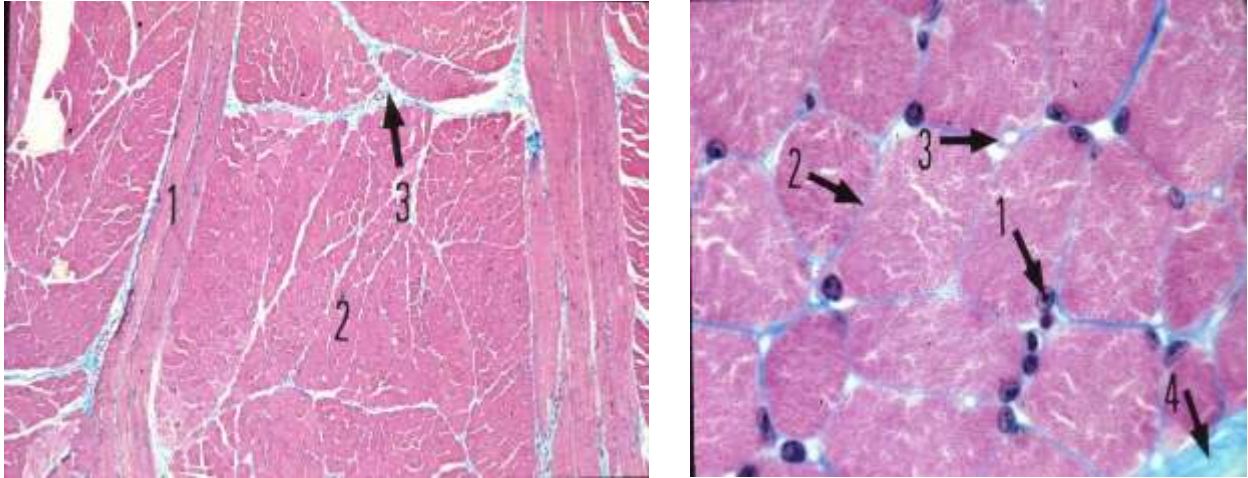


Figure 4: coupes histologiques d'un muscle strié (emprunté à l'atlas d'histologie humaine et animale).

A gauche, faible grossissement : Les cellules musculaires striées se regroupent en faisceaux dont l'orientation peut varier, longitudinaux (1) et transversaux (2). Le pérmysium, tissu conjonctif entoure chaque faisceau (3).

A droite, fort grossissement : coupe transversale d'un faisceau musculaire. Les noyaux des cellules musculaires sont refoulés en périphérie de la cellule (1), et entre les cellules, se trouve du tissu conjonctif appelé endomysium (2). contenant de petits capillaires sanguins, fléchés en 3. Autour des faisceaux musculaires, le conjonctif, fléché en 4, constitue le pérmysium.

2) Analyse histologique au cours de la dermatomyosite et de la polymyosite

Au cours des DM et PM, l'examen des biopsies musculaires montre des foyers de nécrose focale et de régénération des fibres musculaires, ainsi qu'un infiltrat de cellules inflammatoires. Néanmoins les lésions sont de topographie différentes de même que le type d'infiltrat, rendant compte de deux processus lésionnels différents.

1) La dermatomyosite se caractérise par la topographie pérимыsiale des lésions et de l'infiltrat.

On observe une atrophie périfasciculaire (2,4) qui est la conséquence d'un phénomène d'hypoxie tissulaire, et est donc le témoin d'une destruction capillaire (la périphérie des faisceaux étant la zone la plus sensible à l'hypoxie). Cette lésion est hautement spécifique de la dermatomyosite, et permet parfois à elle seule d'affirmer le diagnostic (Figure 5).

On peut observer également une réduction du nombre de capillaire par fibre musculaire, une augmentation et une dilatation compensatoire des capillaires restants et des zones de nécrose des cellules musculaires réalisant donc des micro-infarctus musculaires, confirmant ainsi la nature ischémique des lésions observées. Les cellules endothéliales contiennent des inclusions tubulo-réticulaires.

Cette atrophie péri-fasciculaire est accompagnée d'un infiltrat péri-vasculaire constitué essentiellement de lymphocytes CD4+, de lymphocytes B et de cellules dendritiques activées (Figure 6). Cette zone est le siège d'une production accrue d'Interféron alpha, cytokine pro-inflammatoire.

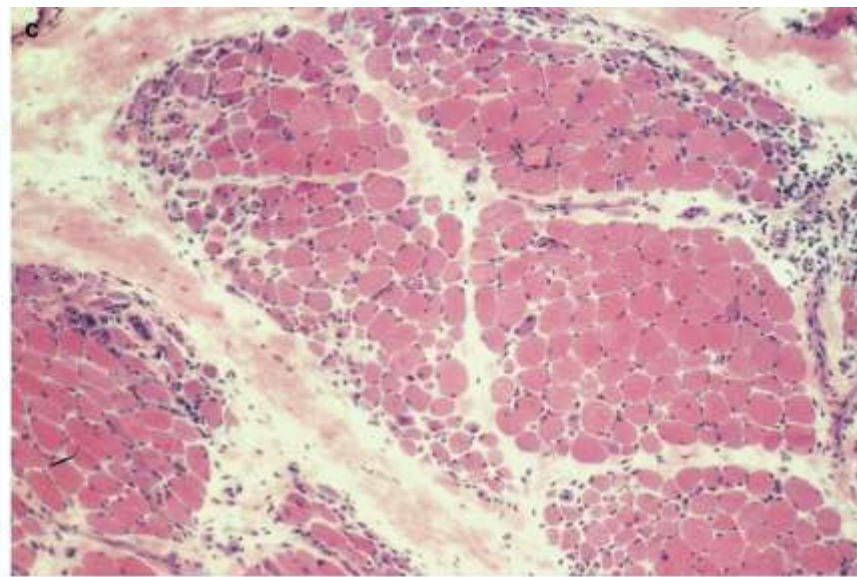


Figure 5 : atrophie périfasciculaire dans le cadre d'une dermatomyosite (emprunté à Dalakas (4))

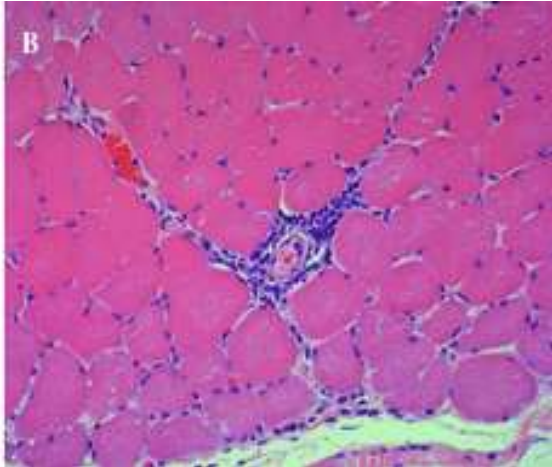


Figure 6: coloration hématoxyline-éosine : inflammation périvasculaire (emprunté à Mannen (5))

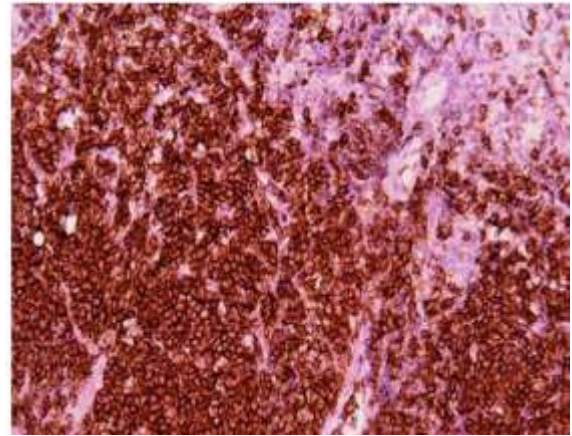


Figure 7: analyse immunohistochimique avec un anticorps anti-C5b9 : dépôts de complexes d'attaque membranaire (emprunté à Benveniste (2))

A l'examen immunohistochimique, on retrouve des dépôts de C5b9, complexe d'attaque membranaire du complément, sur l'endothélium capillaire, suggérant que l'activation des voies du complément est à l'origine de la destruction vasculaire (Figure 7).

La dermatomyosite semble donc être une « micro-angiopathie ». La première anomalie constatée sur la cellule endothéliale est une ballonnisation du cytoplasme avec la présence de micro-vacuoles. Ces altérations de l'endothélium sont la conséquence du dépôt du complexe d'attaque membranaire C5b9 secondaire à l'activation du complément (6). Cette activation du complément entraîne donc dans un premier temps une nécrose capillaire et une ischémie des fibres musculaires, et dans un deuxième temps la synthèse de cytokines et chémokines pro-inflammatoires favorisant l'infiltration des macrophages et des lymphocytes CD4+(4) (figure 7). Les facteurs déclenchants de l'activation du complément sont pour le moment inconnus : la

formation d'immuns complexes in situ est une hypothèse plausible mais aucun dépôt d'immunoglobuline n'est retrouvé.

Des travaux récents mettent en évidence le rôle joué par les cellules dendritiques activées, productrices d'interféron α , dans les mécanismes inflammatoires et l'apparition des lésions d'atrophie péri-fasciculaires (7)(8).

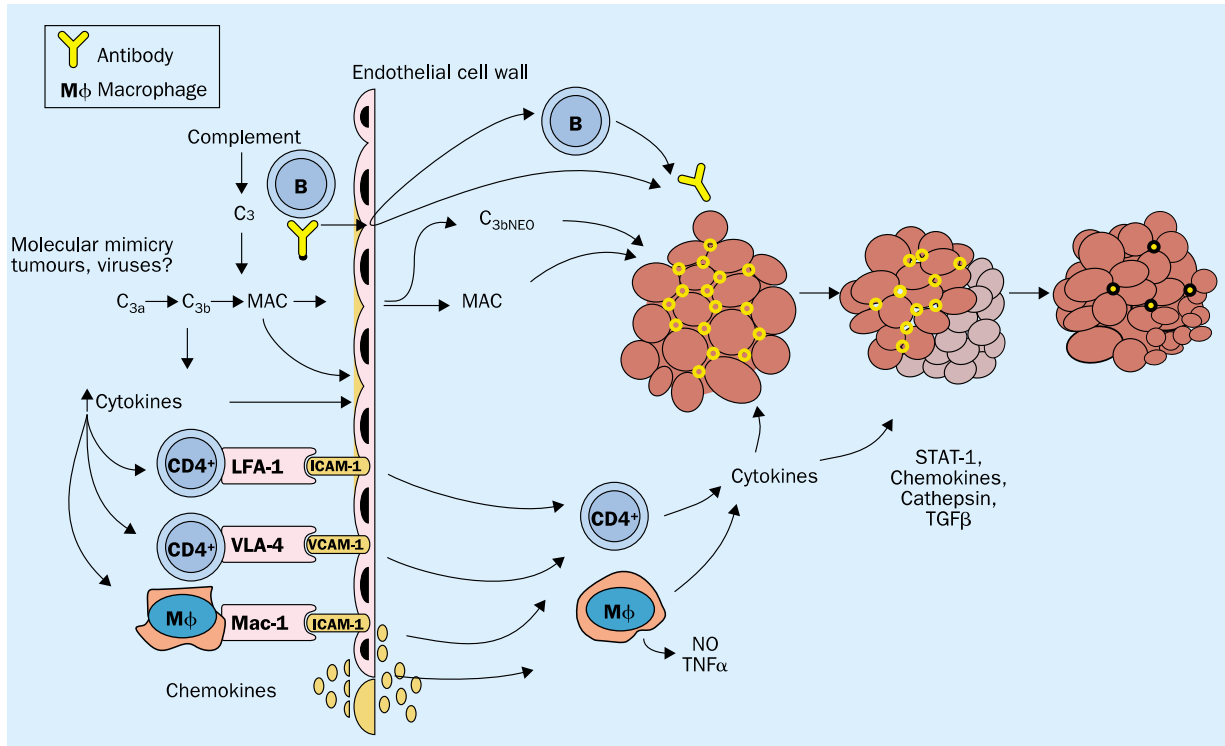


Figure 8 : hypothèse physiopathologique de la DM selon Dalakas. Activation du complément par activation d'un complexe auto-anticorps-antigène spécifique, avec dépôt du complexe d'attaque membranaire (MAC) et surexpression des cytokines favorisant l'infiltration des CD4+ et macrophages (4).

Au total la DM est une pathologie inflammatoire induisant une atteinte endothéliale responsable d'ischémie myocytaire. Les principaux mécanismes impliquent l'activation du complément, l'activation et l'infiltration péri-vasculaire par les lymphocytes B, les lymphocytes CD4+, et les cellules dendritiques plasmocytoides.

2) La polymyosite quant à elle, se caractérise par une nécrose focale des fibres musculaire. On constate également un infiltrat cellulaire au niveau de l'endomysium. Cet infiltrat est essentiellement composé de lymphocytes CD8+ et de macrophages, sans topographie péri-vasculaire. Les lymphocytes CD8+ entourent et détruisent les fibres non nécrotiques, réalisant un aspect de « tunnélisation centro-myocytaire » puis infiltrent les fibres musculaires nécrosées faisant évoquer un mécanisme de cytotoxicité directe.

À la différence de la DM, on ne retrouve pas de lésions vasculaires ou de lésions ischémiques myocytaires.

En étude immunohistochimique, une importante sur-expression des molécules CMH I habituellement inexprimée à la surface des cellules musculaires a été mise en évidence. On ne retrouve pas de dépôts d'immuns complexes ou de fragments d'activation du complément (1).

Les lésions sont donc le résultat d'un processus de cytotoxicité directe médiée par les lymphocytes CD8+. L'activation de l'immunité cellulaire est donc au premier plan dans la polymyosite. L'étude des lymphocytes CD8+ permet d'identifier la présence uniquement de certaines familles de TCR α et β , ce qui indique qu'il existe une sélection spécifique et une expansion oligoclonale in situ de ces lymphocytes sous l'influence d'auto-antigènes spécifiques musculaires non encore identifiés. La présentation d'auto-antigènes via les molécules du CMH I est donc une étape essentielle dans la physiopathologie de la polymyosite.

Au sein de l'infiltrat on retrouve, en plus des lymphocytes activés, de nombreux macrophages, l'ensemble produisant de nombreuses cytokines pro-inflammatoire telle l'interféron γ et le TNF α favorisant l'adhésion des lymphocytes T via l'expression de molécules d'adhésion.

Au total la séquence des évènements conduisant à la PM semble donc être la suivante: expression des molécules CMH I et présentation d'antigènes musculaires spécifiques myocytaires aux lymphocytes; reconnaissance et activation des lymphocytes CD8+ et lyse

cellulaire par libération de perforines et granzymes (1).

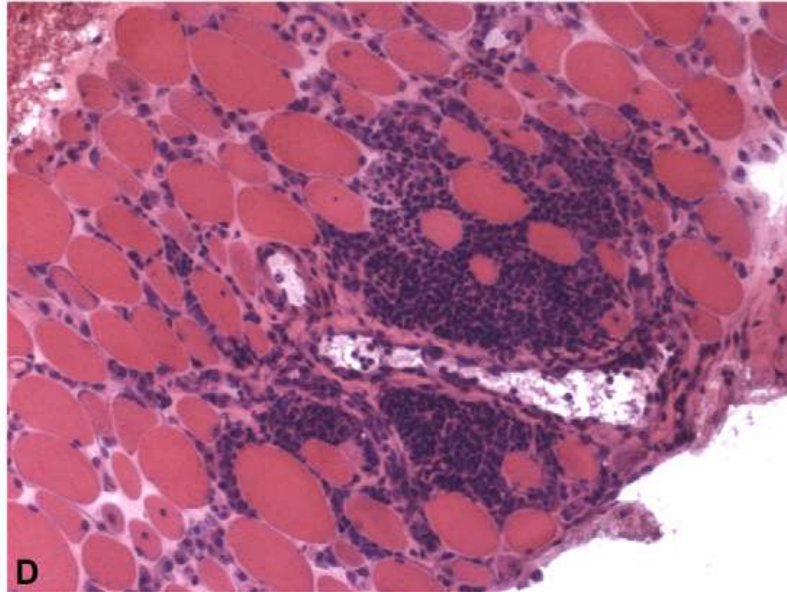


Figure 9 : coloration H-E : infiltrat cellulaire endomyocardial (emprunté à Benveniste (2))

Le tableau 1 résume les différentes caractéristiques histologiques des dermatomyosites et polymyosites.

3) L'étude de l'histologie musculaire permet également d'éliminer les autres types de myosites :

-les myosites à inclusions, caractérisées par des lésions des fibres musculaires avec inclusions intra-cytoplasmiques et intra-nucléaires, visibles en microscopie électronique.

- les myosites nécrosantes.

-les myosites granulomateuses.

-les myosites à éosinophiles

Pour la suite de cet exposé, seules seront étudiées les DM et les PM.

	Dermatomyosite	Polymyosite
Age de début	Enfant et adulte	adulte
Distribution des atteintes musculaires	Proximale, non spécifiques	Proximale, non spécifiques
Atteintes cutanées	oui	non
<u>Inflammation</u>		
- type	LT, CD4+, LB, pCD, macrophages	LT CD8+, macrophages
- localisation	Péri-vasculaire, périmysiale	endomysiale
Micro-angiopathie	Oui : altérations capillaires et dépôts de C5-b9	non
Anomalies des fibres musculaires		
- nécrose/régénération	oui	oui
- <u>expression</u> du CMH I	Oui périfasciculaire	Oui diffuse
- atrophie	Oui périfasciculaire	non
<u>Mécanismes</u>	Immunité humorale avec mise en jeu de la voie du complément. Immunité innée par la voie des pCD et du TNF α	Immunité cellulaire avec mécanismes de cytotoxicité directe contre la cellule myocytaire.

Tableau 1 : principales caractéristiques des DM et PM

Légendes : lymphocytes T (LT), lymphocytes B (LB), cellules dendritiques plasmocitoïdes (pCD)

C) Les atteintes organiques

Les DM et les PM sont des maladies systémiques touchant divers organes en dehors du muscle strié. Les organes concernés sont principalement la peau, le poumon et le cœur, avec une fréquence variable. Certains auto-anticorps spécifiques sont également fréquemment associés à ces pathologies, si bien qu'une entité est aujourd'hui reconnue et désignée sous le terme de

« syndrome des anti-synthétases ». Ce syndrome consiste en l'association d'une myosite, d'une atteinte pulmonaire, d'arthralgies, d'un syndrome de Raynaud, et d'anticorps anti-synthétases. Pour autant certains auto-anticorps et certaines atteintes d'organes sont présents au cours des myosites en dehors de ce syndrome.

1) L'atteinte cutanée

L'atteinte cutanée est relativement fréquente et spécifique de la dermatomyosite, d'où le nom de cette maladie.

Il s'agit essentiellement de lésions érythro-oedémateuses, photosensibles. Les lésions décrites sont:

- l'érythème orbitaire « en lunettes » (aspect lilacé des paupières supérieures) est quasi pathognomonique de cette affection (Figure 10).

- les papules de Gottron (présentes dans 30% des cas) sont des plaques érythémateuses et violacées de la face dorsale des mains en regard des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes ; ces lésions sont spécifiques de la DM (Figure 11).

- l'érythème péri-unguéal douloureux à la pression, autrement appelé "signe de la manucure".

- des télangiectasies associées à des lésions dépigmentées et des zones d'atrophie cutanée. L'ensemble de ces lésions regroupées sous le nom de "poïkilodermie" prédomine dans la région du décolleté.

- d'autres lésions non spécifiques peuvent se rencontrer : un érythème facial, du scalp, ou des régions photo-exposées.

Dans la DM, l'atteinte cutanée précède dans la majorité des cas l'atteinte musculaire de quelques semaines à quelques mois. Certaines DM (10 à 15% selon les séries) se présentent sans atteinte musculaire et sont appelées "dermatomyosite sine myositis".



Figure 10 : érythème orbitaire en lunettes (emprunté à Mammen (5)).



Figure 11 : papules de Gottron (emprunté à Dalakas (4)). 1

Les lésions histologiques cutanées consistent en un infiltrat focal à la jonction dermo-épidermique avec parfois un infiltrat péri-vasculaire de lymphocytes T activés au sein du derme et un dépôt de complexe C5-b9 au niveau des parois des capillaires (5).

2) Les atteintes pulmonaires

Cette atteinte peut survenir aussi bien lors des PM que des DM. C'est l'atteinte viscérale la plus fréquente et la complication la plus grave de ces myosites, source d'une morbi-mortalité importante. Elle se rencontre dans 40% des myosites en moyenne (33 - 66% des cas) avec une

prédominance dans certaines formes de myosites : le syndrome des anti-synthétases où la myosite est associée à la présence d'anticorps anti-JO1 (cf infra).

L'atteinte pulmonaire se caractérise essentiellement par un tableau de pneumopathie interstitielle, dont la présentation clinique est variable : aiguë, rapidement progressive, chronique ou asymptomatique et de découverte fortuite. Dans des cas plus rares, une hypertension artérielle pulmonaire, un pneumothorax ou pneumo-médiastin, peuvent survenir.

Les signes cliniques faisant évoquer une atteinte pulmonaire sont nombreux et non spécifiques, associant notamment une dyspnée d'installation variable, une toux habituellement sèche et un fébricule. Des signes d'insuffisance cardiaque droite sont possibles en cas d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire (9).

Les explorations fonctionnelles respiratoires retrouvent des troubles de diffusion avec une réduction de DLCO, qui est l'anomalie la plus précoce. On objective dans un deuxième temps un syndrome restrictif défini par une diminution des volumes pulmonaires ainsi qu'une élévation du gradient alvéolo-capillaire pour l'oxygène à l'effort.

La Tomodensitométrie thoracique avec des coupes millimétriques permet de mettre en évidence les anomalies spécifiques parenchymateuses, d'en préciser la gravité et le type (pneumopathie interstitielle, ou BOOP, *bronchiolitis obliterans organizing pneumoniae*), et de distinguer les lésions inflammatoires actives accessibles aux thérapeutiques :

- des hyperdensités en verre dépoli, diffuses ou localisées préférentiellement au niveau des bases associées à des réticulations intra-lobaires sous-pleurales sont les aspects les plus typiques de la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS) (Figure 12). Ces aspects scannographiques correspondent

aux lésions inflammatoires les plus cortico-sensibles.

- des opacités micro ou macro-nodulaires parenchymateuses.

- des foyers de condensation et des lésions alvéolaires sous-pleurales évoquent une BOOP, qui est définie histologiquement par la présence de granulations de cellules inflammatoires et de follicules lymphoïdes obstruant les bronchioles.

- des lésions linéaires en rapport avec un épaissement des septa correspondant à des signes précoces de fibrose, ainsi que des lésions en rayon de miel (Figure 13). Des bronchectasies sont visibles à un stade plus évolué de la fibrose (10).

Le lavage broncho-alvéolaire n'est pas spécifique des atteintes interstitielles liées aux myosites et est souvent réalisé en pratique afin d'éliminer une autre étiologie (infectieuse, médicamenteuse...). Il peut retrouver une alvéolite due à un infiltrat avec une prédominance :

- de lymphocytes CD8+ (avec un rapport CD4+/CD8+ abaissé), correspondant probablement à la phase initiale de l'inflammation pulmonaire.
- de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles avec disparition des lymphocytes signifiant l'évolution des lésions vers la chronicité et la fibrose (11)(12).

Le diagnostic définitif repose sur l'histologie pulmonaire qui n'est que rarement réalisée en pratique. Elle permet néanmoins d'apporter des arguments pronostiques.



Figure 12 : lésions de réticulations intra-lobulaires associées à un aspect en « verre dépoli » avec bronchectasies par traction. Prédominance basale et postérieure des lésions (emprunté à Brillet (10)).

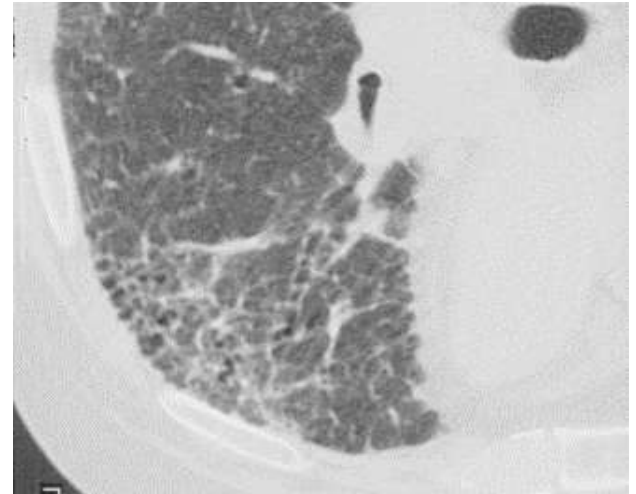


Figure 13 : lésions de verre dépoli avec aspect de rayon de miel, correspondant à une évolution vers la fibrose (emprunté à Brillet (10)).

3) Les atteintes cardiaques

Les atteintes cardiaques sont relativement rares mais potentiellement graves. L'incidence de cette atteinte est difficile à estimer mais serait approximativement entre 5 et 10%. Les observations décrites dans la littérature portent souvent sur des myocardites dont les analyses histologiques (autopsiques) montrent un infiltrat cellulaire au niveau pérимыsial et péri-vasculaire associé à une dégénérescence des cardio-myocytes, des lésions similaires à celles retrouvées dans le muscle strié périphérique. Pour autant il semble d'après plusieurs séries que les troubles cardiologiques les plus fréquents soient les anomalies rythmiques et les insuffisances cardiaques (13). Les anomalies électriques cardiaques seraient essentiellement des extrasystoles ventriculaires, des troubles de conduction de type bloc auriculo-ventriculaire, et blocs de branche. Quelques analyses autopsiques ont montré que cette atteinte pouvait être due à une

infiltration lymphocytaire et une fibrose du noeud auriculo-ventriculaire et du septum (14).

Des insuffisances cardiaques congestives ont été rapportées avec notamment une dysfonction ventriculaire gauche diastolique à l'échographie, celles-ci pouvant être la conséquence de poussées de myocardites ayant laissé des séquelles de fibrose myocardique. Les insuffisances cardiaques constituent avec les cardiopathies ischémiques le facteur pronostique péjoratif le plus important (13). De rares coronaropathies ont été rapportées mais l'association de ces dernières aux myosites reste contestée (14).

4) Les atteintes articulaires

Celles-ci sont relativement aspécifiques et consistent essentiellement en des arthralgies inflammatoires périphériques (poignets, métacarpo-phalangiennes). Ces manifestations sont plus fréquentes dans le syndrome des anti-synthétases que dans la DM ou la PM. Il n'existe que dans de très rares cas des arthrites érosives et destructrices.

D) Les différents auto-anticorps

Au cours des myosites inflammatoires différents auto-anticorps sont retrouvés. On en distingue deux types : les MAAs (Myositis-associated autoantibodies), anticorps rencontrés dans la plupart des connectivites et non spécifiques des myosites, et les MSAs (Myositis-specific autoantibodies), anticorps rencontrés principalement au cours de ces maladies et absentes au cours des autres myopathies et dystrophies musculaires. L'incidence des auto-anticorps est estimée entre 50 et 75%.

1) Les MSA et le syndrome des anti-synthétases

Parmi les MSA, on distingue les anticorps dirigés contre des aminoacyl-t-RNA-synthétases, enzymes fixant un acide aminé sur l'ARN de transfert lors de la synthèse protéique. Ces anticorps sont communément appelés les « anticorps anti-synthétases » :

- l'anti-JO1 est dirigé contre l'histidyl-t-RNA
- l'anti-PL7 contre la thréonyl-t-RNA
- l'anti-PL12 contre l'alanine-t-RNA
- l'anti-OJ contre l'isoleucyl-t-RNA
- l'anti-EJ contre la glycylyl-t-RNA
- l'anti-KS contre l'asparaginylyl-t-RNA
- l'anti-ZO contre la phenylalanyl-t-RNA.

Le premier anticorps découvert dans les années 1980 était l'anti-JO1, anticorps retrouvé chez des patients présentant une myosite, une atteinte pulmonaire interstitielle et articulaire, association désignée sous le terme du « syndrome des anti-synthétases ». Cet anticorps est le plus fréquemment retrouvé au cours des myosites : dans 20 à 30% des cas en comparaison avec les autres anticorps présents dans 1 à 5% des cas. Par la suite les éléments cliniques du syndrome des anti-synthétases ont été précisés et il est défini aujourd'hui par l'association :

- d'une myosite (PM ou DM)
- d'une pneumopathie interstitielle diffuse
- d'un syndrome de Raynaud
- de polyarthralgies
- d'une atteinte cutanée avec hyperkératose fissuraire des mains appelée

« mains de mécanicien ».

- et d'anticorps anti-synthétases.

Ces signes sont présents avec une fréquence variable selon les séries mais les atteintes musculaires et pulmonaires sont les plus fréquentes (11). Leur présence diffère également selon le type d'anticorps anti-synthétase présents : les anti-PL12 semblent plus fréquemment associés aux pneumopathies interstitielles (90% vs 50-75% pour les anti-JO1) et moins avec les atteintes articulaires et cutanées.

Le type de myosite (PM/DM) s'intégrant dans le syndrome des anti-synthétases est variable selon les séries avec néanmoins une prédominance pour la PM (5)(12). Pour autant certaines descriptions histologiques se rapprocheraient plus des lésions de la DM avec une topographie périnysiale des lésions mais sans vasculopathie (15). D'autres auteurs retrouvent un aspect hétérogène (16).

Les anticorps anti-Mi2 forment la deuxième classe des MSA et sont dirigés contre un composant protéique du NuRD-complexe, la protéine Mi2, complexe qui régule la transcription chromosomique. L'expression de cette protéine Mi2 serait cruciale pour le développement de certains types cellulaires notamment les cellules basales de l'épiderme (5). Ces anticorps sont donc plus spécifiques des DM (20 à 30% des cas) et sont associés à des atteintes cutanées plus marquées. Ces myosites ont un pronostic favorable avec une meilleure réponse aux corticoïdes ainsi qu'une moindre association aux néoplasies, comparativement aux autres DM.

La troisième classe de MSA est l'anticorps anti-SRP, dirigé contre un complexe polypeptidique associé à une molécule de RNA, qui régule la synthèse protéique dans le réticulum endoplasmique et le transport des protéines, d'où le nom de SRP : Signal Recognition Particle. Ces anticorps semblent être associés à des formes nécrotiques de myosites responsables d'un déficit musculaire plus marqué avec un taux de CPK généralement très élevé, et nécessitant

plusieurs lignes de traitement immunosuppresseurs. L'atteinte cardiaque serait aussi plus fréquente au cours de ce type de myosite (2)(13).

2) Les MAA

Néanmoins les anticorps les plus fréquemment rencontrés au cours des myosites restent les MAA, anticorps non spécifiques présents dans d'autres connectivites. Les anti-SSa sont de loin les plus courants, retrouvés dans 20 à 30% des cas selon les séries (17) autant dans les PM que DM ou le syndrome des anti-synthétases. Pour autant, aucune corrélation clinique n'est associée avec la présence de ces anticorps (18).

Les autres MAA rencontrés sont essentiellement les anti-SSb et les anticorps présents au cours de la sclérodermie (anti-Sc170, anti-centromère, anti-PmScl, anti-RnP, anti-topoisomérase) (19).

En effet, parmi les syndromes de chevauchement au cours desquels les patients présentent, en plus de la myosite, des signes en faveur d'une autre connectivite, la sclérodermie est la pathologie la plus représentée dans environ 1/3 des cas (17)(20). Il semble que la présence d'anticorps anti-PmScl et anti-RnP chez des patients atteints de sclérodermie systémique soit plus fréquemment associée à la survenue d'une myopathie, atteinte musculaire qui survient chez 7 à 10% des patients sclérodermiques (21). Les autres connectivites sont la Polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, et le Lupus Erythémateux Disséminé. Néanmoins la définition d'un « syndrome de chevauchement » n'est pas clairement arrêtée, et la fréquence de ces pathologies dépend donc des critères que l'on utilise.

E) Les classifications

Le diagnostic de dermatomyosite ou de polymyosite repose donc sur un ensemble d'arguments clinico-biologique. La première classification a été établie en 1975 par Bohan et Peter (Tableau 2).

Les deux inconvénients principaux de cette classification sont :

- 1) La distinction entre DM et PM repose essentiellement sur l'atteinte cutanée.
- 2) Les lésions histologiques principales sont regroupées dans un seul item.

Ceci a pour conséquence d'inclure dans le diagnostic de PM les myosites à inclusions qui sont des myosites différentes mais avec une présentation clinique similaire. Avec cette classification la distinction entre DM et PM est trop imprécise, et le diagnostic de PM est surestimé.

Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Atteinte symétrique et progressive (semaines ou mois) des muscles des ceintures et des fléchisseurs du cou, sans ou avec une atteinte des muscles respiratoires ou de la déglutition2. Biopsie musculaire : nécrose, régénération, phagocytose, infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées souvent périvasculaires, atrophie périfasciculaire3. élévation des CPK4. EMG : potentiels brefs, de faible amplitude, polyphasiques + fibrillation + ondes positives + activité d'insertion augmentée + salves répétitives complexes5. Érythroedème péri-orbitaire avec lésions lilacées des paupières, signe de Gottron ; le type et la distribution du rash sont pathognomoniques de la dermatomyosite
Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Atteinte du système nerveux périphérique ou central ;2. Myosites granulomateuses ;3. Infections musculaires actives ;4. Myopathies toxiques ;5. Rhabdomyolyse de cause connue ;6. Myopathies métaboliques incluant le McArdle ;7. Endocrinopathies ;8. Dystrophies musculaires ;9. myasthénie, traitement par pénicillamine
Classification diagnostique	<p>Polymyosite définie: 4 critères sauf rash, polymyosite probable: 3 critères sauf rash, polymyosite possible : 2 critères sauf rash</p> <p>Dermatomyosite définie: 3 ou 4 critères + rash, dermatomyosite probable: 2 critères + rash, dermatomyosite possible : 1 critère + rash</p> <p>Polymyosite/dermatomyosite idiopathique, polymyosite/dermatomyosite associée à un cancer, polymyosite/dermatomyosite associée à une connectivite (patient remplissant les critères à la fois d'une polymyosite ou d'une dermatomyosite et d'une connectivite), dermatomyosite (ou polymyosite) juvénile associée à une vascularite</p>

Tableau 2 : critères diagnostiques des PM et DM selon Bohan et Peter (emprunté à (22))

Par la suite l'amélioration de l'analyse histologique a permis de réellement distinguer ces deux pathologies et cette classification est devenue relativement obsolète. En 2004 les experts de l'ENMC (European NeuroMuscular Center) ont établi une nouvelle classification en tenant compte de l'ensemble des connaissances histologiques et des examens paracliniques récents.

(Tableau 3)

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

Tableau 3 : classification des myosites inflammatoires selon l'ENMC (partie 1) (emprunté à (22)).

Polymyosite	Polymyosite définie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Élévation des CPK 3. BM : inclut critère a, exclut c, d, h, i
	Polymyosite probable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Élévation des CPK 3. Critères paracliniques (1 sur 3) 4. BM : inclut critère b, exclut c, d, h, i
Dermatomyosite	Dermatomyosite définie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques 2. BM: inclut critère c
	Dermatomyosite probable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques 2. BM: inclut critères d ou e, ou élévation des CPK, ou autres critères paracliniques (1 sur 3)
	Dermatomyosite amyopathique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rash typique de dermatomyosite 2. Biopsie cutanée: réduction de la densité capillaire + dépôts de C5b9 dans les petits vaisseaux le long de la jonction dermo-épidermique + dépôts de C5b9 kératinocytaires 3. Pas de faiblesse musculaire 4. CPK normales 5. EMG normal 6. BM, si effectuée, ne remplit pas les critères de dermatomyosite
	Possible dermatomyosite sine dermatitis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Élévation des CPK 3. Autres critères paracliniques (1 sur 3) 4. BM : inclut critère c ou d
Myosite non spécifique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Élévation des CPK 3. Autres critères paracliniques (1 sur 3) 4. BM: inclut critères e et f, exclut tous les autres 	
Myopathie nécrosante auto-immune	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tous les critères cliniques sauf le rash 2. Élévation des CPK 3. Autres critères paracliniques (1 sur 3) 4. BM : inclut critère g, exclut tous les autres 	
Myosite	<ul style="list-style-type: none"> Isolée Associée à une connectivite Associée à un cancer 	

Tableau 3 : classification des myosites inflammatoires selon l'ENMC (partie 2) (emprunté à Dimitri (22)).

Cette classification permet de différencier réellement les PM des DM et inclut des données histologiques précises. Elle a également montré que l'incidence des PM étaient en fait surestimée et que les PM étaient en fait des pathologies beaucoup plus rares que les DM (23).

Une nouvelle classification a été également établie par une équipe canadienne en 2005 et tient compte des données cliniques, histologiques, des différentes atteintes viscérales et des auto-anticorps. Ces critères permettent d'identifier 4 diagnostic : DM pure, PM pure, myosites associées aux cancers, et myosites de chevauchement (Tableau 4). Cette classification a le mérite d'apporter un intérêt pronostique supplémentaire : un taux de corticorésistance supérieur pour les « PM pures » et un plus grand risque d'évolution vers la chronicité en comparaison avec les autres myosites (20). Cependant le diagnostic de « myosite de chevauchement » est porté dans cette étude avec des critères relativement larges et peut porter à controverse.

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

Tableau 4 : classification clinico-sérologique de Troyanov (emprunté à (22)).

F) Evolution et pronostic

Dans les années 1970 la mortalité des patients atteints de myosites était importante (entre 15 et 40% selon les données publiées) essentiellement en rapport avec l'atteinte pulmonaire et la survenue de cancers. Mais depuis l'utilisation des divers immunosuppresseurs, la mortalité a baissé. Aujourd'hui celle-ci est presque identique à celle de la population générale (24). Néanmoins les trois principales causes de mortalité restent les pathologies pulmonaires, cardiovasculaires et les cancers. Plusieurs facteurs sont associés à une évolution plus péjorative et à une moins bonne réponse aux traitements : la survenue de la myosite à un âge avancé, le délai entre le diagnostic et la prise en charge thérapeutique (qui est généralement plus important pour les polymyosites), la présence d'une atteinte cardiaque ou pulmonaire, une néoplasie associée et la présence d'anticorps anti-JO1 et anti-SRP. La corrélation entre la sévérité musculaire et l'évolution est sujette à controverse. Dans la cohorte rapportée par Airio et al. le taux de créatine kinase ne constituait pas de facteur prédictif.

Aujourd'hui l'évolution des ces myosites a été améliorée grâce aux thérapeutiques immunosuppressives mais celles-ci sont également source de morbidité. Les pathologies infectieuses et néoplasiques induites par les immunosuppresseurs au long cours constituent des facteurs influant le pronostic des patients.

Les myosites sont des pathologies dont l'association avec les néoplasies a toujours été reconnue. Ceci est surtout vrai pour les dermatomyosites qui sont très fortement associées aux cancers (32%) notamment ovariens, pulmonaires, pancréatiques et gastriques (25)(26). Le cancer survient de façon relativement précoce lors du diagnostic de la DM (risque maximal de 0 à 2 ans après le diagnostic de DM). Les signes musculaires s'améliorent la plupart du temps avec le

traitement des néoplasies, ce qui constitue un argument pour considérer la dermatomyosite comme un réel syndrome paranéoplasique. Une étude s'est intéressée aux similitudes histologiques musculaires entre les patients atteints de myosites et les patients atteints de cancer colorectal sans myopathie (27). Chez ces derniers ont été retrouvées des lésions de nécrose-régénération des fibres musculaires, lésions relativement spécifique des myosites. Cette constatation permet d'établir l'hypothèse de la présence de myosite infra-clinique chez de nombreux patients atteints de cancers colo-rectaux, et constitue un argument supplémentaire en faveur du caractère paranéoplasique de la DM.

Les polymyosites quand à elles, ont un risque légèrement accru de survenue de néoplasie comparativement à la population générale, mais ce risque est nettement moindre que pour les dermatomyosites (environ 15%) (25). A l'inverse le syndrome des anti-synthétases et les syndromes de chevauchement ne semblent pas être associés à un risque élevé de pathologies cancéreuses, mais aucune étude prospective n'a été réalisée afin d'indiquer une incidence précise(27).

G) Les thérapeutiques

Environ 40% des myosites inflammatoires évoluent vers une rémission après les premières lignes thérapeutiques. L'évolution est pour les autres patients marquée par une ou plusieurs rechutes mais seuls 10 à 15 % des patients développent une myosite résistante pour lesquels une association de plusieurs immunosuppresseurs est nécessaire.

Le traitement de première intention est la corticothérapie (28). Même si aucune étude contrôlée contre placebo n'a été réalisée, les corticoïdes constituent le traitement de référence, habituellement débutée à une dose de 1 mg/kg avec une décroissance progressive. Certains

travaux indiqueraient une meilleure efficacité en utilisant à la phase initiale des perfusions intraveineuses de METHYLPREDNISOLONE.

En cas de rechute ou de cortico-résistance, les immunosuppresseurs trouvent leur place dans l'arsenal thérapeutique. On retrouve ainsi l'AZATHIOPRINE, le METHOTREXATE, le MYCOPHENOLATE MOFETIL, la CICLOSPORINE, le CYCLOPHOSPHAMIDE, les IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES. Il n'existe aucune recommandation spécifique concernant l'escalade thérapeutique à effectuer, et le traitement doit être décidé en fonction de la balance bénéfice-risque chez un patient donné. Néanmoins les IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES ont montré essentiellement un bénéfice sur la symptomatologie musculaire et les troubles de déglutition et n'ont pas leur place dans les atteintes pulmonaires. A l'inverse le CYCLOPHOSPHAMIDE, qui n'induit qu'une amélioration modérée au niveau musculaire au prix d'importants effets secondaires (neutropénies, infections, cystites hémorragiques, cancer ...), est réservé aux atteintes pulmonaires.

D'autres immunosuppresseurs sont utilisés depuis peu et avec un recul insuffisant pour permettre de conclure sur un bénéfice prouvé. Malgré tout on observe des résultats encourageants avec le RITUXIMAB, le TACROLIMUS ou les anti-TNF α .

Les DM et PM sont des pathologies auto-immunes systémiques entraînant des atteintes viscérales diffuses dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et histologiques. Les progrès de l'analyse histologique ont permis de comprendre en partie la physiopathologie de ces maladies de ainsi de les différencier : la DM semble être une micro-angiopathie tandis que la PM est une pathologie liée à une infiltration cellulaire. Les nouvelles classifications permettent enfin de préciser les critères diagnostiques même s'il persiste des entités, comme les myosites de chevauchement, où aucun consensus n'est pour l'instant clairement établi.

III-LES ATTEINTES RENALES AU COURS DES DERMATOMYOSITES ET POLYMYOSITES

A) Introduction et problématique

Le rein est un organe cible dans de nombreuses pathologies auto-immunes. Néanmoins peu de données concernant l'atteinte rénale aiguë ou chronique au cours des DM et PM ont été publiées. La littérature relative à ce sujet se résume essentiellement à quelques cas de glomérulonéphrites rapportées au cours de ces myosites et à une seule étude portant sur l'incidence de la protéinurie et de la nécrose tubulaire aiguë liée à une rhabdomyolyse dans une cohorte de patients atteints de DM.

Nous avons donc entrepris un travail rétrospectif dans une large cohorte de DM, de PM et de syndrome des anti-synthétases afin d'estimer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë et chronique, et de préciser les types d'atteintes rénales glomérulaires documentées par ponction-biopsie rénale.

B) Matériels et méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers cliniques de patients atteints de dermatomyosites (DM), polymyosites (PM) et syndrome des anti-synthétases (SAS) suivis dans 2 centres français : le service de médecine interne du CHU de Nantes et le service de médecine

interne du CHU de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Dans chaque centre, les patients ont été identifiés à l'aide d'une base de données informatisée. Les patients présentant un diagnostic de DM, PM, ou SAS selon la classification de l'ENMC (23) ont été inclus. Parmi ces patients, ceux ayant une atteinte pulmonaire associée à des anticorps anti-synthétases (anti-JO1, anti-PL7, anti PL12) étaient inclus avec le diagnostic de syndrome des anti-synthétases. Les patients ayant des biopsies musculaires évoquant des myosites à inclusions ou d'autres myosites ont été exclus. Les patients présentant des dermatomyosites évoluant dans un contexte de maladie systémique confirmée telle qu'un lupus érythémateux disséminé, une sclérodermie, un syndrome de Gougerot-Sjögren ou une sarcoïdose ont également été exclus.

A partir des dossiers, divers données cliniques et para-cliniques ont été recueillies : les informations démographiques, les antécédents et les facteurs de risque vasculaire, l'importance du déficit moteur côté selon le score NFIP (côté de 0 à 5), la présence de troubles de la déglutition, de signes généraux (amaigrissement, fièvre), une atteinte viscérale (pulmonaire, cardiaque, neurologique, articulaire, syndrome de Raynaud), la découverte d'une pathologie néoplasique associée, la présence d'anticorps anti-nucléaires et leur type, le taux maximal de CPK et la présence d'une cryoglobulinémie.

Les atteintes pulmonaires ont été définies par l'existence d'anomalies aux explorations fonctionnelles respiratoires (troubles de la diffusion de la DLCO, syndrome restrictif), et/ou des anomalies au scanner faisant évoquer une PINS ou une BOOP ou une fibrose, associées ou non à des signes fonctionnels respiratoires. L'atteinte cardiaque a été définie devant l'association de signes fonctionnels cardiaques associés à des données échographiques et/ou d'IRM cardiaque faisant évoquer une cardiopathie infiltrative. L'atteinte neurologique était diagnostiquée devant la présence de douleurs neuropathiques des membres inférieurs ou de troubles sensitivo-moteurs associés à des éléments électromyographiques évoquant une neuropathie périphérique.

Les données biologiques ont été recueillies d'après les résultats des analyses des laboratoires du centre de suivi de chaque patient. Les CPK étaient mesurés en différentes unités avec différentes normes : UI/L ou en $\mu\text{kat/L}$. Afin de comparer les valeurs, les résultats sont exprimés en « multiple de la limite supérieure de la normale de chaque laboratoire ». La recherche d'anticorps anti-nucléaires a été réalisée par technique d'immunofluorescence indirecte. En cas de positivité (titre > 1/80), le type d'anticorps est déterminé par technique ELISA. Les anticorps ainsi mis en évidence sont alors classés en deux groupes : les MSA (myositis specific antibodies) et les MAA (myositis associated antibodies).

Les différents types d'immunosuppresseurs utilisés et leur durée ont également été recensés ainsi que le nombre de cures d'immunoglobulines polyvalentes. L'évolution des patients a été classée en rémission (amélioration et régression des signes cliniques, normalisation des CPK), rechute, ou résistance au traitement. La rechute a été définie par une ré-aggravation des signes cliniques associés à une réascension du taux de CPK aboutissant à une modification thérapeutique. La résistance au traitement était définie par une persistance des signes cliniques nécessitant une intensification thérapeutique.

Analyse de la fonction rénale.

Les patients atteints de DM et PM présentent une déperdition et une atrophie musculaire marquées. A l'instar d'autres groupes de patients (les tétraplégiques ou les malades atteints de mucoviscidose), la créatininémie n'est pas un reflet fiable de la fonction rénale et tend à surestimer cette dernière. Nous avons donc défini l'insuffisance rénale aiguë (IRA) par un doublement de la créatininémie habituelle, et l'insuffisance rénale chronique (IRC) par une

élévation de la créatininémie supérieure à 90 $\mu\text{mol/L}$ à au moins deux reprises à plus de six mois d'écart (29).

Pour l'ensemble des patients, l'analyse de la fonction rénale a été effectuée en recueillant les données suivantes : la présence d'une hypertension artérielle, la créatininémie maximale, la présence d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique, d'une hématurie, le recours à la dialyse, la cause et l'évolution de l'IRA. Les IRA d'origines fonctionnelles, définies par une normalisation ou un retour au niveau de base de la fonction rénale après perfusion d'au moins 500 ml de soluté salé isotonique, n'ont pas été incluses.

Afin d'identifier des caractéristiques communes aux patients présentant une IRA ou une IRC comparativement aux patients indemnes de cette complication, nous avons réalisé une analyse univariée. En raison des effectifs de chaque groupe, nous avons utilisé un test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Nous avons considéré comme seuil de significativité une p-value $< 0,05$.

C) Résultats

Dans la cohorte des patients inclus, nous avons dans un premier temps établi l'incidence des insuffisances rénales aiguës et leurs étiologies, l'incidence des insuffisances rénales chroniques, et celle des protéinuries isolées sans insuffisance rénale.

Dans un deuxième temps nous avons comparé les patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë et ceux sans IRA afin de déterminer d'éventuels facteurs de risque de survenue de cette complication. Nous avons réalisé la même analyse pour les patients ayant développé ou non une insuffisance rénale chronique.

1- Description des patients inclus

Nous avons identifié 200 patients atteints de DM, PM ou SAS. Parmi-eux, 49 patients ont été exclus en raison d'un manque de données important notamment concernant leur devenir à long terme. Les 151 patients inclus comprennent 96 patients atteints de DM, 26 de PM et 29 de syndrome des anti-synthétases (SAS). La cohorte comprenait une majorité de femmes avec un sex-ratio de 3,2/1. Les caractéristiques cliniques des patients sont détaillées dans le tableau 6. La population étudiée présentait des myosites sévères, avec 48% présentant un déficit moteur important (testing < à 3/5). L'atteinte viscérale la plus fréquemment retrouvée est l'atteinte pulmonaire (36% des cas).

Les DM étaient clairement associées aux néoplasies (23% des cas). Les principaux cancers retrouvés sont le cancer du sein (n=9), l'adénocarcinome bronchique (n=3), la leucémie lymphoïde chronique (n=3), le cancer ovarien (n=2), le cancer prostatique (n=1), l'adénocarcinome colique (n=1), le carcinome hépato-cellulaire (n=1), le mélanome (n=1), l'adénocarcinome gastrique (n=1), et deux néoplasies multi-métastatique sans primitif clairement identifié.

Soixante-huit pour cent des patients avaient des anticorps anti-nucléaires. Le typage de ces auto-anticorps a permis de retrouver des MSA dans 35% des cas : des anti-JO1 (n=29), des anti-PL12 (n=3), des anti-Mi2 (n=8), des anti-SRP (n=4), des anti-P52 (n=1). Parmi les MAA ont été identifiés : des anti-SSa (n=19), des anti-RnP(n=6), des anti-SSb (n=4), des anti-DNA (n=2), des anti-Sm (n=3), des anti-centromères (n=3), des ANCA (n=1), des anti-Sc170 (n=2), des anti-PmScl (n=2).

	DM	PM	SAS	Total
Nombre de patients	96	26	29	151
Hommes / femmes	23H /73F	8H 18F	5H /24F	-
Âge moyen de survenue de la myosite (ans)	52 (15-85)	48 (17-73)	45 (23-78)	-
Nombre de patients ayant un déficit musculaire important < 3/5	47 (49%)	11 (42%)	11 (38%)	69/145 (48%)
Nombre de patients ayant des troubles de déglutition	37/78 (47%)	5/24 (21%)	4/26 (15%)	46/128 (36%)
Nombre de patients présentant des signes généraux (fièvre, amaigrissement...)	28 (29%)	9 (35%)	10 (34%)	47/136 (30%)
Nombre de cancer associés	22 (23%)	2 (7%)	0 (0%)	24 (15%)
Nombre d'atteintes pulmonaires	17 (18%)	8 (31%)	29 (100%)	53 (36%)
Nombre d'atteintes cardiaques	6 (6%)	2 (8%)	0 (0%)	8 (5%)
Nombre d'arthralgies	6 (6%)	3 (12%)	8 (28%)	17 (11%)
Nombre de neuropathies	6 (6%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4%)
Nombre de patients ayant des AAN	44/77 (57%)	13/21 (62%)	29/29(100%)	86/127 (68%)
Nombre de patients ayant des MSA	12 (16%)	4 (19%)	29 (100%)	45/127 (35%)
Nombre de patients ayant des MAA	17 (22%)	8 (38%)	17 (59%)	42/127 (33%)
Traitement par corticoïdes	92 (96%)	24 (92%)	29 (100%)	145 (96%)
Traitement par Méthotrexate	26 (27%)	15 (58%)	10 (34%)	51 (34%)
Traitement par IVIg	39 (40%)	14 (54%)	7 (24%)	60 (40%)
Traitement par Mycophénolate mofétil	7 (7%)	9 (35%)	17 (59%)	33 (22%)
Traitement par Azathioprine	12 (13%)	12 (46%)	15 (52%)	39 (26%)
Traitement par Cyclophosphamide	4 (4%)	4 (15%)	11 (38%)	19 (13%)
Rémission après traitement initial	28/74 (38%)	7/24 (29%)	5/29 (17%)	40/127 (31%)
1 rechute	23/74 (31%)	6/24 (25%)	15/29 (52%)	44/127 (35%)
≥2 rechutes	6/74 (8%)	7/24 (29%)	5/29 (17%)	18/127 (14%)
Résistance au traitement initial	17/74 (23%)	4/24 (17%)	4/29 (14%)	25/127 (20%)

Tableau 6: caractéristiques cliniques des 151 patients avec myopathies inflammatoire inclus dans l'étude

Légendes : Dermatomyosite (DM), Polymyosite (PM), Anticorps anti-nucléaires (AAN): Myositis specific antibodies (MSA), Myositis associated antibodies (MAA), Intravenous immunoglobuline (IVIg)

Quatre-vingt seize pour cent des patients inclus ont été traités par au moins un traitement immunosuppresseur. Dans la totalité des cas, les corticoïdes ont été le premier traitement utilisé, les autres thérapeutiques étaient instaurées en raison d'une rechute ou d'une résistance à la première ligne de traitement. Sur l'ensemble des patients étudiés, 31 % d'entre-eux présentaient une rémission après cette première ligne de traitement ; 68 % ont présenté soit une ou plusieurs rechutes (49%) soit une résistance au traitement (20%) ce qui reflète la sévérité des myosites rencontrées dans cette étude.

Dans la cohorte des patients inclus, 35 (23%) ont présenté une atteinte rénale à type d'insuffisances rénale aiguë ou chronique. Le rein constitue donc le deuxième organe atteint au cours des myosites après le poumon, et le premier organe dans le groupe des dermatomyosites. Cette atteinte se retrouve dans les mêmes proportions quelque soit le type de myosite (Tableau7).

	Poumon	Rein	Coeur	Articulaire	Neuropathie
DM	17 (17,7%)	20 (24,0%)	6 (6,2%)	6 (6,2%)	6 (6,2%)
PM	8 (30,8%)	7 (27,0%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	0 (0%)
SAS	29 (100%)	8 (27,6%)	0 (0%)	8 (27,6%)	0 (0%)
total	53 (35,1%)	35 (23,2%)	8 (5,3%)	17 (11,3%)	6 (4,0%)

Tableau 7 : atteintes viscérales selon le type de myosite

Sur ces 35 patients, nous avons mis en évidence :

-18 épisodes d'IRA chez 17 patients (12%) dont deux ont subi une ponction-biopsie rénale.

-30 IRC acquises au cours de l'évolution de la myosite (20% de la totalité des patients de cette cohorte). Parmi ces patients deux ont subi une ponction-biopsie rénale (PBR) ont été effectuées pour une protéinurie importante (> 2g/24h) (Tableau 8).

	DM (n= 96)	PM (n=26)	Anti-synthétases (n=29)	Total (n=151)
Insuffisances rénales aiguës	14	2	2	18 (12%)
Ponction-biopsies réalisées au cours d'une IRA	1	0	1	2 (1,5%)
Insuffisances rénales chroniques	15	7	8	30 (20%)
Ponction-biopsies rénales réalisées au cours d'une IRC	1	1	0	2 (1,5%)

Tableau 8 : répartition des différentes atteintes rénales rencontrées au cours des myosites

2- Les Insuffisances rénales aiguës

Dix-sept patients ont présenté une IRA, laquelle semblait plus fréquente au cours des DM (14,58%) en comparaison avec le syndrome des anti-synthétases (6,90%) et les PM (7,70%) sans que cette différence soit statistiquement significative. Les différentes étiologies de ces IRA sont

présentées dans le Tableau 9. Ces IRA ont été attribuées à diverses causes en fonction des arguments cliniques et biologiques des patients (car 15 patients n'ont pas eu de biopsie rénale). La cause principale des IRA était médicamenteuse (n=6) : immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (n=4), tacrolimus (n=1) et cisplatine (n=1) pour le traitement de la néoplasie responsable de la dermatomyosite.

	DM (n=14)	PM (n=2)	Anti-synthétase (n=2)	Total (n=18)
Etiologie médicamenteuse	4	1	1	6
néphrose osmotique secondaire aux IVIg	2	1	1	4
Toxicité du cisplatine	1	0	0	1
Toxicité du tacrolimus	1	0	0	1
Rhabdomyolyse	2	0	0	2
Micro-angiopathie thrombotique	1	0	0	1
Glomérulaire	1	0	1	2
Indéterminée	3	0	0	5
Au décours d'une poussée de myosite	2	0	0	2
bas-débit au cours d'une poussée de myocardite	1	0	0	1
Bas-débit au cours d'une hémorragie digestive	1	0	0	1

Tableau 9 : étiologies des insuffisances rénales aiguës

Les autres causes d'IRA comprenaient :

- 2 cas de rhabdomyolyses, survenus à la phase initiale de la dermatomyosite.
- un cas de micro-angiopathie thrombotique, apparue 3 mois après le début des symptômes musculaires. Le patient, âgé de 73 ans, avait comme seul antécédent une hypertension artérielle

contrôlée par une monothérapie. Les explorations et l’histologie musculaire ont permis de porter le diagnostic de DM, la recherche d’auto-anticorps était négative. Un traitement par corticoïdes à 1mg/kg est débuté. Deux semaines après, le patient est admis pour une IRA associée à une hypertension artérielle (TA systolique = 220 mmHg) et une crise convulsive. Les résultats biologiques retrouvaient une anémie hémolytique mécanique (Hb = 7 g/dl, schizocytes à 3%, haptoglobine < 0,1µmol/L) et une thrombopénie (40 000/ mm³). La créatininémie maximale était de 580 µmol/L, nécessitant une épuration extra-rénale. Une biopsie rénale n’a pas été réalisée compte tenu de la thrombopénie sévère.

- un cas de néphropathie vasculaire aigue : il s’agissait d’un patient âgé de 70 ans sans antécédent connu, suivi pour une DM depuis 2 ans. A 3 mois d’une rechute musculaire nécessitant la reprise des corticoïdes, le patient était hospitalisé pour un tableau de pneumopathie virale associée à une insuffisance rénale aigue avec un créatininémie à 220 µmol/L et une protéinurie à 0,4g/24h mise sur le compte d’une toxicité d’un traitement antiviral (Aciclovir) et d’une injection de produit de contraste iodé (TDM). Néanmoins devant l’altération progressive de la fonction rénale (440 µmol/L) en 4 semaines en dépit de l’arrêt de tous les traitements néphrotoxiques, et la présence d’une hématurie microscopique, une ponction-biopsie rénale a été réalisée. Elle a mis en évidence un « glomérule en pain à cacheter » et 5 glomérules ischémiques sur 8 (soit 62,5%) et des lésions artériolaires à type d’épaississement intimal myxoïde avec des images en “bulbe d’oignon” sur la coloration argentique. L’évolution s’est faite vers l’insuffisance rénale terminale.

- Un cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse avec initialement un syndrome néphrotique comportant 7g/24h de protéinurie glomérulaire et une albuminémie à 20g/l sans hématurie ni hypertension artérielle. La créatininémie était de 64 µmol/L. Le bilan étiologique initial était négatif. La GEM a évolué en plusieurs rechutes sous forme de syndrome néphrotique traitées par un traitement symptomatique par IEC puis par Corticoïdes–Chloraminophène. La

quatrième rechute se manifeste par un syndrome néphrotique avec 7,5g/24h et insuffisance rénale aigue progressive jusqu'à 395 µmol/L de créatininémie. La ponction biopsie rénale montrait des lésions de GEM et de proliférations extracapillaires et des croissants cellulaires. Le SAS a été diagnostiqué lors de cette rechute devant l'association d'une symptomatologie musculaire avec augmentation des CPK et la présence d'anticorps anti-JO1. Les explorations complémentaires avaient également permis de diagnostiquer une atteinte pulmonaire de type PINS. Rétrospectivement la patiente présentait une symptomatologie musculaire avec une rhabdomyolyse biologique plus de deux ans auparavant.

- un cas de probable de nécrose tubulaire aigue dans un contexte d'insuffisance cardiaque liée à une myocardite survenant au cours d'une poussée de DM.

- 6 cas d'IRA au décours de poussées de myosites sans mécanisme clairement établi.

Deux faits marquants ressortent de l'analyse de ces cas d'IRA :

- La précocité de la survenue de cette complication dans l'histoire des myosites. En effet la moitié des IRA sont survenues dans les 6 premiers mois d'évolution ;

- L'évolution générale de ces IRA était relativement péjorative. 70,58% des patients présentant une IRA progressent vers l'IRC et 17,65% vers l'insuffisance rénale terminale.

En analyse univariée, nous avons pu identifier 5 facteurs significativement associés à la survenue d'une IRA : le sexe masculin, l'âge, le diabète, la présence d'une atteinte cardiaque et la présence d'une protéinurie asymptomatique au début la myosite. Comme le montre le tableau 10, les patients ayant eu une IRA étaient majoritairement des hommes, avec une moyenne d'âge plus avancée de 74 ans. L'atteinte viscérale la plus fréquemment associée à l'IRA était l'atteinte cardiaque avec 23,5 % contre 7% pour les patients sans insuffisance rénale aigue.

Parmi les facteurs de risque vasculaire, le diabète était fortement associés à la survenue d'une IRA et l'hypertension artérielle était également augmentée dans le groupe avec IRA sans

être statistiquement significatif.

La présence d'une protéinurie initiale était également un marqueur fort de risque d'insuffisance rénale aigue. 5 sur 8 des patients du groupe « IRA » avaient une protéinurie entre 0,3 et 7g/24h (la majorité était inférieure ou égale à 1 g/24h) avant la survenue de l'insuffisance rénale aigue.

Il n'existait pas de corrélation de la survenue de l'IRA avec un profil immunologique spécifique. Le taux d'auto-anticorps était similaire dans les deux groupes de même que les différents types.

La sévérité de la myosite ne semblait pas être corrélée avec la survenue d'IRA : le nombre de patients ayant un testing musculaire inférieur à 3/5, le taux moyen de CPK, ou le nombre de patient ayant des rechutes étaient identiques chez les patients avec ou sans IRA. Néanmoins les patients du groupe IRA avaient reçu plus de traitement immunosuppresseurs pour contrôler leur myosite. Enfin aucun autre traitement n'a semblé influencer le taux global de survenue d'une IRA. Notamment les immunoglobulines polyvalentes ne paraissaient pas modifier d'une façon significative le risque d'IRA. Néanmoins, les facteurs favorisant l'IRA dans notre étude sont similaires à ceux associés à la néphrose osmotique liée aux IgIV.

	MYO-IRA		MYO-0		p-value
Démographie					
Nombre de patients	n=17	11%	n=134	89%	-
Ratio hommes/ femmes	9 pour 8	-	28 pour 106	-	0,007
Âge moyen de survenue	74,4 (25-79)	-	48,2 (15-84)	-	<0,001
Antécédents d'HTA	5	29,41%	18	13,43%	0,142
Antécédents de diabète	3	17,65%	5	3,73%	0,047
Antécédents de pathologies vasculaires	1	5,88%	3	2,24%	0,383
Antécédents de pathologies auto-immunes	1	5,88%	8	5,97%	1
Myosite					
DM	13	76,46%	83	61,94%	0,294
PM	2	11,76%	24	17,91%	0,738
Sd anti-synthétase	2	11,76%	27	20,15%	0,529
Déficit musculaire \leq 3/5	9	52,94%	60/128	46,88%	0,797
Présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement...)	4/14	28,57%	43/122	35,25%	0,770
Présence de troubles de déglutition	5/12	41,66%	41/116	35,34%	0,755
Atteintes pulmonaires	6	35,29%	47	35,07%	1
Atteintes cardiaques	4	23,53%	4	2,99%	0,006
Pathologies néoplasiques associées	4	23,53%	20	14,93%	0,478
Paramètres biologiques					
Protéinurie initiale \geq 0,3g/24h	5/8	62,5%	21/78	26,92%	0,051
Positivité des AAN	10/15	66,67%	76/110	69,09%	1
Positivité des Anticorps anti-synthétases (J01, PL12, PL7...)	2	13,33%	30	27,27%	0,351
Ac anti-SSa	2	13,33%	17	15,45%	1
Ac anti-Mi2	1	6,67%	7	5,45%	1
Autres MSA (anti-PmScl, anti-SRP, anti-RnP, anti-P52)	1	6,67%	4	3,64%	0,478
Autres Anticorps	1	6,67%	16	14,54%	0,691
Taux moyen de CPK	2005	-	1950	-	-
Thérapeutiques					
Traitement par corticoïdes	15	88,24%	130	97,01%	0,137
IVIg	7	41,18%	53	39,55%	1
Endoxan	1	5,88%	18	13,43%	0,697
Méthotrexate	4	23,52%	47	35,07%	0,423
Cellcept	0	0	33	24,62%	0,024

Imurel	2	11, 76%	37	27, 61%	0, 240
Autres (Rituximab, Cyclosporine, anti-TNF α)	1	5, 88%	17	12, 69%	0, 695
rémission	3/14	21, 43%	37/113	32, 74%	0, 546
1 rechute	5/14	35, 71%	39/113	34, 51%	1
≥ 2 rechutes	0/14	0	18/113	15, 93%	0, 217
≥ 3 lignes de traitements	11/14	78, 57%	65/113	57, 52%	0, 157

Tableau 10 : comparaison des patients ayant eu une IRA vs sans IRA : recherche de facteurs de risques associés

Légendes : IRA: insuffisance rénale aiguë/ Myo-IRA: patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë/ Myo-0: patients sans Insuffisance rénale aiguë/ AAN: Anticorps anti-nucléaires/ MSA: Myositis Specific Antibodies/ CPK: créatinine phospho-kinase en UI pour une norme <70 U

3- Les insuffisances rénales chroniques.

Sur l'ensemble des patients, 4 patients présentaient une insuffisance rénale chronique préalable à l'apparition de la myosite : 2 patients avait une insuffisance rénale suite à une néphrectomie (pour adénocarcinome rénal et atrophie sur malformation vasculaire) avec des créatininémies à 135 $\mu\text{mol/L}$ (clairance MDRD = 35ml/min) et 150 $\mu\text{mol/L}$ (clairance MDRD = 45 ml/min). Le troisième patient présentait une IRC due à une probable néphroangiosclérose avec une clairance MDRD à 40 ml/min, et la dernière patiente présentait une insuffisance rénale chronique de cause indéterminée, découverte au moment de la myosite. Ces 4 patients ont été inclus dans l'analyse car tous avaient présenté une diminution de leur clairance MDRD de plus de 25% après l'apparition de la myosite. Trois d'entre eux ont également développé une protéinurie (1-7 g/24h) après la découverte de la myosite (1 mois à 7 ans).

Le taux total de survenue de l'IRC est de 20%. Comme le montre le tableau 8 50% des IRC ont été rencontrées dans les dermatomyosites, 27% dans les SAS, et 26% dans les polymyosites, sans que cette différence soit statistiquement significative.

L'étiologie de ces insuffisances rénales chroniques était rarement clairement identifiée. Deux patientes ont été biopsiées en raison de l'apparition d'une protéinurie importante :

- La première, âgée de 60 ans présentait une polymyosite avec une atteinte pulmonaire et des arthralgies. Le bilan immunologique retrouvait des anticorps anti-SSa et anti-SSb et les examens rénaux relevaient une créatinine initiale à 79 $\mu\text{mol/L}$ et une protéinurie à 0,6 g/24h. Une insuffisance rénale est apparue au bout de 2 ans au décours d'une poussée de polymyosite avec une protéinurie glomérulaire à plus de 2g/24h et une créatininémie à 120 $\mu\text{mol/L}$. La ponction-biopsie rénale retrouvait des lésions vasculaires importantes touchant les artères de petit et moyen calibre avec des dépôts hyalins sous-endothéliaux, associées à des lésions glomérulaires de hyalinose segmentaire et focale.

- La deuxième patiente de 70 ans aux antécédents d'HTA équilibrée était atteinte de dermatomyosite, sans atteinte d'organe à distance ni présence d'auto-anticorps, considérée comme guérie depuis plusieurs années. Une insuffisance rénale chronique à 135 $\mu\text{mol/L}$ a été diagnostiquée 14 ans après le diagnostic de dermatomyosite avec une hypertension artérielle et une protéinurie glomérulaire croissante sur plusieurs mois jusqu'à 7g/24h. La ponction-biopsie rénale mettait en évidence une lésion de hyalinose segmentaire et focale associée à une glomérulosclérose touchant 62% des glomérules et des lésions vasculaires de type endartérite fibreuse et de dépôts hyalins sous-endothéliaux.

En analyse univariée, nous avons pu mettre en évidence 7 facteurs pouvant être en relation avec l'insuffisance rénale chronique (tableau 11) : le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, et la survenue d'une IRA au cours de la myosite, la protéinurie initiale positive, ainsi que les myosites nécessitant plus de 2 lignes de traitement et l'utilisation de cyclophosphamide.

Nous avons constaté également que la présence d'une protéinurie asymptomatique était

corrélée avec la survenue d'une IRC. 63% des patients ayant eu une IRC (soit 12 patients sur 19) avaient une protéinurie supérieure à 0,3g/24h avant leur insuffisance rénale versus 24% des patients sans IRC (16 patients sur 67).

La comparaison des différents auto-anticorps retrouvés dans les deux groupes a permis de montrer une prédominance des anticorps anti-synthétases (9 anti-JO1 et 1 anti-PL12) mais surtout des anti-SSa dans le groupe avec IRC ($p = 0,133$).

	MYO-IRC		MYO-0		p-value
Démographie					
Nombre de patients	30	19, 87%	121	80, 13%	-
Ratio hommes/ femmes	12 / 18	-	25 / 96	-	0, 034
Antécédents d'HTA	7	23, 33%	16	10, 60%	0, 168
Antécédents de diabète	4	13, 33%	4	3, 31%	0, 050
Antécédents de pathologies vasculaires	2	6, 66%	2	1, 65%	0, 177
Antécédents de pathologies auto-immunes	1	3, 33%	8	6, 61%	0, 689
Myosite					
DM	15	50%	80	66, 12%	0, 138
PM	7	23, 33%	20	16, 53%	0, 426
Sd anti-synthétase	8	26, 66%	21	17, 35%	0, 299
Âge moyen de survenue	60, 97 (43-78)	-	46, 77 (15-84)	-	<0, 001
Déficit musculaire $\leq 3/5$	15	50%	55/115	47, 83%	0, 841
Présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement...)	10/28	35, 71%	37/108	34, 26%	1
Présence de troubles de déglutition	8/24	33, 33%	38/104	36, 54%	0, 818
Atteintes pulmonaires	14	46, 66%	39	32, 23%	0, 199
Atteintes cardiaques	2	6, 66%	6	4, 96%	0, 659
Pathologies néoplasiques associées	3	10%	21	17, 36%	0, 412
Insuffisance rénale aigue au préalable	11/30	33, 33%	7	5, 76%	<0, 001
Paramètres biologiques					
Positivité des AAN	15/28	53, 57%	71/97	73, 20%	0, 064
Positivité des Anticorps anti-synthétases (JO1, PL12, PL7...)	10	35, 71%	22	22, 68%	0, 218

Ac anti-SSa	7	25, 0%	12	12, 37%	0, 133
Ac anti-Mi2	2	7, 14%	6	6, 19%	1
Autres MSA (anti-PmScl, anti-SRP, anti-RnP, anti-P52)	0	0%	5	5, 15%	0, 586
Autres Anticorps	4	14, 29%	13	13, 40%	1
Taux moyen de CPK	1473	-	2056	-	-
Protéinurie $\geq 0,3g/24h$	12/19	63, 13%	16/67	23, 88%	0, 002
Thérapeutiques					
Insuffisance rénale aigue au préalable	11/30	33, 33%	7	5, 76%	<0, 001
Traitement par corticoides	29	96, 66%	116	95, 87%	1
IVIg	11	36, 66%	49	40, 50%	0, 835
Endoxan	8	26, 66%	11	9, 09%	0, 026
Méthotrexate	11	36, 66%	40	33, 05%	0, 830
Cellcept	10	33, 33%	23	19, 01%	0, 136
Imurel	10	33, 33%	29	23, 97%	0, 352
Autres (Rituximab, Cyclosporine, anti-TNF α)	5	16, 66%	12	9, 92%	0, 333
rémission	8/25	32%	32/102	31, 37%	1
1 rechute	13/25	52%	31/102	30, 39%	0, 060
≥ 2 rechutes	1/25	4%	17/102	16, 66%	0, 196
≥ 3 lignes de traitements	21/30	70%	55/121	45, 45%	0, 024

Tableau 11 : comparaison des patients ayant une IRC vs patients sans IRC: recherche de facteurs de risques associés.

L'importance du déficit moteur n'est pas corrélée à la survenue d'une IRC comme le montrait les résultats du testing musculaire, ainsi que la comparaison des taux moyen des CPK qui était nettement inférieur pour le groupe avec insuffisance rénale. Néanmoins la majorité des patients avec IRC présentaient des myosites compliquées avec plus de rechutes et nécessitant des traitements immunosuppresseurs multiples ($p=0,024$). On a pu remarqué que l'utilisation de cellcept et endoxan avait été fréquente chez les patients insuffisants rénaux. La cyclosporine a été utilisée pour 3 de ces patients contre 6 patients dans l'autre groupe.

|

III-ANALYSE DE PATIENTS AVEC UNE NEPHROPATHIE DOCUMENTEE PAR UNE PONCTION- BIOPSIE RENALE

Nous avons recherché dans divers centres français de néphrologie et de médecine interne, l'existence de patients ayant eu une dermatomyosite, polymyosite ou syndrome des anti-synthétases, et ayant subi une ponction-biopsie rénale. Nous avons recueilli à partir des dossiers

cliniques de ces patients l'ensemble des critères cliniques et biologiques pertinents, ainsi que l'analyse histologique rénale afin de rechercher des caractéristiques communes à l'ensemble des néphropathies rencontrées.

Notre enquête a concerné, sur 19 centres français de Néphrologie et de Médecine Interne. Nous avons recueilli les données de 17 patients répondant à ces critères, mais dont 3 ont été exclus: une néphropathie lupique, une néphropathie induite par le VHB, la réplication virale étant due à l'immunosuppression des traitements de la myosite, et une dont les données cliniques étaient insuffisantes.

A) Description des cas cliniques

Patient 1

Une femme de 38 ans est hospitalisée en septembre 2002 pour tableau de déficit musculaire sévère rapidement évolutif, d'arthralgies et de dyspnée, dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement. L'examen clinique retrouve une dyspnée de repos, et des crépitations à l'auscultation. Le bilan biologique retrouve une augmentation de la CRP, une rhabdomyolyse avec des CPK 2100 UI/L (N<170), une cytololyse avec des TGO et TGP à 4 fois la normale. La créatininémie est de 5 mg/L. le bilan auto-immun révèle une positivité des AAN

avec des taux d'anti-SSa, anti-SSb et anti-JO1 augmentés. L'EMG et l'IRM musculaire orientent vers une myosite et la biopsie musculaire montre des lésions infiltratives péri-vasculaires pérимыsiales faisant porter le diagnostic de DM. Le TDM thoracique identifie des lésions de PINS et le lavage broncho-alvéolaire retrouve une alvéolite à prédominance de polynucléaires neutrophiles. Compte-tenu de l'ensemble de ce tableau le diagnostic de syndrome des anti-synthétases est porté et une corticothérapie à 1 mg/kg est débutée.

Quinze jours après le début du traitement, la patiente présente une protéinurie à 2g/24h et une hématurie microscopique, sans modification de la fonction rénale. La ponction-biopsie rénale réalisée à ce moment comporte 14 glomérules morphologiquement normaux sans anomalies au niveau tubulaire ou interstitiel. L'IF retrouve des dépôts d'IgA au niveau mésangial ainsi que de C3, C1q, IgM avec une moindre intensité. Il est donc conclu à une néphropathie à dépôts d'IgA de grade 1. Par la suite sous corticoïdes la protéinurie s'est progressivement négativée. La myosite quant-à-elle a été plus difficile à contrôler avec une rechute et une symptomatologie articulaire invalidante persistante imposant l'utilisation de Méthotrexate, d'IVIg, et d'anti-TNF.

Patient 2

Un patient de 34 ans est hospitalisé en décembre 2003 devant une faiblesse musculaire évoluant depuis quelques semaines, associée à des troubles de la déglutition et un amaigrissement. L'examen clinique retrouve un testing moteur à 3/5, sans lésion cutanée et sans arthralgie. Le bilan biologique retrouve une importante rhabdomyolyse avec des CPK à 15000UI/L et un syndrome inflammatoire ; les AAN sont positifs mais aucun sous-type n'est identifié. La créatininémie est de 6mg/L et la protéinurie est positive entre 0,5 et 0,8 g/24h. Le reste des explorations permet de retrouver un syndrome restrictif respiratoire. Le diagnostic de

dermatomyosite est confirmé par la biopsie musculaire et un traitement par corticoïdes est débuté associé à des cures d'Immunoglobulines Intra-veineuses. Un traitement par méthotrexate est ajouté au bout de 2 mois devant l'échec de cette première ligne thérapeutique. Devant la persistance d'une protéinurie à 1,2 g/24h et la présence d'une hématurie microscopique, une ponction-biopsie rénale est réalisée en avril 2004. Celle-ci comporte 15 glomérules de morphologie normale hormis un fibreux. Il est mis en évidence un épaissement fibreux intimal des artérioles de moyen calibre. L'IF retrouve la présence d'IgA et d'IgM au niveau de l'axe mésangial. Le diagnostic retenu est celui d'une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA de grade I associé à des lésions vasculaires.

Par la suite devant la résistance de cette myosite au traitement entrepris, le patient reçoit un traitement par Rituximab et Azathioprine, ce qui a pour effet une régression partielle des symptômes. La protéinurie s'est également amendée, mais le patient conserve une insuffisance rénale chronique avec 11 mg/l de créatininémie.

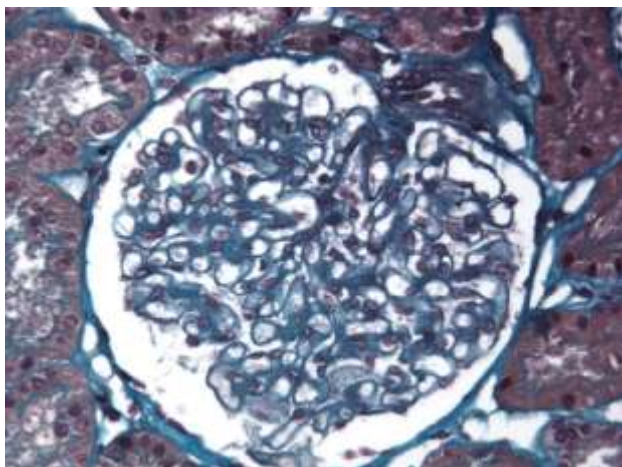


Figure 14 : coloration trichrome x 200. Aspect de glomérule normal.

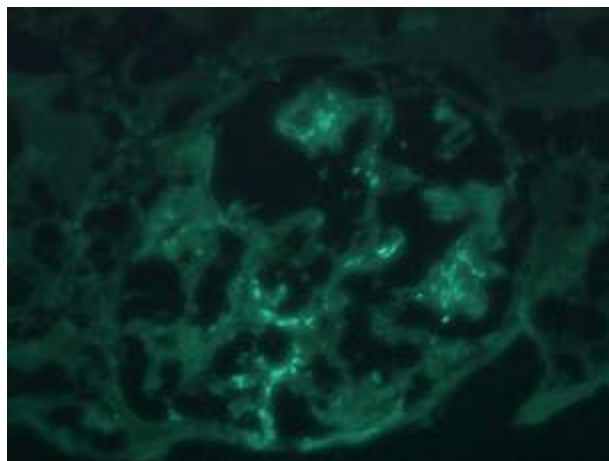


Figure 15 : Immunofluorescence. Dépôts mésangiaux d'IgA.

Patient 3

Un patient de 55 ans aux antécédents d'artérite des membres inférieurs, d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire et de tuberculose pulmonaire, est hospitalisé en juillet 1999 pour l'apparition d'une altération de l'état général avec amaigrissement. L'examen clinique permet de retrouver des myalgies avec un déficit musculaire proximal, des arthralgies diffuses, un syndrome de Raynaud et une sclérodactylie. Les examens réalisés retrouvent un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 119, un taux de CPK qui augmente rapidement de 264 à 1000 U/L. Le bilan auto-immun met en évidence la présence d'AAN à 1/5120^{ème} avec des anticorps anti SCL 70 positifs et des ANCA positifs faibles de type anti-MPO. L'électromyogramme montre une atteinte myogène aux quatre membres. La biopsie musculaire réalisée devant cette suspicion de myosite identifie un infiltrat endomysial mononucléé. Le diagnostic retenu est celui de polymyosite. Le reste des explorations permet de retrouver une atteinte pulmonaire avec un syndrome restrictif et des images de PINS au TDM thoracique. Il n'y a pas d'atteinte cardiaque retrouvée à l'échographie.

Parallèlement le patient présente une hématurie macroscopique puis l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec une créatininémie passant de 9 mg/l à 20 mg/l en 15 jours, et une protéinurie à 1,6g/24h. La biopsie rénale réalisée met en évidence deux types d'anomalies :

- un épaissement diffus de la matrice mésangiale, sans hypercellularité avec des dépôts d'IgA en immunofluorescence permettant de retenir le diagnostic de glomérulonéphrite à dépôt d'IgA.
- Des lésions vasculaires à type d'épaississement des parois des artéioles secondaires à une fibrose collagène oedémateuse, évocatrice d'une atteinte vasculaire semblable à celle rencontrée lors des sclérodermie, des Hypertensions artérielles malignes ou des Micro-angiopathies thrombotiques.

La patiente reçoit un traitement par corticoïde, qui aura un effet bénéfique sur la symptomatologie musculaire, mais aucun effet sur la fonction rénale (l'insuffisance rénale s'étant aggravée et conduisant le patient en hémodialyse chronique).

Patient 4

Un patient âgé de 42 ans et ayant comme antécédent une hyperparathyroïdie, présente en février 2005 un syndrome grippal, des arthralgies, des myalgies et un érythème cutané. La tension artérielle est de 120/80 mmHg et l'examen clinique retrouve un érythème dans les zones photosensibles avec prédominance au niveau du décolleté et des papules de Gottron sur les mains, ainsi que des oedèmes des membres inférieurs. Des troubles de déglutition sont également présents. Le bilan para-clinique identifie un syndrome restrictif respiratoire sans anomalie parenchymateuse au TDM thoracique. Il existe une augmentation du taux de CPK à 4400 UI/L (N<220 UI/L), et la recherche d'AAN et de cryoglobuline est négative. L'électromyogramme retrouve un syndrome myogène au niveau des quadriceps, mais la biopsie musculaire ne permet pas d'identifier d'infiltrat pathologique. Sur l'ensemble des critères cliniques et biologiques le diagnostic de dermatomyosite est retenu.

Le bilan rénal confirme la présence d'un syndrome néphrotique impur avec une protéinurie à 4,25 g/24h de type glomérulaire, une hématurie microscopique, une albuminémie à 25 g/L et une créatininémie normale à 8 mg/L. Une artériographie rénale ne retrouve aucune anomalie vasculaire et une biopsie rénale est réalisée en mars 2005. Elle ne comporte que 4 glomérules, mais de morphologie normale. L'IF montre un dépôt irrégulier d'IgA au niveau mésangial ainsi que de IgM et C3 de moindre intensité, s'accordant avec le diagnostic de Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA. Un traitement par corticoïdes est alors instauré mais l'atteinte musculaire s'aggrave avec un déficit majeur conduisant à un état grabataire et une insuffisance respiratoire aigue restrictive par dysfonction diaphragmatique. Le traitement est modifié avec l'administration de bolus de 1g de Méthylprednisolone associé à du Méthotrexate et des IVIg. L'évolution ultérieure est finalement positive avec une récupération musculaire progressive. La

fonction rénale reste normale avec une créatininémie à 62 $\mu\text{mol/L}$.

Patient 5

Un homme de 43 ans est hospitalisé pour des myalgies accompagnées d'arthralgies et de fièvre et d'œdèmes des membres inférieurs. Dans ses antécédents on retrouve 18 ans auparavant un épisode de faiblesse musculaire associé à des œdèmes des membres inférieurs dans un contexte d'asthénie pour lequel les examens complémentaires permettaient de diagnostiquer une polymyosite. Un traitement par corticoïdes avait eu une bonne efficacité.

L'examen clinique retrouve un déficit musculaire sévère sans trouble de la déglutition et sans éruption cutanée.

Les examens biologiques retrouvent une rhabdomyolyse avec un taux de CPK à 22800 U/L, orientant vers une rechute de la PM. Les AAN sont positifs avec la présence d'anticorps anti-JO1 et anti-SSa. Les explorations pulmonaires retrouvent une PINS fibrosante. Le bilan néphrologique montre une créatinémie à 49 $\mu\text{mol/l}$, une protéinurie glomérulaire à 3g/24h, une hématurie microscopique et une hypo albuminémie à 22g.

Le patient bénéficie d'une ponction biopsie rénale qui retrouve des glomérules présentant un épaissement mésangial sans prolifération. On retrouve des lésions vasculaires avec une endartérite fibreuse et une hyalinose artériolaire. L'IF identifie des dépôts mésangiaux d'IgA, IgM, IgG et C3. Le diagnostic de Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA est posé et le traitement est constitué d'une corticothérapie qui permet de faire régresser le syndrome néphrotique. Par la suite la myosite plus difficile à contrôler nécessite l'ajout de Méthotrexate.

Patient 6

En juillet 2008, un patient de 58 ans consulte pour des myalgies d'apparition progressive. Il présente comme antécédent une hypertension artérielle et un syndrome de Raynaud. L'examen clinique ne met pas en évidence de déficit musculaire mais retrouve une sclérodactylie. Le bilan biologique retrouve un taux de CPK à 740 U/L, les AAN sont positifs mais sans sous type identifié. La créatininémie est de 10mg/L, associé à une protéinurie fluctuante entre 1,5 et 2g/24h. Une biopsie est alors réalisée en janvier 2009 et retrouve un épaissement diffus de la paroi de la membrane basale, avec la présence de spicules sur le versant sous-épithélial, réalisant un aspect en « logettes ». Aucune prolifération cellulaire n'est retrouvée. Une fibrose intimale réduisant la lumière des artères de petits calibres est également présente. En IF les dépôts granuleux extra-membraneux sont principalement constitués d'IgG, mais aussi d'IgM et de C3. Le diagnostic de glomérulonéphrite extra-membraneuse de stade II est retenu.

Un mois plus tard le patient présente une fatigabilité musculaire associée à un amaigrissement. L'examen clinique retrouve un testing musculaire à 3/5. On ne retrouve pas de trouble de déglutition, ni de d'érythème cutané. L'examen pulmonaire ainsi que la radiographie thoracique sont normaux, mais les explorations fonctionnelles respiratoires retrouvent la présence d'un syndrome restrictif. Au niveau biologique on note une rhabdomyolyse avec un taux de CPK à 2000 U/L. Une biopsie musculaire est réalisée et confirme le diagnostic de polymyosite. Un traitement par corticoïdes et Méthotrexate permet la rémission de la myosite, ainsi que la disparition de la protéinurie, mais le patient conserve une insuffisance rénale chronique modérée avec une créatininémie à 123 μ mol/L (clairance MDRD = 50ml/min).

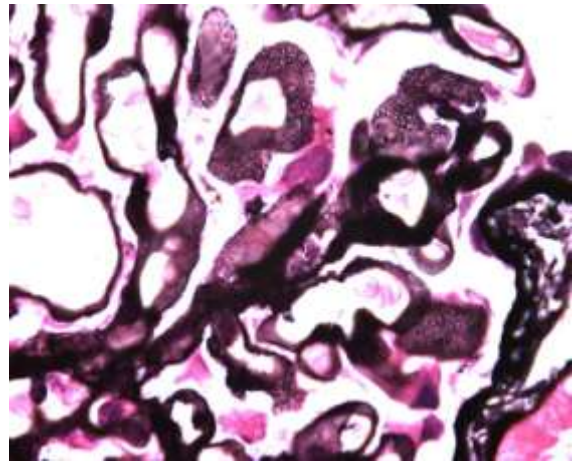
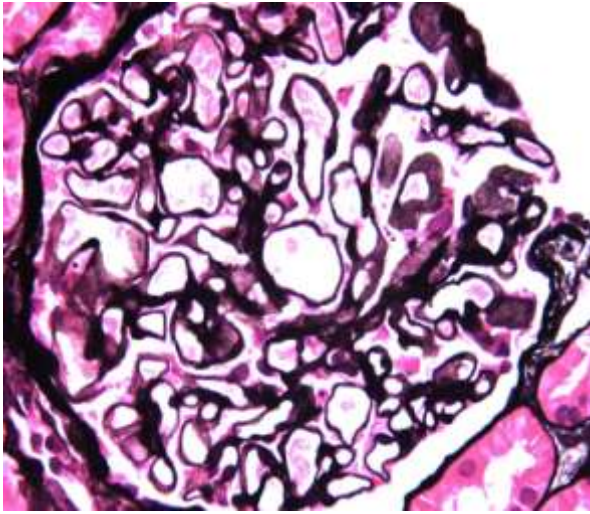


Figure 16 et 17 : coloration de Jones x 500 (à gauche), et x 1000 (à droite). Dédoublément de la membrane basale glomérulaire avec aspect en « logettes ».

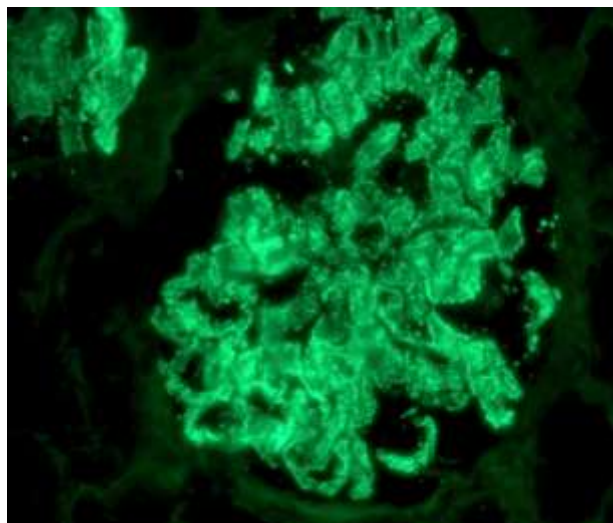


Figure 18 : Immunofluorescence. Dépôts granuleux extra-membraneux d'IgG

Patient 7

Une patiente de 45 ans est hospitalisée en 1995 pour un syndrome oedémateux. Elle présente à l'examen d'importants oedèmes des membres inférieurs et des paupières, sans éruption cutanée,

ni arthralgies, ni hypertension artérielle. Les examens révèlent la présence d'un syndrome néphrotique avec une protéinurie 3,4 g/24h, une hypoalbuminémie à 26 g/dL. La recherche d'auto-anticorps est négative et le dosage du complément est normal. La biopsie rénale retrouve un dédoublement de la membrane basale glomérulaire associée à des dépôts granuleux extra-membraneux d'IgG et de C3 évoquant une Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse. Le bilan étiologique complet de cette GEM n'a permis de retrouver aucune pathologie néoplasique ou connectivite sous-jacente. Elle présente par la suite plusieurs rechutes de sa GEM :

-la première en 1998 avec réapparition du syndrome néphrotique associé à des myalgies et un dosage de CPK à 2 fois la normale, traitée par antagoniste du récepteur de l'angiotensine II puis par Chloraminophène et corticoïdes

- la deuxième en 2002 avec des arthralgies une faiblesse musculaire et un éruption de la face dorsale des mains supplémentaires, traitée à nouveau par corticoïdes.

- la troisième en 2008 au cours de laquelle la protéinurie est majeure à 7,5 g/24h associée à une hématurie microscopique, une leucocyturie et une insuffisance rénale aiguë à 145 $\mu\text{mol/l}$. une nouvelle ponction-biopsie rénale retrouve des lésions de GEM accompagnée d'une prolifération extra-capillaire segmentaire dans 7 glomérules et d'un foyer de nécrose fibrinoïde. Le reste de l'examen optique montre un interstitium discrètement fibrosé et inflammatoire, ainsi que des lésions d'endartérite fibreuse et de dépôts hyalins sous-endothéliaux. En IF les dépôts granuleux extra-membraneux sont constitués d'IgG et, en quantité moindre, de C3. Un nouveau bilan immunologique met en évidence une positivité des AAN ainsi que des anti-JO1, SSa, et anti-RnP. Un traitement par perfusions de Méthylprednisolone et Mycophénolate mofetil est débuté. Quelques jours après, la patiente manifeste une aggravation de ces myalgies et un déficit musculaire sévère s'installe rapidement. Les CPK sont dosés à 1900 UI/L. L'électromyogramme retrouve un syndrome myogène et une neuropathie axonale. Le diagnostic de myosite dans le cadre de syndrome des anti-synthétases est alors évoqué. Par ailleurs devant l'aggravation de la fonction rénale avec une créatininémie à 325 $\mu\text{mol/l}$, le traitement par Mycophénolate mofetil

est relayé par des perfusions de Cyclophosphamide. Grace à ces modifications les signes de la myosite tendent à disparaître de même que les troubles néphrologiques avec une créatininémie à 131 $\mu\text{mol/l}$ et un dosage de protéinurie de 1,9 g/24h. Quelques mois plus tard la patiente décède d'une décompensation cardiaque.

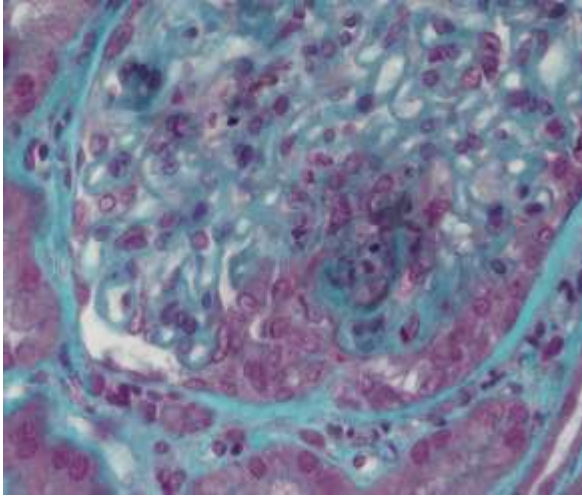


Figure 19 : coloration Trichrome x 400. Parois capillaires épaissies. Prolifération cellulaire épithéliale avec ébauche de croissant épithélial segmentaire

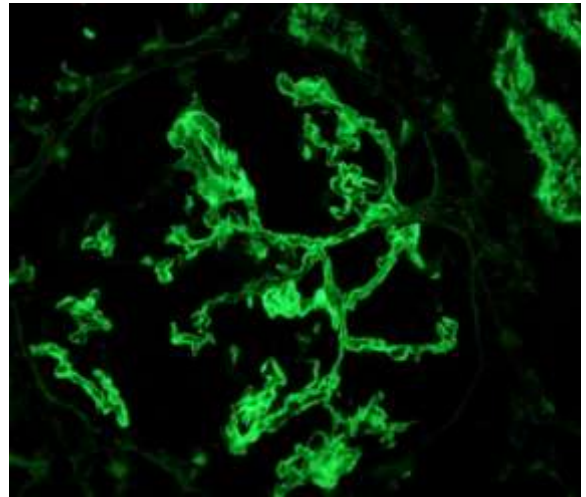


Figure 20 : Immunofluorescence x400. Dépôts granuleux d'IgG

Patient 8

Un homme de 68 ans est hospitalisé pour une altération de l'état général avec des myalgies, une dyspnée d'effort et syndrome de Raynaud évoluant depuis quelques mois. L'examen clinique retrouve une faiblesse musculaire ainsi qu'une sclérodactylie et un érythème du décolleté et des mains. Les explorations respiratoires mettent en évidence un syndrome restrictif et des anomalies de la DLCO. La recherche d'auto-anticorps est négative et les examens biologiques montrent une CRP à 120 mg/L et un taux de CPK de 4800 UI/L. Le diagnostic de dermatomyosite est porté sur la biopsie musculaire et le patient reçoit un traitement par corticoïdes à 1 mg/kg. Deux ans plus tard il présente une rechute traitée par une augmentation des doses de corticoïdes, puis est à nouveau hospitalisé pour une détresse respiratoire. Le tableau

respiratoire est fortement suspect de pneumopathie herpétique et un traitement par Aciclovir est débuté. Ce traitement est arrêté devant une insuffisance rénale aigue à 220 $\mu\text{mol/L}$ avec une protéinurie à 0,4g/24heures. Néanmoins la fonction rénale continue de se détériorer (440 $\mu\text{mol/L}$) en 4 semaines avec la présence d'une protéinurie à 1g/24heures, et d'une hématurie microscopique. La ponction-biopsie rénale réalisée permet de mettre en évidence des glomérules d'aspect ischémique et des lésions artériolaires à type d'épaississement intimal myxoïde et d'images en "bulbe d'oignon" sur la coloration argentique, L'IF ne retrouve aucun dépôt. Malgré un traitement par IEC l'évolution est péjorative avec une insuffisance rénale terminale et la nécessité d'hémodialyse. La myosite a également été difficilement contrôlable avec plusieurs rechutes et un ajout d'Azathioprine et de Mycophénolate mofétil.

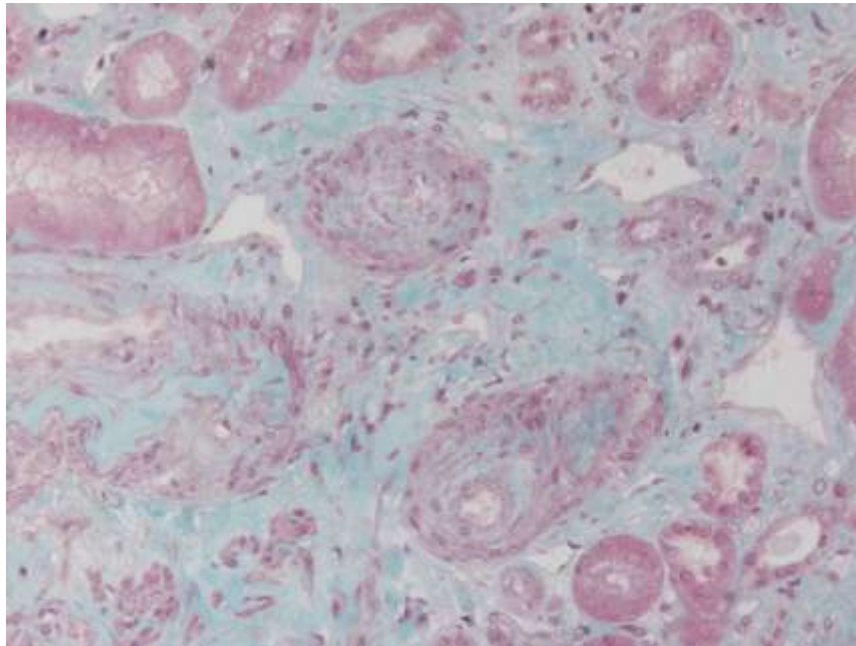


Figure 21 : coloration Trichrome x 200. Polifération myofibroblastique intimale sur deux artères de moyen calibre

Patient 9

Une femme de 65 ans, aux antécédents de syndrome de Raynaud apparu 2 ans auparavant, est hospitalisée pour une faiblesse musculaire proximale d'installation progressive sur quelques mois ainsi que des lésions érythémateuses des mains. Elle décrit une dyspnée d'effort plus récente, une dysphonie et un amaigrissement. L'examen clinique retrouve une hypertension artérielle à 210/110 mmHg, un déficit musculaire modéré et des crépitations pulmonaires. Le bilan paraclinique retrouve une rhabdomyolyse à 1500 UI/L de CPK, la présence de p-ANCA (1/640), une atteinte myogène à l'électromyogramme et d'une inflammation au sein de plusieurs groupes musculaires à l'IRM. Ces résultats amènent à la réalisation d'une biopsie musculaire identifiant une polymyosite avec un infiltrat endomysial des fibres musculaires, sans atrophie périfasciculaire. Le reste du bilan met en évidence une atteinte interstitielle pulmonaire avec des aspects en « verre dépoli » et des épaississements des septa périphériques au TDM, ainsi qu'une protéinurie à 0,67 g/24h et une hématurie microscopique. Un traitement par corticoïdes est alors débuté.

Trois mois plus tard alors que la myosite est en rémission, la patiente présente une insuffisance rénale aiguë avec une poussée d'hypertension artérielle et un syndrome oedémateux. La créatininémie est à 570 $\mu\text{mol/l}$ avec une protéinurie à 2 g/24h, une hématurie et une leucocyturie. Une épuration extra-rénale est débutée et une biopsie rénale est réalisée. Celle-ci montre des membranes basales glomérulaires dédoublées, oedémateuses, avec turgescence des cellules endothéliales, lésions semblables à celles rencontrées dans les microangiopathies thrombotiques. Il existe également un infiltrat mononucléé interstitiel, associé à une tubulite. Les artérioles ont un épaississement intimal oedémateux et inflammatoire avec un aspect en « bulbe d'oignon ». L'IF ne retrouve pas de dépôts significatifs. Le diagnostic retenu est celui de lésions microvasculaires glomérulaires et de lésions artériolaires de type « sclérodermie ».

La patiente est décédée quelques jours après d'un œdème pulmonaire aigu.

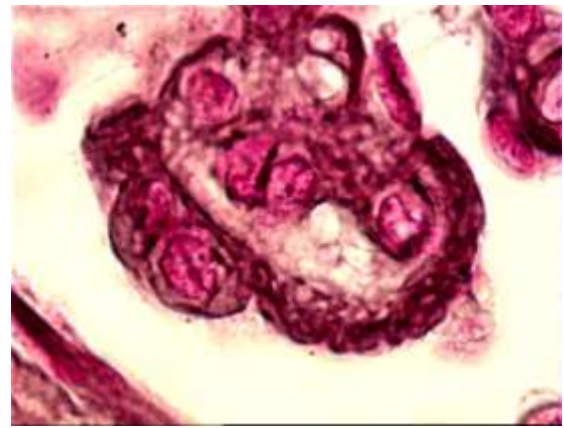
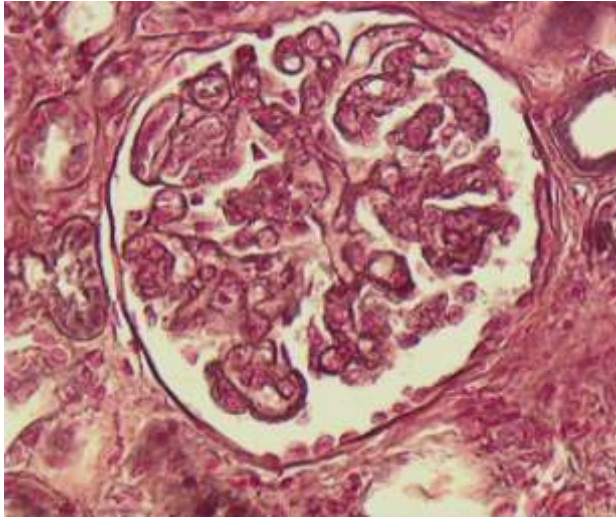


Figure 22 : coloration de Jones. Glomérule avec aspect dédoublé, oedémateux et festonné des membranes basales. Cellules endothéliales turgescents avec rares cellules lymphocytaires endocapillaires. Absence de thrombi intracapillaire.

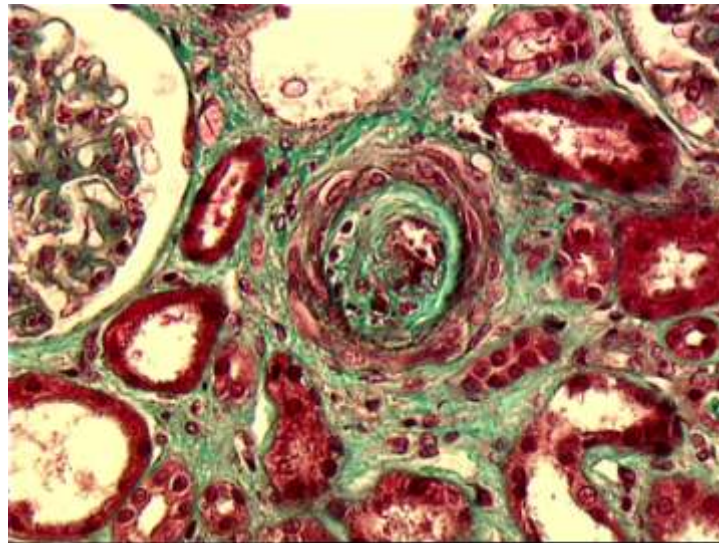


Figure 23 : Epaissement intimal, oedémateux, et inflammatoire lymphocytaire d'une artériole. Myocytes globuleux vacuolisés et hyperplasiques, « aspect en bulbe d'oignon ».

Patient 10

Une patiente de 60 ans est suivie pour une polymyosite prouvée histologiquement associée à une atteinte pulmonaire interstitielle et des arthralgies depuis 2006. Le bilan para-clinique retrouvait un taux de CPK à 570 UI/L, des AAN positifs avec la présence d'anticorps anti-SSa et anti-SSb, une fonction rénale normale (créatinine plasmatique : 88 $\mu\text{mol/L}$) et une protéinurie à 0,4 g/24h. Le traitement entrepris comportait une association de corticoïdes et de 6 cures de Cyclophosphamide, relayé par la suite par de l'Azathioprine.

Elle est à nouveau hospitalisée en 2008 pour une rechute respiratoire avec altération de l'état général. Des myalgies modérées sont décrites mais sans déficit musculaire retrouvé au testing. Cette rechute est traitée par une augmentation de la posologie des corticoïdes, mais la présence d'une insuffisance rénale chronique est constatée sur les prélèvements biologiques associée à une majoration de la protéinurie à 2 g/24h de type glomérulaire. La patiente ne présente pas d'hypertension artérielle ni d'hématurie. Devant la persistance de cette protéinurie une ponction-biopsie rénale est réalisée en août 2008. Elle identifie une glomérulosclérose importante avec un quart des glomérules en « pain à cacheter », les autres étant augmentés de volume avec un mésangium hypertrophié sans prolifération. 2 glomérules présentent des lésions fibreuses segmentaires avec synéchies floculo-capsulaires accompagnées d'une podocytose. On note également d'importantes lésions d'endartérite fibreuse avec des dépôts hyalins sous-endothéliaux au niveau des artères de petit et gros calibre. L'IF est négative. Le diagnostic de Hyalinose Segmentaire et Focale avec glomérulosclérose et lésions vasculaires est porté. Un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est instauré ce qui a pour effet de réduire la protéinurie à 0,5 g/24h et de stabiliser la fonction rénale à 120 $\mu\text{mol/L}$ soit une clairance MDRD à 50 mL/min.

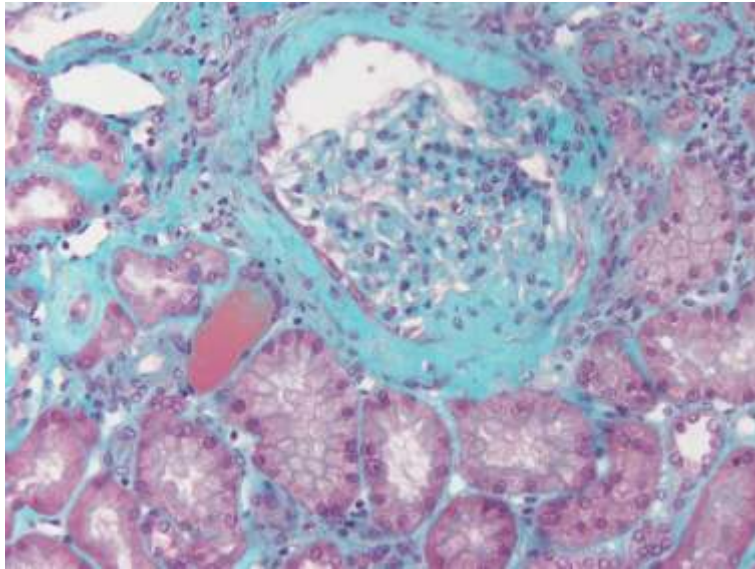


Figure 24 : coloration trichrome x 200. Lésion fibreuse segmentaire avec discrète podocytose pouvant être compatible avec une lésion de hyalinose segmentaire et focale.

Patient 11

Une patiente de 69 ans est suivie en consultation pour une dermatomyosite depuis 14 ans, diagnostiquée initialement sur une atteinte cutanée et musculaire. La patiente est considérée en rémission et n'a plus de traitement immunosuppresseur depuis 4 ans. Ses autres antécédents sont une hypertension contrôlée depuis plusieurs années sous monothérapie, et un diabète cortico-induit équilibré sous faible dose d'antidiabétiques oraux. Elle est hospitalisée en 1999 pour une insuffisance rénale chronique. La tension artérielle est à 160/70 mm Hg et la patiente ne présente pas de myalgies ni de déficit musculaire. Sur le bilan biologique la créatininémie est à 135 $\mu\text{mol/L}$, associée à une protéinurie glomérulaire à 2g/24h. Celle-ci s'aggraverait rapidement à 7g/24h concomitamment d'une poussée d'hypertension artérielle. La ponction-biopsie rénale retrouve une importante glomérulosclérose (60% des glomérules en « pains à cacheter »). Les autres floculus présentent un axe mésangial augmenté de taille avec une lésion fibreuse segmentaire avec podocytose sans synéchie floculo-capsulaire, ainsi qu'une fibrose interstitielle

modérée et une atrophie tubulaire. Les artérioles sont le siège d'endartérite fibreuse avec des dépôts hyalins sous-endothéliaux. L'IF retrouve des dépôts linéaires d'IgG au niveau des membranes glomérulaires et tubulaires et de C3 au niveau artériolaire. Le diagnostic retenu est celui de néphroangiosclérose associée à une hyalinose segmentaire et focale. La patiente est traitée par antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ce qui a permis de diminuer la protéinurie en dessous d'un gramme par vingt-quatre heures.

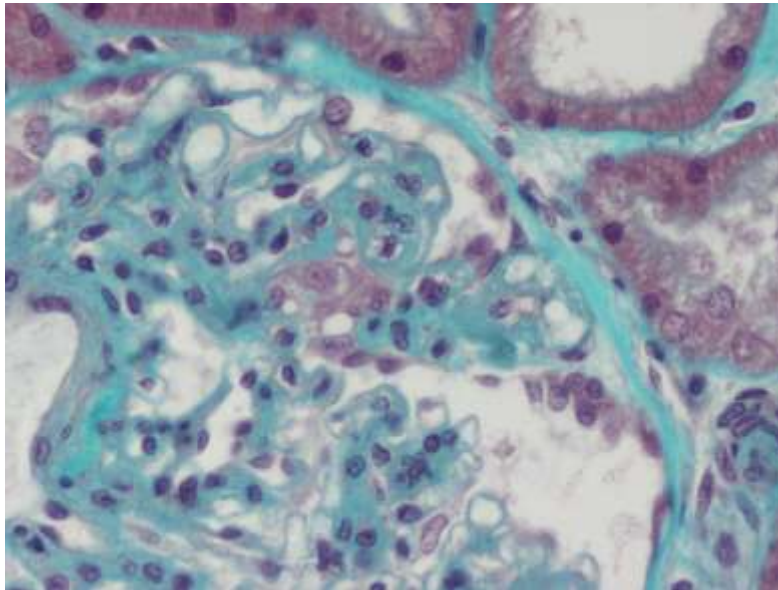


Figure 25 : coloration trichrome x 400. Lésion fibreuse segmentaire avec discrète podocytose pouvant être compatible avec une lésion de hyalinose segmentaire et focale.

Patient 12

Un patient de 70 ans aux antécédents de diabète équilibré depuis 5 ans et de tuberculose pulmonaire en 1945, est hospitalisé en septembre 2000 pour des douleurs des membres inférieurs dans un contexte de fièvre. L'examen confirme la présence de myalgies associées à une

fatigabilité musculaire sans atteinte cutanée ni symptômes respiratoires, une rhabdomyolyse avec des CPK à 2 fois la normale, et un syndrome inflammatoire avec une CRP à 474 mg/L. le bilan auto-immun est normal : absence d'auto-anticorps et dosage du complément normal. Le diagnostic de polymyosite est retenu et une corticothérapie est débutée à une posologie de 1 mg/kg. Alors que cette myosite était en rémission, le patient est à nouveau hospitalisé en janvier 2001 pour une insuffisance rénale aiguë. La créatininémie est de 737 $\mu\text{mol/l}$ avec une protéinurie faible à 0,2 g/24h sans hématurie. Le reste du bilan retrouve une cytolysé hépatique à 6 fois la normale (ALAT 240 UI/L) et une cholestase avec une bilirubinémie à 44 $\mu\text{mol/l}$, des phosphatases alcalines à 597 UI/L et des GGT à 1095 UI/L. le bilan auto-immun, infectieux, toxique de cette atteinte hépato-rénale ne permet pas de retrouver une étiologie spécifique. Une angio-IRM des artères rénales ne retrouve pas de sténose ou de déficit de vascularisation rénale. Des séances d'épuration extra-rénale sont réalisées durant 3 semaines puis la fonction rénale s'améliore progressivement et se stabilise vers 330 $\mu\text{mol/l}$. L'évolution hépatique est similaire. Néanmoins devant la persistance de cette insuffisance rénale une biopsie rénale est réalisée en mars. La microscopie optique retrouve 2 glomérules en « pains à cacheter » et 4 de nature ischémique. Un infiltrat lymphocytaire focal est décrit dans l'interstitium ainsi qu'une importante fibrose pariétale sous-intimale des artères de moyen et petit calibres. L'IF ne montre pas de dépôts significatifs. Le diagnostic retenu est celui de lésions vasculaires de type néphroangiosclérose associées à une fibrose glomérulaire. Le traitement n'est pas modifié et la corticothérapie est poursuivie avec une décroissance progressive sur 1 an. La myosite est en rémission et n'a pas rechuté, mais l'évolution rénale est défavorable aboutissant à une hémodialyse chronique en 2008.

Patient 13

Une femme de 39 ans est hospitalisée en janvier 1979 pour une faiblesse musculaire apparue progressivement dans un contexte d'asthénie. L'examen retrouve un déficit important prédominant sur les cuisses, des oedèmes des membres inférieurs, des lésions cutanées érythémateuses du décolleté, sans trouble de déglutition. Le bilan biologique montre une élévation du taux de CPK à 4400 UI/L (pour une normale inférieure à 70 UI/L). La recherche d'auto-anticorps est négative, le dosage du complément est normal. La capillaroscopie retrouve la présence de mégacapillaires, et les explorations pulmonaires mettent en évidence une pneumopathie interstitielle au TDM et des troubles de la DLCO aux EFR. Devant le tableau clinique évoquant une dermatomyosite, confirmée par la présence d'un infiltrat inflammatoire sur la biopsie musculaire, la patiente reçoit une corticothérapie à une posologie de 1 mg/kg.

Deux mois plus tard, elle présente une majoration du syndrome oedémateux avec une protéinurie non sélective à 1,5 g/24h associée à une hypoalbuminémie à 26 g/L. la fonction rénale est normale. La ponction-biopsie rénale ne permet pas d'identifier d'anomalies morphologiques glomérulaires, mais montre des images d'épaississement artériolaires avec réduction de leur lumière. Le diagnostic de Lésions Glomérulaires Minimales est posé et la corticothérapie est poursuivie.

En 1983, alors que la patiente présente une rechute de sa DM (lésions cutanées et myalgies avec fatigabilité), une insuffisance rénale aiguë apparaît avec une créatininémie à 575 $\mu\text{mol/l}$, une réapparition de la protéinurie à 1,4 g/24h et une poussée d'hypertension artérielle. Une artériographie rénale retrouve un parenchyme pâle bilatéral, avec des images en « arbre mort » caractéristiques de thromboses artériolaires, et des sténoses au niveau des branches de division. Des séances d'hémodialyse sont débutées, et le traitement par corticoïdes est à nouveau institué en plus d'un traitement par IEC. La fonction rénale s'améliore progressivement mais il persiste

une insuffisance rénale chronique avec une clairance à 26 ml/min.

Patient 14

Une patiente de 63 ans, aux antécédents de diabète de type 2, d'hypertension artérielle et de cardiopathie ischémique traitée, consulte pour insuffisance rénale chronique avec protéinurie en juin 2008. L'examen clinique ne met en évidence que des myalgies et des crampes nocturnes, sans oedèmes des membres inférieurs. La créatininémie est de 110 $\mu\text{mol/L}$ soit une clairance MDRD de 38 mL/min, et la protéinurie de 0,64 g/24h sans hématurie. Les CPK sont augmentées à 393 UI/L. Le bilan immunologique réalisé retrouve des ANCA positifs à 1/16000^{ème}, sans autre anomalie au niveau des AAN, du complément ou de l'électrophorèse des protéines. Une ponction-biopsie rénale est réalisée en juillet 2008 devant cette IRC avec ANCA positif. Elle met en évidence 12 glomérules sans anomalies morphologiques hormis 2 floculus scléreux. L'interstitium est le siège d'un infiltrat diffus et modéré de cellules inflammatoires mononuclées à prédominance péri-vasculaire, associé à des plages de fibrose. L'immunofluorescence (IF) ne montre pas de dépôt significatif. Le diagnostic de néphropathie tubulo-interstitielle chronique (NTIC) est donc retenu, à noter qu'aucun argument en faveur d'une néphropathie diabétique (absence de hyalinose artérielle ou de glomérulosclérose). La prise en charge thérapeutique consiste en l'augmentation des IEC et l'arrêt des traitements potentiellement pourvoyeurs de NTI (Allopurinol). Durant les mois suivants la fonction rénale est stable et la protéinurie se négative.

En juin 2010 la patiente présente une aggravation de ces myalgies avec installation progressive d'une fatigabilité musculaire associée à une asthénie. La fonction rénale s'aggrave avec une protéinurie positive à 1g7/24 h. Le dosage des CPK est augmenté à 766 UI/L. Elle est alors orientée dans le service de neurologie où les divers examens réalisés amènent à la réalisation d'une biopsie musculaire qui retrouve un infiltrat endomysial lymphocytaire et une

expression au sein des fibres musculaires des molécules HLA de classe I, confirmant donc le diagnostic de polymyosite. Un traitement par corticoïdes est débuté et la symptomatologie musculaire ainsi que les CPK s'amendent. La protéinurie diminue également à 0,7g/24h avec une créatininémie à 169 $\mu\text{mol/L}$.

B) Résultats et analyse des histologies

Nous présentons une série de 14 patients (7 femmes et 7 hommes) atteints de myosites inflammatoires et de néphropathie ayant conduit à la réalisation d'une ponction-biopsie rénale (PBR). Le tableau 12 résume les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients. Les myosites retrouvées sont 5 DM, 6 PM et 3 SAS. L'atteinte rénale s'est manifestée dès le diagnostic de la myosite pour 5 patients (35%). Chez 2 autres patients le tableau rénal est apparu dans les 6 premiers mois suivants le diagnostic de myosite. Trois patients ont présenté leur néphropathie au décours d'une rechute de myosite. La présence d'une atteinte pulmonaire chez ces malades était fréquente (9/14), à contrario aucune atteinte myocardique n'a été retrouvée. Le bilan auto-immun a mis en évidence une positivité des AAN pour 9 patients sur 13 mais aucun sous-type spécifique n'a été identifié de manière récurrente hormis les anti-SSa positifs chez 4 patients. On a noté également la présence de p-ANCA chez 3 malades dont l'identification par ELISA, réalisée chez 2 patients, retrouvait des anti-MPO.

patient	Age (ans)	sexe	myosite	début des symptômes rénaux/ myosite	Purie (g/24h)	Hurie	HTA	IRA	Créatininémie (! mol/L)	auto-anticorps	diagnostic	traitement	évolution
1	38	F	SAS	initial	2	+	-	-	45	SSa, SSb, JO1	Gn-IgA	CTC,MTX IVIg, anti TNF	Rémission
2	34	H	DM	Initial	1,2	+	-	-	54	+	Gn-IgA	AZA, RITUX	IRC
3	55	H	PM	initial	1,6	+	NR	+	200	Sc170, p-ANCA	Gn-IgA	CTC	IRC
4	42	H	DM	initial	4,2	+	-	-	72	-	Gn-IgA	CTC, MTX, IVIg	Rémission
5	43	M	SAS	18 ans	3 (SN)	+	-	-	49	JO1, SSa	Gn-IgA	CTC, MTX	Rémission
6	58	H	PM	Non découverte	1,5	+	NR	-	90	+	GEM	CTC, MTX	IRC
7	45	F	SAS	Non découverte	7 (SN)	NR	NR	-	64	JO1,SSa, RnP	GEM + GEC	CHLORAMIN, CTC, MMF, CICLO	Rémission partielle
8	68	H	DM	2 ans	1	+	+	+	420	NR	Lésions vasculaires (SS)	CTC, AZA, MMF	IRC
9	67	F	PM	3 mois	2	+	+	+	570	p-ANCA	Lésions vasculaires mixte (SS,MAT)	CTC	IRC
10	60	F	PM	2 ans	2	-	-	-	111	SSa, SSb	HSF	CYCLO, AZA, CTC	Rémission partielle
11	70	F	DM	14 ans	7	NR	+	-	135	+	HSF + NAS	CTC, ARA2	Rémission partielle
12	70	M	PM	4 mois	0,2	NR	-	+	737	-	NAS	CTC	IRC
13	39	F	DM	Initial	1.4	-	-	-	NR	-	LGM	CTC + AZA	IRC
14	63	F	PM	Non découverte	0,7	-	+	-	110	p-ANCA +	NTIC	CTC	IRC

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques cliniques et biologiques des 14 patients ayant une néphropathie biospiée

Légendes : H : hommes , F : femmes, SN : syndrome néphrotique, Gn-IgA : glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, GEC : glomérulonéphrite extra-capillaire, SS : Sclérodémie systémique, MAT : microangiopathie thrombotique, HSF : hyalinose segmentaire et focale, LGM : lésions glomérulaires minimes, NTIC : néphropathie tubulo-interstitielle chronique. CTC : corticothérapie, CYC : cyclophosphamide, IVIg : immunoglobuline intra-veineuse, MTX : méthotrexate, EP : échanges plasmatiques, ciclo : ciclosporine, AZA : azathioprine, MBG : membrane basale glomérulaire

Concernant les signes néphrologiques, la PBR a été réalisée pour une protéinurie importante (1,2 – 7 g/24h) dans 10 cas sur 14 dont 2 associés à une IRC, et pour une IRA à 4 reprises. En plus de la protéinurie, la présence d'une hématurie était fréquente (8 cas sur 11) contrairement à l'hypertension artérielle qui n'a été relevée que chez 4 patients.

Les histologies rénales mettaient donc en évidence 7 glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns comprenant 5 glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA (Gn-IgA), et 2 glomérulonéphrites extra-membraneuses. Une biopsie présentant une Gn-IgA révélait également la présence de lésions vasculaires de type « sclérodémie ». Les autres PBR retenaient comme diagnostics : 2 atteintes vasculaires de type « sclérodémie » et « microangiopathie thrombotique », une HSF, une LGM, deux atteintes vasculaires aspécifiques de type néphroangiosclérose, et une néphropathie tubulo-interstitielle chronique.

Les glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns sont retrouvées chez 3 SAS, 2 DM et seulement 2 PM. Comme le résume le tableau 13 les lésions glomérulaires fibreuses de type « glomérules en pains à cacheter » étaient peu présentes (1 biopsie sur 7) dans le groupe des glomérulonéphrites avec dépôts de complexes immuns, tout comme l'atrophie tubulaire (2 biopsies), comparativement aux autres néphropathies sans dépôts (respectivement 4 et 7 biopsies sur 7). Une GEM présentait également une prolifération extra-capillaire importante avec la présence de croissants cellulaires d'âge différents au niveau de 11 glomérules sur 20, ce qui est une caractéristique histologique rare. Parmi ces 7 glomérulonéphrites, 4 Gn-IgA et 2 GEM étaient diagnostiquées dès le début de la myosite. Cinq biopsies sur 7 ont été réalisées pour l'apparition d'une protéinurie importante (1,2 – 7g/24h) et d'une hématurie sans insuffisance rénale. Le seul patient biopsié devant une insuffisance rénale aiguë avait des lésions de Gn-IgA mais également des lésions vasculaires importantes.

Trois patients (dont un avait des lésions de Gn-IgA) présentaient des lésions vasculaires atypiques de type « sclérodémie » ou rencontrées dans le cadre de microangiopathies thrombotiques. Deux de ces patients avaient une hypertension artérielle (l'un contrôlé sous traitement pour une HTA diagnostiquée à la découverte de la myosite 2 ans auparavant, et l'autre a présenté une poussée hypertensive associée à l'IRA) Un aspect d'épaississement myxoïde et oedémateux de la paroi intima des artères avec un aspect en « bulbe d'oignon » était décrit pour 2 patients, ces lésions étant plus fréquemment rencontrées dans la sclérodémie systémique ou l'hypertension artérielle maligne. Ce même aspect était retrouvé au niveau des artéioles chez le troisième patient. De plus un de ces patients présentait au niveau glomérulaire des membranes basales dédoublées et oedémateuses avec des cellules endothéliales turgescentes, pouvant évoquer des stigmates d'une MAT. Cette patiente présentait alors une atteinte vasculaire « double », de la microcirculation glomérulaire et des artères de moyen calibre. Ces 3 patients ont été biopsiés pour une insuffisance rénale aiguë dont le pronostic était très sombre et conduisant l'IRT dans les 3 cas. Deux patients présentaient des ANCA anti-MPO.

Concernant les autres diagnostics retrouvés ceux-ci sont plus « hétérogènes » avec une atteinte vasculaire aspécifique de type « néphroangiosclérose » (alors que le patient ne présentait pas d'hypertension artérielle), deux HSF, une LGM et une NTIC. Parmi les 2 néphroangioscléroses, une présentait de façon surprenante des dépôts d'IgG au niveau de la membrane basale glomérulaire et tubulaire dont l'interprétation est difficile.

La présence glomérulosclérose était décrite dans 5 cas sur 14. Ces lésions sont aspécifiques mais sont également présentes même si l'indication de la PBR était une IRA. Un patient dans le groupe « glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns » présentait une glomérulosclérose, contre 4 patients sur 7 dans le groupe « néphropathies sans dépôts ».

patients	Diagnostic	glomérules			tubules	intertitium			Lésions vasculaires			IF
		Pains à cacheter	Hypertrophie mésangiale	autres	Atrophie	Fibrose	infiltrat	Endartérite fibreuse intimale	Dépôts hyalins sous-endothéliaux	Autres		
1	GN-IgA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	GN-IgA	NS	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
3	GN-IgA	NS	+	-	NR	+	-	+	-	-	Epaissement intimal et oedémateux	-
4	Gn-IgA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Gn-IgA	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-
6	GEM stade 2	14%	-	Spicules, aspect en logette de la MBG	-	-	-	+	-	-	-	IgG, IgM, C3 en grains extramembraneux
7	GEM + GEC	NS	+	Prolifération extra-capillaire (11/20) .	+	+	+	+	+	-	-	IgG, C3 en grains extra-membraneux
8	Lésions vasculaires (SS)	NS	-	Glomérules ischémiques (5/8)	+	+	(diffuse)	-	-	-	Epaissement intimal, « aspect en bulbe d'oignon »	-
9	Lésions vasculaires mixte (SS, MAT)	-	-	MBG dédoublées, oedémateuse et festonnée. Infiltrat endocapillaire de lymphocytes (stigmata de MAT ?)	+	-	+	+	-	-	Epaissement pariétal oedémateux, aspect en « bulbe d'oignon », infiltrat lymphocytaire mineur.	IgG, IgM, C3 dépôts artériolaires et MBG
10	HSF	29%	-	2 lésions segmentaires avec synéchies floculo-capsulaires et podocytose	+	-	-	+	+	-	-	-
11	HSF + NAS	62%	+	Lésion fibreuse segmentaire avec podocytose sans synéchies	+	+	-	+	+	-	-	IgG linéaire sur MBG
12	NAS	12%	-	Lésions glomérulaires ischémiques (4/15)	+	+	+	+	-	-	-	-
13	LGM	NS	-	-	+/-	+/-	-	+	-	-	-	-
14	NTIC	16%	-	-	+	+	(diffus)	-	-	-	-	-

Tableau 13 : Résumé des lésions histologiques des 14 biopsies rénales réalisées.

Légendes : IF : Immunofluorescence, MBG : membrane basale glomérulaire

Données de la littérature.

Une recherche a été réalisée dans la base de données PUBMED, à l'aide des mots-clés : « myositis, dermatomyositis, polymyositis, nephritis, renal involvement ». Nous avons pu retrouver 17 cas de néphropathies documentées par biopsie rénale chez des patients atteints de myosite. La myosite la plus représentée était la DM (9 cas) contre 5 cas de PM et 3 cas de SAS.

Les diagnostics histologiques identifiés faisaient état de 11 glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns, à savoir 7 Gn-IgA, 2 glomérulonéphrites à prolifération mésangiale avec des dépôts d'IgM, une GEM, une GNMP (tableau 14). Ces glomérulonéphrites survenaient dans 8 cas sur 11 dès la phase initiale de la myosite et la biopsie a été réalisée devant une protéinurie sans insuffisance rénale dans 10 cas sur 11. Ces glomérulonéphrites concernaient 6 patients atteints de DM, 3 SAS et 2 PM.

Les autres diagnostics étaient 2 glomérulonéphrites extra-capillaires pauci-immunes, une glomérulonéphrite extra-capillaire avec anticorps anti-MBG, une HSF, une NTIA et une LGM. Ces 6 patients ont subi une ponction-biopsie rénale au cours d'une IRA.

L'évolution des ces néphropathies décrites dans la littérature est relativement favorable sous traitement avec une IRC séquellaire dans un seul cas. Au contraire, les patients ayant subi une biopsie rénale dans notre cohorte présentent une évolution moins favorable : la présence d'une IRC au décours concernait 11 patients sur 14 avec 4 patients du groupe « néphropathies sans dépôts » et 7 « glomérulonéphrites avec dépôts de complexes immuns ». De plus parmi les patients du groupe « glomérulonéphrite à dépôts » seuls les deux patients ayant eu une IRA ont

une IRC marquée (IR Terminale pour l'un et 325 $\mu\text{mol/l}$ pour le deuxième). Les autres patients de ce groupe ayant eu une GN-IgA avec une protéinurie uniquement ont une IRC modérée avec créatininémie moyenne de 90 $\mu\text{mol/l}$. Les patients du groupe « néphropathies sans dépôts » et ayant eu des lésions vasculaires de type « sclérodémie » ou « MAT » avaient tous présenté une IRA et ont tous une IR Terminale au décours. Nous pouvons constater que ces lésions vasculaires sont certes responsables d'une majorité des IRA constatées sur notre série de 14 patients, mais qu'elles sont également associées à un pronostic très péjoratif.

Références	age	sexe	myosite	début des symptômes rénaux/myosite	auto-anticorps	Purie (g/24h)	Hurie	HTA	IRA	Créatininémie (! mol/L)	diagnostic	traitement	évolution
Yen et al (30)	26	F	DM	1,5 ans après DM	NR	5,1	+	NR	-	<90	GN-IgA	CTC + AZA	Rémission
Freire et al (31)	37	H	PM	initial	+	3,7 (SN)	+	NR	NR	NR	GN-IgA	CTC + CYC	Rémission partielle
Takizawa et al (32)	58	H	SAS	initial	JO1	2,9	+	-	-	73	GN-IgA	CTC + IVIg + ciclo	rémission
Civilibal et al (33)	14	F	DM	initial	-	0,7	+	-	-	53	GN-IgA	CTC + MTX	rémission
Chiu et al (34)	65	F	SAS	initial	JO1	3,1	+	-	+	221	GN-IgA	Sd paranéo / chir	rémission
Vilppula et al (35)	32	H	DM	1 an après DM	+	1,9	+	+	-	NR	GN-IgA	CTC	Rémission musculaire
Kaneoka et al (36)	49	H	DM	initial	-	3,1	+	NR	-	53	Gn-IgA	CTC	décès
Valenzuela et al (37)	28	H	PM°	initial	JO1	5,8	+	-	-	<90	GN prolif mésang	CTC	Rémission
Frost et al (38)	56	H	SAS	initial	JO1	1,6	+	-	-	<90	GN prolif mésang	CTC + CYC	Rémission
Akashi et al (39)	43	F	DM	9 ans après DM	SSa, SSb	9	-	NR	-	71	GEM	CTC + ciclo	Rémission partielle
Xie et al (40)	44	F	DM	Initial	-	3,8	+	-	-	<90	GNMP	CTC + CYC	Rémission partielle
Das et al (41)	39	H	PM	7 mois après PM	NR	NR	NR	NR	+	566	NTIA	CTC	Rémission partielle
Nickavar et al (42)	7	H	DM	1 mois avant DM	-	>3 (SN)	+	-	+	708	HSF + NTA	CTC + IVIg + CYC + EP	NR
Moutsopoulos et al (43)	55	H	PM	initial	NR	24	NR	NR	+	885	LGM	CTC	Rémission partielle
Tsunemi et al (44)	56	H	PM	6 ans	-	1,5	+	+	+	159	GEC	CTC + EP	rémission
Pereira Machada et al (45)	51	H	DM	10 ans après DM	p-ANCA	2,3	+	-	+	186	GEC + antiMBG	CTC + CYC	Rémission partielle
Kamata et al (46)	21	F	DM	initial	-	NR**	+	-	+	549	GEC	CTC	IRC

Tableau 14 : résumé des néphropathies précédemment rapportées dans la littérature.

Légendes : Purie : protéinurie, Hurie : hématurie, Lurie : leucocyturie, HTA : hypertension artérielle, IRA : Insuffisance rénale aiguë, IF : immunofluorescence, SN : syndrome néphrotique, MBG : membrane basale glomérulaire, NTIA : néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, NR** : BU positive sans protéinurie réalisée.

V-DISCUSSION

Le rein, organe fréquemment atteint au cours des myosites.

Nous démontrons par cette étude que le rein est le deuxième organe le plus fréquemment atteint au cours des myosites inflammatoires (23,2 % des cas), après le poumon. Le taux d'IRA survenues au cours de la DM, PM et SAS est de 12 % et celui de l'IRC est de 20%.

Dans la littérature, les données relatives à l'atteinte rénale au cours des myosites se résument à 17 observations et une seule étude rétrospective publiée par Yen et al (47). Cette étude était basée sur l'analyse de la survenue d'IRA par nécrose tubulaire aigüe et/ou de protéinurie chez 65 patients atteints de myosite. Vingt et un pour cent des patients (soit 14 sur 65) avaient présenté une atteinte rénale avec 9 IRA par nécrose tubulaire aigüe, 1 IRC et 4 cas de protéinurie avec hématurie. Une patiente avait subi une biopsie rénale pour une protéinurie ; le diagnostic histologique était une néphropathie à IgA. Il faut noter que parmi les 14 patients avec atteinte rénale, quatre avaient un diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé associé à la myosite. Un de ces patients a présenté une IRA et la ponction-biopsie rénale avait permis d'identifier une glomérulonéphrite extra-membraneuse. La présence de patients lupiques dans cette cohorte fausse l'interprétation de ces résultats.

A la différence de cette étude, notre cohorte comporte 151 patients, effectif important pour des pathologies rares comme la dermatomyosite ou la polymyosite. Sur l'ensemble des patients sélectionnés, nous avons exclu les patients présentant des connectivites tels un lupus confirmé par les critères de l'ARC, une sarcoïdose, ou une sclérodémie systémique afin d'éviter tout facteur confondant, ces pathologies étant déjà connues pour entraîner des atteintes rénales.

Facteurs favorisants et mécanisme des insuffisances rénales aiguës.

L'insuffisance rénale aiguë survient dans 12% des cas et s'observe préférentiellement chez les patients présentant un terrain prédisposant aux nécroses tubulaires aiguës : âge avancé, facteurs de risques vasculaires, diabète et cardiopathie. Pour autant cette incidence est plus élevée que l'incidence de l'IRA dans la population générale qui est de 210 cas par million d'habitants et par an (48). La myosite en elle-même pourrait augmenter le risque de développement d'une NTA.

En effet, la principale cause d'IRA est iatrogénique avec notamment l'implication des immunoglobulines intraveineuses. Le mécanisme de néphrotoxicité de ce traitement est une « néphrose osmotique » qui affecte les cellules tubulaires proximales. Les lésions observées sont une vacuolisation des cellules tubulaires et une obstruction des tubules, consécutifs à l'accumulation intracytoplasmique du sucrose, excipient des immunoglobulines intraveineuses (49). Les cellules tubulaires n'ayant pas d'enzymes de clivage du sucrose, celui-ci s'accumule et induit un effet osmotique au sein du cytoplasme, expliquant la nécrose tubulaire. Les facteurs de risque de voir survenir une IRA au cours de ce traitement, dont certains sont retrouvés chez les patients atteints d'IRA dans notre cohorte, sont : un âge > 65 ans, le diabète, une insuffisance rénale préexistante, un sepsis, une hypovolémie, l'utilisation d'autres traitements néphrotoxiques, et l'utilisation d'immunoglobulines contenant du saccharose ou sucrose (50).

La deuxième étiologie d'IRA de notre étude est une atteinte tubulaire aiguë en relation avec une myoglobulinurie importante lors des rhabdomyolyses. La myoglobine est une protéine intramusculaire chargée de véhiculer l'oxygène au sein de la cellule et composée d'un groupement hémique et d'une molécule de Fer. En cas de rhabdomyolyse la myoglobine est libérée dans la circulation systémique puis est filtrée au niveau du glomérule rénal. Les

mécanismes responsables de la toxicité rénale de la myoglobine sont multiples et relativement similaires à ceux des produits de contraste iodés

- une vasoconstriction secondaire à hypovolémie relative liée à une séquestration de liquide au sein du muscle lésé, une activation en cascade d'endotoxine et de médiateurs inflammatoires (thromboxane A₂) vasoconstricteurs lors de la lyse cellulaire, et une inhibition par l'hème du NO qui perd son activité vasodilatatrice au niveau notamment de la médulla (51).
- Une obstruction tubulaire par des cylindres granuleux de myoglobine. Ceux-ci se forment dans les tubes contournés distaux en raison de la réabsorption progressive de l'eau le long des tubes, la myoglobine devenant plus concentrée dans cette partie du néphron. Le rôle de la protéine de Tamm-Horsfall et de l'acidification des urines dans le tube contourné distal sont possibles, à l'instar des mécanismes de précipitation des chaînes légères monoclonaux d'immunoglobulines au cours du myélome.
- Un effet cytotoxique direct de la myoglobine en rapport avec les molécules de fer induisant dans ces conditions un stress oxydatif et une production de radicaux libres dans la cellule tubulaire rénale (52).

Même si la myoglobine induit une toxicité directe sur les cellules tubulaires, cela ne suffit pas pour induire une IRA ; la présence de facteurs surajoutés est nécessaire comme une déshydratation, une vasoconstriction ou une acidose sanguine ou urinaire (53).

Il est donc possible que dans notre cohorte, l'association de médicaments néphrotoxiques et de rhabdomyolyse expliquent la survenue de NTA.

Dans l'étude publiée par yen et al. la cause d'IRA survenue chez 9 patients sur 65 était systématiquement attribuée à la rhabdomyolyse ce qui est plus important que dans notre cohorte (n=2). Dans cette étude les traitements délivrés avant l'IRA n'étaient néanmoins pas spécifiés et l'étiologie iatrogénique des IRA ne peut donc être étudiée (47).

L'impact de l'insuffisance rénale aiguë au cours des myosites sur la morbi-mortalité n'est pas connu, étant donné l'absence d'études sur ce sujet. Dans notre cohorte les IRA sont de mauvais pronostic à en juger par le taux d'IRC secondaire de 64,7% (11 patients sur 17). C'est pourquoi il paraît important de dépister les patients à risque afin de prévenir cette complication. Ainsi pour ces patients des mesures de prévention pourraient être mis en place afin d'éviter la survenue d'IRA. Les mesures reconnues pour prévenir des IRA secondaires aux rhabdomyolyses sont l'hydratation importante par sérum salé, l'alcalinisation par apports de bicarbonates par voie intraveineuse et la surveillance rapprochée de la créatininémie et du pH urinaire. L'impact bénéfique clinique de l'apport de bicarbonates n'est pas confirmé par toutes les études prospectives, néanmoins cette thérapeutique présente 3 avantages : permettre l'alcalinisation des urines et éviter la précipitation des complexes myoglobine-protéine Tamm-Horsfall, inhiber le cycle d'oxydo-réduction de la myoglobine toxique pour les cellules tubulaires, et limiter l'effet vasoconstricteur de l'hème qui est prédominant en milieu acide (52). De la même façon, afin de limiter la néphrotoxicité des immunoglobulines intraveineuses, les mesures reconnues sont l'hydratation par des perfusions de sérum salé, la perfusion des immunoglobulines à vitesse réduite, et l'utilisation d'immunoglobulines sans saccharose(54). Dans tous les cas ces mesures s'ajoutent à la surveillance étroite de la créatininémie pendant les phases de rhabdomyolyse ou de perfusions d'immunoglobulines, et d'éviter l'administration d'autre médicament néphrotoxique.

Les insuffisances rénales chroniques.

L'incidence des insuffisances rénales chroniques au cours de notre analyse est de 20% et le principal facteur associé est la survenue d'une IRA au préalable. Nous constatons également que les IRC surviennent chez les patients atteints de myosite sévères comme en atteste le nombre

de traitements immunosuppresseurs significativement plus élevé que les autres patients (70% contre 45%, $p=0,024$). Cette sévérité ne porte pas tant sur l'importance du déficit musculaire (car l'analyse du testing ne confirme pas cette différence, même si notre échelle utilisée n'est pas spécifique des myosites) mais plutôt sur les atteintes viscérales secondaires. En effet les patients avec IRC présentaient plus d'atteintes pulmonaires (46,6%) que le groupe sans IRC bien que cette différence n'atteigne pas la significativité probablement en raison du faible échantillonnage du groupe avec IRC. Ces IRC surviendraient donc préférentiellement chez des patients atteints de myosites sévères avec atteinte pulmonaire. L'étiologie de ces IRC a été très peu recherchée, mais la question d'une atteinte glomérulaire peut-être soulevée, d'autant plus que le taux de protéinurie avant l'insuffisance rénale est significativement plus élevé que dans le groupe sans atteinte rénale (63,1% contre 23,9%, $p=0,002$).

L'incidence des IRC au cours des myosites est très probablement sous-estimée. La recherche de protéinurie n'est pas réalisée de façon systématique au cours du bilan initial des myosites comme en témoigne les résultats de notre cohorte : 87 patients sur 151 (58%) uniquement ont eu un dosage de protéinurie au cours de leur suivi. De plus la créatininémie n'est pas un bon reflet du débit de filtration glomérulaire étant donné l'importante fonte musculaire des patients atteints de myosite, si bien que les formules dérivées de la créatinine sanguine (MDRD et Cockcroft) surestiment la fonction rénale réelle.

La créatininémie, mauvais marqueur d'évaluation de la fonction rénale.

Plusieurs études ont démontré également les limites de la créatininémie comme marqueur de la fonction rénale chez certaines populations. Ainsi chez les patients tétraplégiques, la créatininémie et la mesure de la clairance de la créatinine urinaire surestiment le débit de filtration glomérulaire comparativement à la mesure de la filtration glomérulaire à l'aide du

technétium-DTPA (55). Nous avons retenu une valeur 90 $\mu\text{mol/L}$ de créatininémie comme étant le reflet d'une insuffisance rénale chronique, de la même façon que lors d'une étude précédente réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose (29). D'autres marqueurs pourraient s'avérer plus fiables dans l'évaluation de la fonction rénale. Parmi les marqueurs candidats on peut noter la cystatine C. L'intérêt de ce peptide dans l'évaluation de la fonction rénale a été évalué chez les patients dénutris, ce polypeptide étant peu influencé par la masse musculaire ou l'état nutritionnel (56). Cependant les états inflammatoires semblent fausser l'interprétation de la cystatine C (57) et la supériorité de ce marqueur comparé à la créatinine dans la population générale n'a pas fait sa preuve (58), le rendant probablement peu utile pour les patients atteints de myosite.

Une autre marqueur potentiellement intéressant est la NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin), une protéine de la famille des lipocalines, un marqueur reconnu dans la prédictions de la survenue d'IRA. Cette protéine est sécrétée par la cellule tubulaire proximale en réponse notamment aux interactions entre l'épithélium et les cellules inflammatoires lors d'une ischémie rénale (59). Il s'agit plus d'un marqueur d'inflammation tubulaire que de filtration glomérulaire mais plusieurs études ont souligné sa valeur pronostique pour la survenue et la sévérité de l'IRA (60). De plus dans des modèles animaux, l'expression de cette protéine est associée à une progression d'une insuffisance rénale aigue vers IRC et à l'apparition de lésions chroniques tubulaires (61). Ces constatations sur l'animal se confirment chez l'humain chez les patients atteints de polykystose rénale autosomique dominante, de néphropathie congénitale ou de glomérulonéphrite avec syndrome néphrotique (62).

Enfin, un autre candidat est le PIIINP (procollagen III N-terminal peptide) est fragment de dégradation du collagène de type III, composant de la fibrose interstitielle et glomérulaire présente lors de l'insuffisance rénale chronique progressive. Une première étude publiée en 1997 identifiait la corrélation entre le taux urinaire et sanguin de PIINP et la présence de fibrose interstitielle au sein du parenchyme rénal (63). Ces résultats ont été confirmés par Ghoul et al.

lors d'une étude sur des patients ayant eu une PBR (64). Le ratio PIINP urinaire/ créatininurie était corrélé au débit de filtration glomérulaire ainsi qu'à l'intensité de la fibrose interstitielle quantifié par un score BANFF adapté aux reins natifs et par une analyse d'images de la biopsie rénale. Le PIINP pourrait représenter un fibro-test permettant de mieux cibler les indications des PBR lors des IRC.

Ces 2 marqueurs semblent être prédictifs de la survenue de lésions tubulaires chroniques et de fibrose interstitielle et pourraient être utiles chez les patients atteints de myosite non pas en remplacement des formules utilisant la créatininémie pour l'estimation du débit de filtration glomérulaire, mais comme élément prédictif de la survenue d'IRC et de fibrose interstitielle rénale.

L'évolution à bas-bruit des néphropathies.

Hormis pour les patients ayant présenté une glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns, biopsiés dès l'apparition d'une protéinurie initiale, nous avons constaté la fréquence importante des lésions glomérulaires fibreuses en « pain à cacheter » même chez les patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë (57% des cas). Pour expliquer cette constatation, les biopsies rénales ont été réalisées relativement tard après l'apparition de la protéinurie (en moyenne 2 mois). Néanmoins nous pouvons évoquer la forte probabilité d'une évolution à bas bruit de certaines néphropathies associées aux myosites. Ceci reflète encore une fois le fait que la créatininémie n'est pas un bon marqueur d'atteinte rénale au cours des myosites, l'insuffisance rénale n'apparaissant que tardivement dans l'évolution des néphropathies. L'utilisation d'autres marqueurs de dysfonction rénale apparaît comme encore plus légitime tout comme la surveillance plus rapprochée de la protéinurie afin de pouvoir diagnostiquer plus précocement ces atteintes.

Le spectre des néphropathies associées aux myosites.

Nous avons identifié 14 patients ayant une néphropathie documentée par PBR dans le cadre de dermatomyosite, polymyosite et syndrome des anti-synthétases. Même si les lésions histologiques retrouvées sont diverses, les glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns sont le type histologique le plus fréquent avec une prédominance de glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA. Les données recueillies dans la littérature s'accordent avec cette première constatation, avec la présence de 11 cas de glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns sur 17 cas précédemment publiés. Parmi ces observations, sept cas décrivaient la présence d'une glomérulonéphrite à dépôts d'IgA, dont quatre ont été rapportés par des équipes d'Extrême Orient où la prévalence de la GN-IgA est élevée. Néanmoins, la prévalence de la GN-IgA chez les patients atteints de myosites ayant subi une PBR reste remarquable. Celles-ci sont relativement peu associées aux polymyosites, qui étaient le type de myosite le plus représenté dans notre étude. Cette atteinte glomérulaire est dans la grande majorité des cas présente et diagnostiquée dès le début de la pathologie musculaire. Aucun mécanisme physiopathologique commun à ces deux pathologies n'a été suspecté jusqu'à ce jour. On ne peut exclure que certains patients aient un terrain immunologique particulier pouvant favoriser l'apparition de deux pathologies auto-immunes distinctes.

Une des patientes incluse dans notre étude présentait une GEM et une prolifération extra capillaire avec des croissants cellulaires dans plus de 50 % des glomérules. Cette entité rare a déjà été décrite dans des GEM associées à des ANCA (65) mais ce qui n'était pas le cas de notre patiente. Il se pourrait que ces lésions soient la conséquence de phénomènes inflammatoires de type vascularite médiés par des auto-anticorps circulants. La présence d'une GEC pauci-immune a été décrite dans la littérature à 2 reprises. Une GEC avec anticorps anti-MBG a également été rapportée mais cette néphropathie est probablement distincte de sa myosite

(apparue 10 ans après sa myosite qui était considérée comme guérie). Ce patient avait des p-ANCA circulants. Concernant les 2 autres cas, il s'agissait d'une GEC sans dépôts de complexes immuns associés (mais l'examen en IF était ininterprétable pour l'une d'elle).

La présence de lésions vasculaires est également une caractéristique importante retrouvée au sein de notre cohorte. En effet deux patients présentaient un épaissement intimal, oedémateux, myxoïde de la paroi artérielle avec un aspect en « bulbe d'oignons ». Un autre patient présentait des stigmates glomérulaires de MAT et un dernier patient a présenté un tableau clinique et biologique de microangiopathie thrombotique. Trois de ces patients avaient une hypertension artérielle. Ces lésions vasculaires spécifiques peuvent susciter deux interrogations :

- 1) l'existence d'un continuum dans les mécanismes physiopathologiques entre les myosites et la sclérodémie systémique. La sclérodémie est la connectivite la plus fréquemment présente dans les myosites de « chevauchement », encore appelées « scléromyosites » (66). La fréquence de ces scléromyosites est variable (de 5 à 20%) d'une étude à l'autre selon les critères diagnostiques utilisés. L'étude réalisée par Troyanov qui regroupe au sein des « scléromyosites » tout patient ayant le moindre signe clinique ou biologique orientant vers une connectivite, retrouve un taux important de syndrome de chevauchement de plus de 60% dont un tiers sont de scléromyosites (20). Dans d'autres travaux les syndromes de chevauchement représentent entre 30 à 40% des myosites dont un tiers présentent des signes de sclérodémies systémiques (17). De plus un certain nombre d'auto-anticorps « spécifiques » de la sclérodémie sont retrouvés au cours des myosites (Scl70, antiRNP), même si les anticorps les plus fréquemment associés à ces scléromyosites sont les anti Pm /Scl (67). Une étude s'est intéressée sur l'incidence des myopathies dans une cohorte de patients suivis pour une sclérodémie systémique. Une myosite était retrouvée chez 7,2% des patients atteints de sclérodémie. La survenue d'une myosite était plus fréquemment associée avec une atteinte cardiaque et pulmonaire plus sévère de la sclérodémie. Ces patients semblaient avoir également une

incidence plus élevée de « crise rénale sclérodermique » mais sans que cela soit significatif en analyse multivariée (21). La limite entre ces 2 pathologies auto immunes semble être floue et il est possible que ces maladies aient certains mécanismes inflammatoires communs au niveau vasculaire.

- 2) L'implication de la voie du complément dans les atteintes vasculaires rénales comme les atteintes musculaires de la dermatomyosite. La lésion pathognomonique de la dermatomyosite est une destruction des capillaires musculaires par le complexe d'attaque membranaire C5b9. Certaines MAT atypiques sont également favorisées par des anomalies de la voie alterne du complément. Le système du complément fait partie de l'immunité innée et intervient dans la défense contre les agents infectieux pyogènes, la clairance des corps apoptotiques, et favorise l'interaction entre l'immunité innée et acquise en facilitant l'afflux de cellules inflammatoires sur le site de son activation. Le système du complément est un ensemble de plus de 30 protéines réparties en 3 voies d'activation (68) :

- la voie classique, induite par la fixation du complexe C1 sur un anticorps fixé à un antigène de surface. Il s'en suit une cascade enzymatique de clivage des diverses protéines du complément (C2, C4...) aboutissant au final à la constitution du complexe d'attaque membranaire.

- la voie des Lectines, induite par la fixation de ce complexe protéique aux groupes mannoses présents à la surface des bactéries.

- la voie alterne, induite par la fixation du fragment C3b circulant à des groupes hydroxyles présents sur les surfaces cellulaires ou des agents infectieux. Elle constitue la seule voie active spontanément. Si le C3b ne rencontre aucun pathogène, elle est inactivée par un système de régulation.

Ces 3 voies concourent au clivage du C3 en C3b qui active la C5-convertase, puis induit la formation du complexe d'attaque membranaire.

Il existe des systèmes de régulation du complément et notamment de la voie alterne qui est en

état d'activation permanente a minima. Ce système de régulation repose principalement sur trois acteurs : le facteur H, le facteur I, et la membrane-cofactor protein (MCP). Cette régulation vise essentiellement à éviter l'induction de lésions induites par l'activation de la voie alterne du complément dans les cellules du soi notamment les cellules endothéliales. Au contact d'un agent pathogène, le C3b se lie avec le facteur B, nécessaire pour son activation, aboutissant à la formation et la stabilisation de la C3 convertase alterne. A l'inverse, à la surface des cellules du soi la C3 convertase alterne est « désactivé » par le facteur I et ses deux cofacteurs le FH et la MCP.

Le dysfonctionnement de cette voie de régulation a été mis en cause dans la physiopathologie des SHU (syndrome hémolytiques et urémique) atypiques après la découverte d'une mutation du facteur H au cours de SHU familiaux. Depuis plusieurs mutations ou inhibition par anticorps des facteurs H, I MCP, B et C3 sont rapportés comme étant à l'origine de 60-80% des SHU atypiques (69). La perte de cette inhibition de la voie alterne induit une agression des cellules endothéliales glomérulaires par le complexe d'attaque membranaire, et s'en suit une activation de l'agrégation plaquettaire au niveau de l'endothélium lésé (70).

A ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à de la régulation de la voie alterne du complément au cours de DM. Nous formulons l'hypothèse qu'une dysrégulation de la voie alterne survenant au cours de la DM puisse intervenir dans la génèse des lésions vasculaires rénales de certains patients.

Les atteintes rénales sont encore sous-diagnostiquées.

Enfin nous constatons que 33% des patients présentaient une protéinurie significative à savoir 28 sur 86 dosages réalisés sur l'ensemble de la cohorte. Le taux d'apparition d'une protéinurie en dehors de toute insuffisance rénale est de 22%, dont la moitié est comprise entre

0,6g/24h et 2,6g/24h. La quasi-totalité de ces protéinuries (95%) a régressé après le début de la corticothérapie instaurée pour la myosite. Il aurait été intéressant de typer cette protéinurie afin d'évaluer d'une part le nombre de protéinurie tubulaire possiblement en rapport avec une rhabdomyolyse, et d'autre part le nombre de protéinurie glomérulaires possiblement en rapport avec une néphropathie glomérulaire débutante s'étant améliorée sous corticoïdes. Pour ces patients, réaliser précocement des investigations néphrologiques et notamment histologiques serait probablement utile dans la prise en charge de ces patients.

a recherche de protéinurie n'a été effectuée que chez 57% des patients. Un examen systématique urinaire à l'entrée dans la maladie et au cours du suivi de ces patients pourrait nous donner plus d'informations précises sur l'incidence, l'évolution vers une dégradation de la fonction rénale et sur l'intérêt de biopsies rénales précoces.

VI-CONCLUSION

Les myosites inflammatoires (DM, PM, SAS) sont des maladies systémiques entraînant des atteintes pulmonaires et cardiaques. Par cette étude nous mettons en évidence que le rein est le deuxième organe le plus fréquemment atteint après le poumon. L'incidence des insuffisances rénales aiguës est de 12% dont l'étiologie principale est la nécrose tubulaire aiguë et celle des insuffisances rénales chroniques est de 20%. L'évolution de ces IRA est très péjorative car 71% des patients présentent une insuffisance rénale chronique au décours. L'analyse d'une cohorte de patients atteints de myosite et ayant présenté une néphropathie motivant la réalisation d'une biopsie rénale nous a permis de constater deux types de lésions histologiques prédominantes : la présence fréquente de glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns et notamment de néphropathies à dépôts d'IgA, qui surviennent essentiellement au début de la myosite, et la présence de lésions vasculaires inflammatoires de type « sclérodémie » ou « microangiopathie thrombotique ». La connaissance de ces types d'atteintes rénales et de leurs incidences peut amener à la réalisation d'un dépistage systématique de la protéinurie ainsi que la surveillance plus régulière de la fonction rénale. L'utilisation de nouveaux marqueurs tubulaires comme la NGAL, ou le PIIINP, peuvent être intéressants chez ces patients, compte tenu de la faible fiabilité de la créatininémie comme témoin de la fonction rénale. Ces mesures pourraient ainsi prévenir l'apparition d'insuffisance rénale chronique et de réduire la morbidité des patients.

VII-REFERENCES

1. Eymard B. [Polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis, nosological aspects]. *Presse Med.* 2003 Oct. 25;32(35):1656–1667.
2. Benveniste O, Dubourg O, Herson S. [New classifications and pathophysiology of the inflammatory myopathies]. *Rev Med Interne.* 2007 Sep.;28(9):603–612.
3. Dion E. Apport de l'IRM musculaire dans les myopathies inflammatoires. *La Revue de Medecine Interne.* 2004 Jun.;25(6):435–441.
4. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003 Sep. 20;362(9388):971–982.
5. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010 Jan.;1184:134–153.
6. Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1986 Feb. 6;314(6):329–334.
7. Greenberg SA. Dermatomyositis and Type 1 Interferons. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 Apr. 16;12(3):198–203.
8. Salajegheh M, Kong SW, Pinkus JL, Walsh RJ, Liao A, Nazareno R, et al. Interferon-stimulated gene 15 (ISG15) conjugates proteins in dermatomyositis muscle with perifascicular atrophy. *Ann Neurol.* 2010 Jan.;67(1):53–63.
9. Marie I, Dominique S, Rémy-Jardin M, Hatron PY, Hachulla E. [Interstitial lung diseases in polymyositis and dermatomyositis]. *Rev Med Interne.* 2001 Nov.;22(11):1083–1096.
10. Brillet PY, Mama N, Nunes H, Uzunhan Y, Abbad S, Brauner MW. [CT imaging features of pulmonary involvement in connective tissue disorders]. *J Radiol.* 2009 Nov.;90(11 Pt 2):1854–1868.
11. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine.* 2003 Jun.;70(3):161–168.
12. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug.;28(4):451–458.
13. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. *International Journal of Cardiology.* 2011 May;148(3):261–270.
14. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct.;45 Suppl 4:iv18–21.
15. Mozaffar T, Pestronk A. Myopathy with anti-Jo-1 antibodies: pathology in perimysium

- and neighbouring muscle fibres. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2000 Apr.;68(4):472–478.
16. Van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003 Aug. 12;61(3):316–321.
 17. Vánca A, Gergely L, Ponyi A, Lakos G, Németh J, Szodoray P, et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in overlap myositis in comparison to primary dermatopolymyositis: Relevance for clinical classification: retrospective study of 169 patients. *Joint Bone Spine.* 2010 Mar.;77(2):125–130.
 18. Ghirardello A, Zampieri S, Tarricone E, Iaccarino L, Bendo R, Briani C, et al. Clinical implications of autoantibody screening in patients with autoimmune myositis. *Autoimmunity.* 2006 May;39(3):217–221.
 19. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/ dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br. J. Dermatol.* 2010 Feb. 1;162(2):337–344.
 20. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay J-L, Goulet J-R, Raymond Y, Sénécal J-L. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Jul.;84(4):231–249.
 21. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case–control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol.* 2010 Nov.;39(6):498–505.
 22. Dimitri D. Myopathies inflammatoires : diagnostic et classifications. *La Presse Médicale.* 2009 Jul.;38(7-8):1141–1163.
 23. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: Trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders.* 2004 May;14(5):337–345.
 24. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar.;25(2):234–239.
 25. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet.* 2001 Jan.;357(9250):96–100.
 26. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2001 Jun. 19;134(12):1087–1095.
 27. Zampieri S, Valente M, Adami N, Biral D, Ghirardello A, Rampudda ME, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev.* 2010 Apr.;9(6):449–453.

28. Marie I. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *La Presse Médicale*. 2011 Apr.;40(4):e257–e270.
29. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël L-H, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 May;4(5):921–928.
30. Yen T-H, Huang J-Y, Chen C-Y. Unexpected IgA nephropathy during the treatment of a young woman with idiopathic dermatomyositis: case report and review of the literature. *J. Nephrol*. 2003;16(1):148–153.
31. Freire RO, Macieira JC, Brito HL de F. Polymyositis associated with nephrotic syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Aug.;50(4):462–466.
32. Takizawa Y, Kanda H, Sato K, Kawahata K, Yamaguchi A, Uozaki H, et al. Polymyositis associated with focal mesangial proliferative glomerulonephritis with depositions of immune complexes. *Clin Rheumatol*. 2007 May;26(5):792–796.
33. Civilibal M, Selcuk Duru N, Ozagari A, Durali K, Eevli M. Immunoglobulin A nephropathy associated with juvenile dermatomyositis. *Pediatr. Nephrol*. 2009 Oct.;24(10):2073–2075.
34. Chiu K-C, Tsai T-C, Lin W-T, Lee W-J, Su C-C, Chen C-Y. Paraneoplastic polymyositis associated with crescentic glomerulonephritis. *Ren Fail*. 2008;30(9):939–942.
35. Vilppula AH, Aine RAT. Polymyositis associated with several immunological disorders. *Clin Rheumatol*. 1984 Dec.;3(4):533–539.
36. Kaneoka H, Sasatomi Y, Miyagi K, Kiyoshi Y, Takeda S, Takebayashi S, et al. A rare case of dermatomyositis associated with immune-complex type glomerulonephritis, idiopathic thrombopenic purpura, pulmonary fibrosis and lung cancer. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2003 Oct.;21(6):801–802.
37. Valenzuela O, Reiser I. Idiopathic polymyositis and glomerulonephr... [J Nephrol. 2001 Mar-Apr] - PubMed - NCBI. *J. Nephrol*. 2001;
38. Frost NA, Morand EF, Hall CL, Maddison PJ, Bhalla AK. Idiopathic polymyositis complicated by arthritis and mesangial proliferative glomerulonephritis: case report and review of the literature. *Br. J. Rheumatol*. 1993 Oct.;32(10):929–931.
39. Akashi Y, Inoh M, Gamo N, Kinashi M, Ohbayashi S, Miyake H, et al. Dermatomyositis Associated with Membranous Nephropathy in a 43-Year-Old Female. *Am J Nephrol*. 2002;22(4):385–388.
40. Xie Q, Liu Y, Liu G, Yang N, Yin G. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with dermatomyositis with nephrotic syndrome. *Rheumatol. Int*. 2010 Apr.;30(6):821–825.
41. Das J, George P, Pawar B, Calton N. Acute interstitial nephritis in association with polymyositis. *J Postgrad Med*. 2008 Mar.;54(2):170–171.
42. Nickavar A, Mehr azma M. Nephrotic syndrome and juvenile dermatomyositis. *Rheumatol. Int*. 2011 Jul. 27;

43. Moutsopoulos H. Letter: Lipoid nephrosis and focal glomerulosclerosis... [Lancet. 1975] - PubMed - NCBI. Lancet. 1975;
44. Tsunemi M, Ishimura E, Tsumura K, Shoji S, Sugimura T, Nishizawa Y, et al. A case of crescentic glomerulonephritis associated with polymyositis. *Nephron*. 1993;64(3):488–489.
45. Machado NP, Camargo CZ, Oliveira ACD, Buosi ALP, Pucinelli MLC, Souza AWS de. Association of anti-glomerular basement membrane antibody disease with dermatomyositis and psoriasis: case report. *Sao Paulo Med J*. 2010;128(5):306–308.
46. Kamata K, Kobayashi Y, Shigematsu H, Saito T. Childhood type polymyositis and rapidly progressive glomerulonephritis. *Acta Pathol. Jpn*. 1982 Sep.;32(5):801–806.
47. Yen T-H, Lai P-C, Chen C-C, Hsueh S, Huang J-Y. Renal involvement in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int. J. Clin. Pract*. 2005 Feb.;59(2):188–193.
48. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int*. 1996 Sep.;50(3):811–818.
49. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec.;29(3):173–184.
50. Galichon P. Retentissement rénal des traitements au long cours par Immunoglobulines. Thèse de médecine, soutenue le 07 octobre 2009.
51. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*. 1996 Feb.;49(2):314–326.
52. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N. Engl. J. Med*. 2009 Jul. 2;361(1):62–72.
53. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, Epstein FH, Brezis M. Myoglobinuric acute renal failure in the rat: a role for medullary hypoperfusion, hypoxia, and tubular obstruction. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1996 Jul.;7(7):1066–1074.
54. Vo AA, Cam V, Toyoda M, Puliyananda DP, Lukovsky M, Bunnapradist S, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul.;1(4):844–852.
55. MacDiarmid SA, McIntyre WJ, Anthony A, Bailey RR, Turner JG, Arnold EP. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2000 Jun.;85(9):1014–1018.
56. Fabre EE, Raynaud-Simon A, Golmard J-L, Gourgouillon N, Beaudeau J-L, Nivet-Antoine V. Interest and limits of glomerular filtration rate (GFR) estimation with formulae using creatinine or cystatin C in the malnourished elderly population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Apr.;50(3):e55–8.
57. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on

- renal function measurement. *Kidney Int.* 2004 Apr.;65(4):1416–1421.
58. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CMJ. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin. Biochem.* 2007 Mar.; 40(5-6):383–391.
 59. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 Oct.;14(10):2534–2543.
 60. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008 May;73(9):1008–1016.
 61. Viau A, Karoui El K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2010 Nov. 1;120(11):4065–4076.
 62. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int.* 2009 Feb.;75(3):285–294.
 63. Soylemezoglu O, Wild G, Dalley AJ, MacNeil S, Milford-Ward A, Brown CB, et al. Urinary and serum type III collagen: markers of renal fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997 Sep.;12(9):1883–1889.
 64. Ghouli BE, Squalli T, Servais A, Elie C, Meas-Yedid V, Trivint C, et al. Urinary procollagen III aminoterminal propeptide (PIIINP): a fibrotest for the nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb.;5(2):205–210.
 65. Noel L-H. Atlas de pathologie rénale. Flammarion 2000: pages..
 66. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis: a scleroderma/polymyositis overlap syndrome. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):465–467.
 67. Mahler M, Raijmakers R. Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: Clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmun Rev.* 2007 Aug.;6(7):432–437.
 68. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001 Apr. 5;344(14):1058–1066.
 69. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F. [Atypical hemolytic-uremic syndrome related ... [Rev Med Interne. 2011] - PubMed - NCBI. La Revue de 2011;
 70. Norris M. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome — NEJM. *New England Journal of Medicine.* 2009;

RESUME

Les Dermatomyosites et les Polymyosites sont des pathologies inflammatoires différentes de par leurs mécanismes physiopathologiques : la première semble être une micro-angiopathie tandis que la seconde est une pathologie liée à une infiltration cellulaire. Néanmoins ce sont deux pathologies auto-immunes systémiques entraînant des atteintes viscérales diffuses. Le rein est un organe cible dans de nombreuses pathologies auto-immunes. Pour autant peu de données concernant l'atteinte rénale aiguë ou chronique au cours des DM et PM ont été publiées.

Dans une large cohorte de DM, de PM et de syndrome des anti-synthétases, nous avons retrouvé 23% des patients inclus ont présenté une atteinte rénale à type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique.

Le taux de survenue des insuffisances rénales aiguës (IRA) était de 12% dont l'étiologie principale était la nécrose tubulaire aiguë. Cinq facteurs étaient significativement associés à l'IRA : le sexe masculin, l'âge, le diabète, la présence d'une atteinte cardiaque et la présence d'une protéinurie asymptomatique au début la myosite. L'évolution relativement péjorative de ces IRA (70,58% des patients progressaient vers l'IRC).

Le taux d'insuffisance rénale chronique était de 20% et des facteurs similaires étaient significativement associés : le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, et la survenue d'une IRA au cours de la myosite, la protéinurie initiale positive, ainsi que les myosites nécessitant plus de 2 lignes de traitement.

Sur une série de 14 patients atteints de myosites inflammatoires et de néphropathie ayant conduit à la réalisation d'une ponction-biopsie rénale, nous avons retrouvé 7 glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns (dont 5 glomérulonéphrites à dépôts mésangiaux d'IgA) et 3 néphropathies vasculaires atypiques de type « sclérodermie » ou « microangiopathies thrombotiques ».

Le rein est le deuxième organe le plus fréquemment atteint au cours des myosites inflammatoires après le poumon. Pour autant les atteintes rénales sont probablement sous-diagnostiquées, en partie du fait que la créatininémie n'est pas un bon marqueur de la fonction rénale chez cette population, et que la protéinurie ne fait pas partie du bilan initial systématique. De nouveaux marqueurs comme la NGAL ou le PIIINP semble pouvoir apporter un intérêt pour dépister et prédire l'évolution des atteintes rénales chez les patients atteints de myosite.

MOTS-CLES

dermatomyosite, polymyosite, nécrose tubulaire aiguë, glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA,