

Les manifestations respiratoires au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques

Pulmonary Manifestations of Idiopathic Inflammatory Myositis

Y. Uzunhan · O. Freynet · B. Hervier · A. Guyot · M. Miyara · H. Nunes

Reçu le 13 juin 2016 ; accepté le 13 septembre 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) sont des connectivites marquées par des signes musculaires et extramusculaires parmi lesquels l'atteinte pulmonaire est déterminante. Elles sont représentées essentiellement par les dermatomyosites (DM) et intègrent le syndrome des antisynthétases. Diverses manifestations respiratoires parfois combinées peuvent être observées au cours des MII, dont l'atteinte du carrefour aérodigestif, l'atteinte des muscles respiratoires et les pneumopathies interstitielles diffuses (PID). Les PID sont fréquentes, et leur mode d'installation peut être aigu/subaigu, notamment au cours des formes amyopathiques. Dans la gamme diagnostique des PID aigües, le réanimateur doit savoir évoquer une MII et demander les explorations adéquates, incluant les autoanticorps spécifiques. L'examen cutané doit être méticuleux à la recherche de lésions de DM, notamment des ulcérations qui caractérisent les PID associées aux anticorps anti-MDA5, ou syndrome cutanéorespiratoire, dont le pronostic est particulièrement sombre. Le tableau le plus fréquent est la pneumopathie interstitielle non spécifique, souvent associée à une pneumopathie organisée. Les PID grèvent la morbi-mortalité des MII, avec une prévalence élevée de pneumo-

médiastin, compliquant les formes rapidement progressives. L'hypertension pulmonaire constitue un autre élément pronostique de la maladie. Les PID aigües/subaigües requièrent en première intention une corticothérapie à fortes doses, souvent associée au cyclophosphamide. Le traitement immunosuppresseur de relais comporte le mycophénolate mofétil, l'azathioprine ou le rituximab. En cas d'échec, les anticalcineurines peuvent être envisagées en seconde ligne. Cette mise au point a pour but de préciser les aspects cliniques et les approches thérapeutiques actuelles des atteintes respiratoires des MII, en se focalisant sur la problématique de la réanimation.

Mots clés Pneumopathie interstitielle diffuse · Myopathie inflammatoire idiopathique · Formes amyopathiques · Pneumomédiastin · Pronostic

Abstract Idiopathic inflammatory myositis (IIM) is a connective tissue disorder characterized by muscular and extramuscular manifestations, in which lung involvement is a challenging issue. IIM is represented mostly by dermatomyositis and include antisynthetases syndrome. Various pulmonary features sometimes combined may be observed in IIM, like esophageal or respiratory muscle involvement and interstitial lung diseases (ILDs). ILDs are frequent and may have acute/subacute onset, especially in amyopathic forms. When faced with an acute ILD in critical care medicine, IIMs should be included in the gamut of diagnoses and lead to adequate investigations, including specific autoantibodies. Careful cutaneous examination should assess dermatomyositis features, namely skin ulcers illustrating MDA5-associated (Melanoma Differentiation-Associated protein 5) cutaneo-pulmonary syndrome, which portends a poor prognosis. The major ILD pattern is nonspecific interstitial pneumonia often associated with organizing pneumonia. ILD has a significant impact on morbi-mortality in IIM, with a high incidence of pneumomediastinum, complicating rapidly progressive ILD. Pulmonary hypertension is another

Y. Uzunhan (✉) · O. Freynet · H. Nunes
Service de pneumologie, hôpital Avicenne, AP-HP,
125, rue de Stalingrad, F-93000 Bobigny, France
e-mail : yurdagul.unzunhan@aphp.fr

B. Hervier
Département de médecine interne et immunologie clinique,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
83, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

A. Guyot
Service de dermatologie, hôpital Avicenne, AP-HP,
125, rue de Stalingrad, F-93000 Bobigny, France

M. Miyara
Département d'immunologie,
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP,
83, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France

prognostic feature of the disease. High-dose corticosteroids remain the cornerstone and first-line treatment of IIM-associated acute/subacute ILD, often associated with cyclophosphamide. Immunosuppressive drugs include the following: mycophenolate mofetil, azathioprine, or rituximab. Second-line treatment may comprise anticalcineurin drugs. This review aims to describe the clinical features of IIM-associated ILD and their actual therapeutic approaches, focusing on critical care issues.

Keywords Interstitial lung disease · Idiopathic inflammatory myositis · Amyopathic forms · Pneumomediastinum · Prognosis

Introduction

Quand la plupart des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) ont un début insidieux, certaines se présentent par un tableau clinique d'insuffisance respiratoire aiguë [1]. Deux grands scénarios sont alors envisageables : il peut s'agir d'une complication évolutive d'une PID préexistante ou d'une PID aiguë inaugurale.

En cas de PID préexistante, la problématique est de distinguer l'exacerbation aiguë liée à une progression rapide et inexplicable de la maladie de la détérioration respiratoire de cause identifiable. Ainsi, devant une PID aiguë, la première étape est d'écarter l'œdème pulmonaire cardiogénique, les infections et la prolifération tumorale. En l'absence de cause documentée, on parle d'exacerbation aiguë. Celles-ci ont été bien décrites au cours des pneumopathies interstitielles idiopathiques (PII) chroniques fibrosantes, surtout la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et moins fréquemment au cours de pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) [2]. Elles peuvent aussi survenir avec une plus faible incidence au cours des PID de connectivites, notamment la polyarthrite rhumatoïde [3].

Les PID aiguës peuvent relever d'une hémorragie intra-alvéolaire, d'une pneumopathie à éosinophiles, d'une pneumopathie immunoallergique, d'une pneumopathie d'hyper-sensibilité ou d'une pneumopathie médicamenteuse. Une fois ces diagnostics éliminés, et avant de conclure à une PII, il est crucial de ne pas méconnaître une connectivite qui, lorsque les manifestations périphériques sont discrètes, peut passer inaperçue pour un clinicien non averti. En dehors de l'hémorragie intra-alvéolaire révélatrice de lupus érythémateux disséminé, les PID aiguës inaugurales sont essentiellement représentées par les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII). Ainsi, devant ce tableau en réanimation, il est important d'avoir une démarche diagnostique rigoureuse fondée sur l'anamnèse, un examen clinique attentif, notamment cutané, des examens biologiques simples, dont la

numération formule sanguine et le dosage des enzymes musculaires, l'analyse de la tomодensitométrie (TDM) thoracique et, si possible, les données du lavage bronchoalvéolaire (LBA). Parmi les diagnostics malheureusement souvent méconnus, il faut savoir détecter une MII. L'objectif de cette mise au point est de fournir des éléments diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques des PID associées aux MII, en se focalisant plus spécifiquement sur les PID aiguës. Il est important de souligner que l'apport de l'immunologie a véritablement révolutionné l'abord diagnostique des MII qui est désormais considérablement plus simple. Devant un tableau clinique évocateur, la réalisation d'une biopsie musculaire n'est désormais plus systématique dès lors que les résultats de l'immunologie sont positifs et en accord avec la présentation clinique. Débattues dans les formes typiques, les explorations musculaires restent utiles dans les formes de diagnostic difficile.

Diagnostic des MII

Entités nosologiques

Les MII appartiennent à un vaste groupe de pathologies du muscle appelées « myosites » correspondant à une inflammation chronique du muscle squelettique, fréquemment caractérisées par des myalgies et pouvant aboutir à une faiblesse musculaire. Le diagnostic nosologique est parfois difficile en raison de nombreux diagnostics alternatifs (myopathies toxiques, médicamenteuses, infectieuses, métaboliques ou encore génétiques). Plusieurs entités composent le groupe des myopathies inflammatoires. La distinction des différents sous-types repose sur des éléments cliniques, immunologiques et histopathologiques. On distingue ainsi les myosites satellites des connectivites caractérisées telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodémie systémique ou le lupus érythémateux disséminé et les MII. Ces dernières comprennent les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM) et les myosites à inclusion. Deux autres formes ont été récemment décrites, à savoir les myosites non spécifiques et les myopathies nécrosantes immunes (associées aux anticorps anti-SRP et anti-HMG-CoA réductase (Tableau 1)).

Des données épidémiologiques permettent d'estimer l'incidence des MII entre 4,27 et 7,89/million par an, avec des chiffres de prévalence allant de 9,54 à 32,74/million [5]. Il existe une légère prépondérance féminine avec un ratio femme/homme à 1,5, sauf pour les myosites à inclusion qui concernent le plus souvent des hommes. Dans les séries anglo-saxonnes, la maladie touche plus fréquemment les Afro-Américains [5]. Enfin, alors que les PM sont rares chez l'enfant, les DM affectent les enfants comme les adultes.

Tableau 1 Formes cliniques des myopathies inflammatoires idiopathiques selon la nature des autoanticorps en dehors du syndrome des antisynthétases (modifié d'après [16])			
Anticorps	Antigène cible	Prévalence au sein des MII (%)	Caractéristiques cliniques
Anti-MDA5	<i>Melanoma differentiation-associated gene 5</i>	20–25	Dermatomyosite amyopathique avec lésions cutanées ulcérées et PID aiguë sévère
Anti-TRIM33/TIF-1 γ	Transcriptional intermediary factor-1 γ	7–16	Néoplasies fréquentes PID rare
Anti-Mi2	Protéine hélicase nucléaire	14	Dermatomyosite classique avec myosite peu sévère PID peu fréquente
Anti-NXP2 (MJ)	<i>Nuclear matrix protein 2</i>	1,6–30	Dermatomyosite juvénile Calcinose, myosite PID rare
Anti-SRP	Ribonucléoprotéine cytosolique	5–6	Myosites nécrosantes sévères, atteinte myocardique et résistance à la corticothérapie PID exceptionnelles
Anti-HMGCoAR	HMG-CoA réductase	6	Myosites nécrosantes dues aux statines PID non connues
Anti-Ku	Dimère de protéines de 70 et 80 kDa de fixation à l'ADN	2	Fièvre, acrosyndrome, PID de bon pronostic
Anti-Ro52	Antigène extrait nucléaire Ro52	13–26	PID sévère ^a
Anti-PM-Scl	Pm-Scl-75 et 100 (exosome)	3–10	PID fréquente de bon pronostic
Anti-U1 RNP	Ribonucléoprotéine	10	Syndrome de Sharp PID fréquente

MII : myopathies inflammatoires idiopathiques ; PID : pneumopathie interstitielle diffuse.
^a L'existence d'un anticorps anti-Ro52 au cours des PID de MII serait associée à un mauvais pronostic, mais ces données sont controversées.

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques des MII les plus communément admis ont été formulés en 1975 par Bohan et Peter [6]. Ces critères ont été révisés par un groupe d'experts en 2005 [7]. Ils comportent un déficit musculaire symétrique avec atteinte des muscles cervicaux, des lésions de DM avec notamment un rash cutané héliotrope et des papules de Gottron (Fig. 1), des enzymes musculaires (créatine-phosphokinase [CPK]) élevées, un tracé myogène sur l'électromyogramme (EMG) et enfin les données histologiques musculaires caractéristiques, avec une myosite associant une nécrose des fibres de type I et de type II, une atrophie périfasciculaire et des exsudats inflammatoires. Différentes classifications ont été proposées depuis, et bien que les connaissances histopathologiques musculaires se soient affinées et constituent même une approche de classification, les critères de Bohan et al. restent d'actualité.

Certains auteurs défendent une classification des MII fondée sur le sérotype avec l'identification de nouveaux autoan-

ticorps définissant des phénotypes cliniques propres. Décrit initialement par Marguerie et al., le syndrome des antisynthétases réunit un anticorps anti-ARNt-synthétase, anticorps ayant pour cible les aminoacyl-ARNt-synthétases, la présence d'une MII et/ou d'une PID et d'autres manifestations (phénomène de Raynaud, arthrites non érosives, fièvre prolongée inexpliquée et mains de mécanicien) [8]. Plus récemment, Connors et al. ont proposé des critères simples bien que non consensuels comprenant la présence d'un anticorps anti-ARNt-synthétase et de deux critères mineurs (fièvre prolongée inexpliquée, phénomène de Raynaud et mains de mécanicien) ou d'un critère majeur (arthralgies périphériques symétriques, PID ou myosite confirmée) [9].

Autoanticorps

Bien que les MII soient des affections auto-immunes, des autoanticorps sont détectés dans deux tiers des cas seulement. On distingue classiquement les anticorps associés

Type de lésions	Description	Illustration
« Mains de mécanicien »	Hyperkératose fissuraire des paumes, des pulpes et des faces latérales des doigts, en l'absence de traumatismes ou d'exposition à des produits caustiques	
« Signe de la manucure »	Érythème péri-unguéal douloureux, notamment à la mobilisation de l'ongle, et hyperkératose des cuticules	
Papules de Gottron	Lésions papuleuses érythémateuses et finement squameuses du dos des mains, en regard des articulations métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes, avec parfois un aspect d'érythème « en bandes »	
Lésions érythémateuses	Papules érythémateuses touchant principalement les faces d'extension des coudes et des genoux, parfois nécrotiques, ce qui est évocateur de dermatomyosite associée à un anticorps anti MDA-5	
Erythème lilacé des paupières	Érythème des paupières supérieures et inférieures, de coloration rose lilacée caractéristique, parfois accompagné d'œdème	
Photosensibilité et rash héliotrope	Érythème photo-distribué symétrique qui touche le visage, le décolleté, le haut du dos et la nuque (signe de l'écharpe ou « shawl sign ») et les bras	

Fig. 1 Principales lésions cutanées de dermatomyosite. À noter que les autres manifestations cutanées peuvent comporter un phénomène de Raynaud, une sclérodactylie, des télangiectasies, une calcinose sous-cutanée et des lésions muqueuses

aux myosites des anticorps spécifiques des myosites (Tableau 2). La technique de dépistage des autoanticorps repose sur l'immunofluorescence indirecte sur cellules Hep2. Le titre mais aussi l'aspect de la fluorescence orientent vers des recherches adéquates d'autoanticorps. Ainsi, pour les anticorps spécifiques des myosites, la fluorescence, quand elle est présente, est le plus souvent cytoplasmique (antisynthétases, anti-SRP), alors qu'elle est nucléaire mouchetée pour les anti-TIF-1 γ , les anti-SAE et les anti-NXP2. En revanche, pour les anticorps associés aux myosites comme les anti-PmScl, la fluorescence est le plus souvent nucléaire, voire nucléolaire, sauf pour les antimitochondries où elle est cytoplasmique. Les anticorps antinucléaires peuvent être rendus négatifs dans près de 70 % des cas de syndrome des antisynthétases, car la fluorescence cytoplasmique n'est pas toujours rapportée par les laboratoires non spécialisés. Si la fluorescence cytoplasmique et nucléaire est négative sur les cellules Hep2, la probabilité de détecter des anticorps spécifiques des myosites est extrêmement faible. Un cas particulier est l'anticorps Jo1 le plus souvent caractérisé par la présence d'une fluorescence cytoplasmique ponctuée qui peut parfois être absente. En cas de fluores-

cence cytoplasmique ou nucléaire, la cible antigénique reconnue peut être identifiée par un immuno-dot comportant un panel d'antigènes d'intérêt des myosites (Jo1, PL7, PL12, OJ, EJ, MDA5, HMG-COA réductase, TIF1 γ , etc.). La fixation de l'anticorps présent dans le sérum du patient est révélée par une réaction enzymatique chromogénique déclenchée par un anticorps secondaire reconnaissant l'anticorps du patient fixé à son antigène spécifique. Cet immuno-dot encore appelé « dot-myosite » regroupe les recherches des anticorps spécifiques et associés des MI (antisynthétases, anticorps des DM, anticorps des myopathies nécrosantes) ; cet examen doit systématiquement être réalisé devant une PID, en particulier en réanimation devant un tableau de dommage alvéolaire aigu, même si la recherche d'anticorps antinucléaires est négative. Des techniques de Luminex[®] ou encore d'Elisa[®] peuvent être utiles pour certains autoanticorps rares (comme par exemple les anti-KS) ou pour une confirmation diagnostique. Les anticorps spécifiques des myosites sont mutuellement exclusifs, mais ils peuvent être associés à un ou des anticorps associés comme les anti-SSA/Ro52 notamment.

Explorations musculaires

Les enzymes musculaires, notamment les CPK, peuvent être normales dans une authentique myosite, mais sont le plus souvent élevées, parfois jusqu'à 50 fois la normale. Leur taux n'est pas corrélé à la sévérité de la myosite. Il peut témoigner de l'activité de la maladie dans le suivi d'un patient. Les taux de transaminases et de LDH peuvent témoigner de l'atteinte musculaire. L'aldolase ou la myoglobine ne sont plus utilisées en routine. L'EMG peut fournir des informations précoces sur l'atteinte musculaire, surtout quand il explore les muscles paraspinaux. Il peut préciser l'existence d'un syndrome myogène et orienter les prélèvements histologiques. Il atteste de l'absence d'anomalie des voies de conduction nerveuses et permet d'écartier un syndrome neurogène.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) des muscles (corps entier) est de plus en plus pratiquée. Elle permet de détecter des anomalies infracliniques et d'orienter les biopsies. Elle peut détecter des signes de nécrose musculaire et d'inflammation. Les séquences T2 avec suppression des graisses sont utiles pour les signes inflammatoires, et les séquences T1 STIR (*short-tau inversion recovery*) peuvent distinguer l'atrophie et les lésions musculaires chroniques. Cette exploration peut être renouvelée pour suivre la réponse au traitement et les signes d'activité de la maladie. L'échographie qui a l'avantage de pouvoir être pratiquée au lit du malade pourrait également être une exploration à envisager, notamment chez les patients de réanimation [10]. Néanmoins, des évaluations complémentaires sont nécessaires.

Tableau 2 Les autoanticorps des myopathies inflammatoires idiopathiques	
Anticorps associés aux myosites	Anticorps spécifiques des myosites
Ac anti-SSA/Ro52	Ac antisynthétases ^a
Ac anti-PM-Scl	Ac anti-MDA5
Ac anti-U1/RNP	Ac anti-Mi-2
Ac anti-Ku	Ac anti-TIF1 γ
	Ac anti-NXP2
	Ac anti-SRP
	Ac anti-HMG-CoA réductase
	Ac anti-SAE

Ac : anticorps ; MDA5 : *Melanoma differentiation-associated gene 5* ; Mi2 : *complexe nucleosome remodeling histone deacetylase* ; TIF1 γ : *transcriptional intermediary factor 1- γ* ; NXP2 : *nuclear matrix protein NXP-2* ; SRP : *signal recognition particle* ; HMG-CoA réductase : 3-hydroxy-3-méthylglutarylcoenzyme A réductase ; SAE : *small ubiquitin-like modifier activating enzyme*.

^a Les anticorps antisynthétases comptent actuellement huit anticorps dirigés contre les ARNt-synthétases : anticorps anti-Jo1 (histidine-t-ARN-synthétase), anti-PL-7 (thréonine-t-ARN-synthétase), anti-PL12 (alanine-t-ARN-synthétase), anti-OJ (isoleucine-t-ARN-synthétase), anti-EJ (glycine-t-ARN-synthétase), anti-KS (asparagine-t-ARN-synthétase), anti-Ha (ou YRS) [tyrosine-t-ARN-synthétase], anti-ZO (phénylalanine-t-ARN-synthétase).

L'imagerie par tomographie par émission de positrons au fluorodéoxyglucose permet essentiellement de rechercher une néoplasie sous-jacente, mais n'apporte pas d'information sur l'activité musculaire au cours des MII. D'autres radio-isotopes sont à l'essai pour détecter les signes d'inflammation musculaire comme le ^{18}F -fluoride.

Manifestations extramusculaires, extrapulmonaires

À côté des atteintes musculaires et pulmonaires, il est important de rechercher à l'anamnèse et à l'examen clinique des signes qui orienteront vers le diagnostic de MII. Il n'est pas rare de retrouver des signes cutanés de DM (Fig. 1). D'autres éléments dermatologiques pourront faire évoquer un syndrome des antisynthétases (« mains de mécanicien » avec des lésions kératosiques et fissuraires des paumes, des pulpes et des faces latérales des doigts) ou une DM avec anticorps anti-MDA5 (nécroses cutanées). Un phénomène de Raynaud ou des mégacapillaires (parfois visibles à l'œil nu) seront également évocateurs mais non spécifiques de MII. Certaines MII comme les myosites non spécifiques, les myosites de chevauchement ou même le syndrome des antisynthétases peuvent s'accompagner d'arthralgies/artrites, de péricardite ou encore de syndrome sec.

Spectre des manifestations respiratoires des MII

Atteinte du carrefour aérodigestif

Au cours des MII, l'atteinte du carrefour pharyngotrachéal fait partie des éléments essentiels à rechercher, qui peuvent grever la morbidité des patients. Différents symptômes ou signes fonctionnels sont à rechercher tels que la dysphagie, la voix nasonnée, les ronflements, les régurgitations, les troubles de déglutition. L'exploration otorhinolaryngologique doit être particulièrement attentive et rechercher notamment une atteinte du muscle cricopharyngé impliqué dans la déglutition. L'évolution peut être émaillée de pneumopathies d'inhalation ou encore d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Atteinte du diaphragme et des muscles respiratoires accessoires

Insuffisamment évaluée, elle peut contribuer à la défaillance respiratoire. Elle peut participer à la perte des volumes pulmonaires observée dans une atteinte spécifique du parenchyme pulmonaire. Elle peut entraîner une hypoventilation alvéolaire chronique et majorer l'hypoxémie et surtout l'hypercapnie. Selon Teixeira et al., la composante musculaire est fréquente, pouvant atteindre 80 % des patients ayant

une MII consécutive explorée de façon systématique [11]. Il est difficile de préciser si cette atteinte est corrélée ou non à l'atteinte des muscles périphériques et au pronostic fonctionnel et vital des patients. Il s'agit d'une contre-indication relative à la transplantation pulmonaire.

Atteintes pulmonaires parenchymateuses

La principale manifestation respiratoire des MII consiste en une atteinte du parenchyme pulmonaire. Les PID décrites plus bas ont un impact majeur sur la mortalité et la morbidité des patients et constituent donc un enjeu majeur de leur prise en charge.

PID associées aux MII

Prévalence

La prévalence des PID au cours des MII varie de 17 à 78 % en fonction des séries. Cette variabilité est liée aux modalités du diagnostic (EFR, imagerie, histologie), à leur caractère prospectif ou rétrospectif et enfin aux sources rapportant les cas (services de rhumatologie, dermatologie, médecine interne ou encore pneumologie). Globalement, la prévalence des PID se situe autour de 46 % [12–14]. Elle est plus importante au cours de certaines formes de MII, comme le syndrome des antisynthétases avec des chiffres autour de 75 % des cas. À l'inverse, les PID seraient moins fréquentes en présence d'un syndrome paranéoplasique. Les atteintes pulmonaires sont par ailleurs associées à certaines manifestations cliniques telles que les arthralgies [12] ou les signes cutanés comme les « mains de mécanicien » [15].

Facteurs de risque de PID

Au cours des MII, les individus originaires d'Afrique subsaharienne ont plus fréquemment une PID dans les travaux réalisés au Royaume-Uni [14]. Il n'y a pas d'influence du sexe, la prédominance féminine des MII étant notée qu'il existe ou non une PID. Des facteurs de susceptibilité génétique sont identifiés comme l'haplotype HLA et un polymorphisme du promoteur du $\text{TNF}\alpha$.

Le sérotype semble être fortement corrélé au phénotype clinique et notamment au profil pulmonaire comme l'indiquent de nombreuses équipes [14,16,17]. Ainsi, au sein des MII, les PID sont plus fréquentes en cas de syndrome des antisynthétases. Et au sein des antisynthétases, les anti-PL7 et PL12 s'accompagnent plus volontiers d'une atteinte pulmonaire [15,18,19]. Dans une méta-analyse menée par Lega et al., les PID étaient plus fréquemment observées en cas de syndrome des antisynthétases non Jo1 [17].

Les expositions environnementales sont incriminées. Ainsi, 26 % des patients de la série multicentrique française de PID associées à un syndrome des antisynthétases avaient une exposition aux produits d'entretien ménagers [20]. Les rescapés et les travailleurs sur le site du World Trade Center auraient une incidence élevée de syndrome des antisynthétases [4]. Enfin, le caractère saisonnier des poussées de MII dans des sous-groupes définis par le sérotype conforte le rôle des facteurs environnementaux dans la pathogénie de ces affections [21]. De façon intéressante, le pic d'incidence du syndrome des antisynthétases au printemps n'est observé que chez les femmes [21].

Mode d'installation de la PID

Chronologie des manifestations cliniques

Quatre situations peuvent se rencontrer. La PID peut précéder les manifestations cliniques périphériques dans 20 à 42 % des cas selon les séries, avec un intervalle assez court de trois à six mois avant l'apparition de la MII [14,15,22,23]. Jusqu'à 50 % des patients avec une MII ont une PID sans manifestation musculaire clinique [22–26]. Les manifestations cliniques périphériques, notamment cutanéopulmonaires, sont concomitantes de l'atteinte pulmonaire dans 38 à 60 % des cas [24,27]. Celles-ci peuvent être discrètes et nécessitent donc un examen attentif et orienté (Fig. 1). La MII peut enfin précéder l'atteinte pulmonaire dans 29 à 50 % des cas, avec un intervalle allant de 18 mois à 4 ans selon les séries [14,28]. Dans ce dernier cas de figure, les principaux diagnostics différentiels à écarter sont les complications infectieuses pulmonaires principalement opportunistes et notamment la pneumocystose qui peut survenir précocement dans ce contexte et les pneumopathies médicamenteuses.

Caractère aigu des manifestations pulmonaires

Les modalités d'installation de la PID sont variables au cours des MII, avec une prévalence relativement importante de formes aiguës ou subaiguës, rapportées dans 20 % des cas. Cette rapidité d'installation assez caractéristique doit faire évoquer cette connectivite, d'autant que l'atteinte peut être sévère et nécessiter une prise en charge thérapeutique urgente. Tillie-Leblond et al. ont été les premiers à souligner l'impact pronostique de cette présentation, comme le confirmeront des travaux ultérieurs que nous décrivons plus loin [20]. Ce mode de présentation aiguë caractérise notamment les formes pauci-, voire amyopathiques [24,29,30], comme par exemple les DM avec anticorps anti-MDA5. Cet anticorps est associé à un syndrome cutanéopulmonaire avec des lésions cutanées ulcérées caractéristiques parfois délabrantes et une PID d'installation aiguë ou subaiguë inaugu-

rale. Rapporté initialement dans de petites séries asiatiques, ce syndrome peut concerner des populations occidentales avec un pronostic aussi effroyable pour la plupart d'entre eux [31]. Les données préliminaires de l'étude multicentrique française montrent une mortalité importante, avec un quart de décès survenant dans les premiers mois, voire les premières semaines du début de la maladie [32].

Enfin, dans environ la moitié des cas de PID associées à une MII, l'installation des symptômes respiratoires est dite progressive. Dans 29 % des cas, la PID est décelée par les explorations pulmonaires fortuites ou systématiques et est donc dite « asymptomatique », sous réserve que les patients puissent être limités dans leurs efforts, ce qui peut masquer l'atteinte pulmonaire.

Différents aspects de PID

À défaut de classification propre, celle des PII est utilisée pour les PID de connectivites [33]. Comme pour les PII, la TDM thoracique constitue la pierre angulaire du diagnostic avec une très bonne corrélation radiohistologique.

Aspects tomométriques

Comme au cours de la plupart des connectivites, la PINS constitue le principal motif lésionnel TDM, avec des chiffres allant de 45 à 73 % des PID de MII selon les séries [15,28,34]. L'image typique associe un verre dépoli étendu, des bronchectasies par traction, des réticulations, avec une prédominance basale à l'origine d'une réduction de volume des lobes inférieurs et parfois une épargne de l'extrême périphérie du poumon (Fig. 2). La particularité des PID de MII réside dans la fréquente association d'un aspect de PINS et de (pneumopathie organisée) PO, qui se traduit par des condensations et une prédominance périfonchovasculaire. La composante de PO explique le caractère aigu et subaigu de certaines formes. Ce chevauchement PINS-PO était observé dans 24 % des cas de la série multicentrique qui regroupe 33 patients ayant une PID de MII rapportée par Debray et al. [34]. La prévalence des PO isolées était de 21 % dans ce même travail. Quant à la PIC, qui combine des réticulations, des bronchectasies par traction, un rayon de miel avec une prédominance basale et sous-pleurale, sa prévalence varie de 2 à 24,2 % selon les séries [15,28,34]. Étonnamment, aucun cas de PIC n'était noté dans l'analyse faite par Debray et al. [34].

Aspects histologiques

En règle générale, il n'est pas recommandé de faire une biopsie pulmonaire chirurgicale dans les PID associées à une MII, en l'absence d'enjeux sur les décisions thérapeutiques. Les rares études publiées sont de plus limitées par les

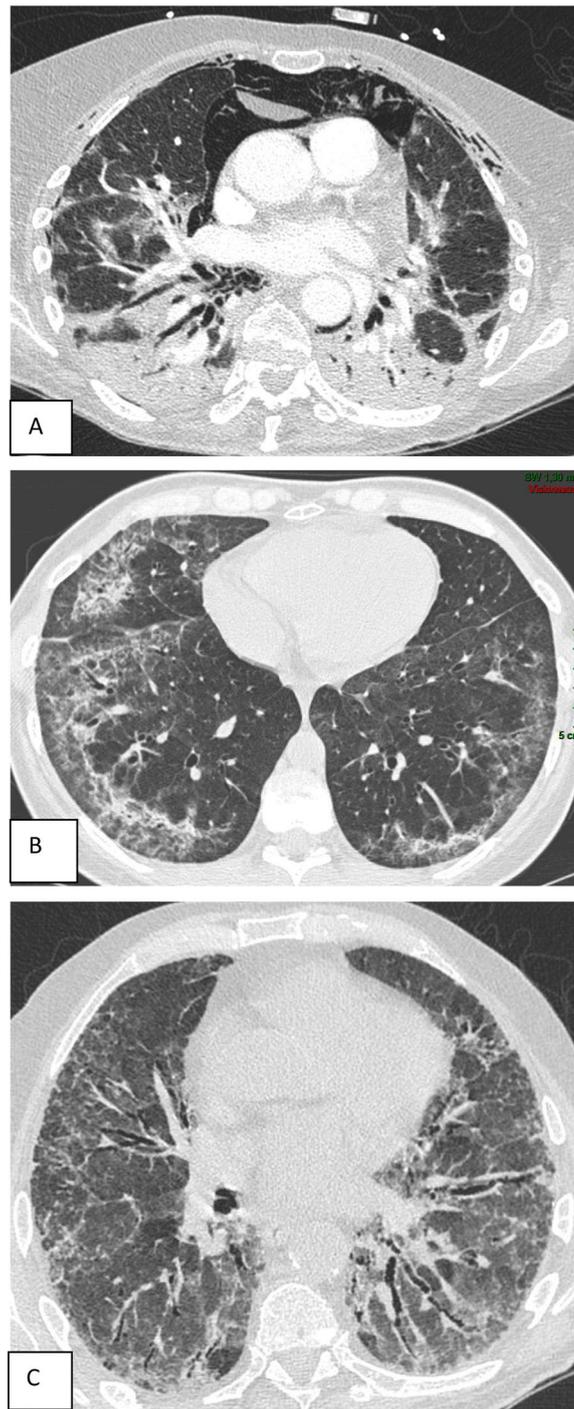


Fig. 2 Coupes transversales de scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse de patients ayant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une myopathie inflammatoire idiopathique. A. Patiente âgée de 31 ans ayant une dermatomyosite amyopathique (avec anticorps anti-MDA5). L'histoire est celle de lésions cutanées ulcérées du décolleté, des mains et des genoux associées à une dyspnée d'installation rapide en une semaine. Notez le pneumomédiastin et les condensations alvéolaires témoignant de la pneumopathie organisée. B. Patiente âgée de 42 ans ayant une dermatomyosite (avec anticorps anti-Pm-Scl) avec œdème palpébral lilacé, signe de la manucure et une dyspnée d'installation rapide en 15 jours. Notez les plages de verre dépoli diffuses avec une prédominance basale mais un respect sous-pleural évocateur de pneumopathie interstitielle non spécifique. La présence de lignes arciformes évoque une composante de pneumopathie organisée surajoutée. C. Patient âgé de 88 ans ayant une dyspnée d'installation subaiguë et des arthralgies révélant un syndrome des anti-synthétases avec anticorps anti-Jo1. Le scanner montre des lésions de verre dépoli avec bronchectasies par traction plutôt centrales et des réticulations sans rayon de miel évoquant une pneumopathie interstitielle non spécifique

faibles effectifs et des biais de sélection des patients (données autopsiques, explants pulmonaires de transplantations). D'après la littérature médicale, la distribution des aspects histologiques est comparable aux données radiologiques, avec une prépondérance de PINS qui représentent 20 à 50 % des cas [15,35]. De façon intéressante, un aspect de PIC est observé dans les mêmes proportions (23–50 %) [15,35]. Il est clairement majoritaire (80 %) au cours des PID associées à un anticorps anti-KS (anti-asparagine-t-ARN-synthétase), qui constituent 1 à 5 % des MII et dont la particularité est le caractère amyopathique avec atteinte pulmonaire quasi constante [36]. La PO représente 5 à 27 % des cas. Enfin, dans environ un quart des cas, il existe des lésions de dommages alvéolaires diffus (DAD) [35]. La majorité de ces patients avec DAD (62,5 %) avaient une forme amyopathique [37]. Une série de 21 cas de PID considérées initialement comme « idiopathiques », mais dont le diagnostic de MII était retardé, montre là aussi une prépondérance de PINS (67 %), isolées (33,3 %) ou associées, avec un chevauchement PINS-PO (28,6 %) ou PINS-DAD (4,8 %) [23]. La PO était le deuxième motif lésionnel le plus fréquent (19 %). Dans un contexte de biopsie pulmonaire chirurgicale pour PID aiguë, il convient de préciser que des éléments histopathologiques peuvent orienter vers un diagnostic de connectivite sous-jacente comme l'existence d'îlots lymphoïdes avec ou non des centres germinatifs, d'une atteinte bronchiolaire et/ou pleurale [23,38]. Au cours des MII, une infiltration par des lymphocytes T activés est notamment décrite [9].

Évaluation initiale et évolution de la PID

La spirométrie avec évaluation des volumes pulmonaires, éventuellement mesurés debout et couché, afin de déceler une atteinte diaphragmatique patente, et la mesure de la diffusion du CO sont indispensables lorsque réalisables. Ces paramètres sont des éléments majeurs pour évaluer le pronostic au moment du diagnostic et pour la surveillance évolutive de l'atteinte pulmonaire, en particulier pour apprécier la réponse thérapeutique [37]. L'intérêt principal du LBA est d'écarter un diagnostic différentiel, en premier lieu une infection opportuniste [37].

Formes évolutives

On distingue classiquement trois groupes de patients selon le profil évolutif de la PID. Un tiers des patients s'améliore, un tiers reste stable, et le tiers restant a une progression de la maladie respiratoire. Les patients peuvent avoir une seule poussée ou avoir des rechutes répétées (polycycliques). Bien que ces évolutions soient difficilement prévisibles au moment du diagnostic, certains facteurs ont été rapportés comme liés à une mauvaise évolution clinique. L'installation aiguë de la PID serait corrélée au caractère progressif de la

PID [19]. Pour certains, l'aspect TDM de pneumopathie interstitielle commune (PIC) serait associé au caractère progressif [39]. Outre celui-ci et le score de fibrose [40], les paramètres associés aux modalités évolutives sont la fonction respiratoire, le phénotype clinique ainsi que le sérotype [28]. Les DM amyopathiques ont des atteintes pulmonaires non seulement plus fréquentes, mais aussi plus bruyantes [29,30,37]. Le sérotype joue également un rôle important dans le phénotype pneumologique (Tableau 1), avec notamment un impact péjoratif majeur des autoanticorps anti-MDA5 au sein même des formes amyopathiques [37].

Pneumomédiastin

Au sein des PID de connectivites, la prévalence du pneumomédiastin est nettement plus élevée au cours des MII qui représentent 79 % des patients dans une revue rassemblant 62 cas de pneumomédiastin [41]. Ainsi, le pneumomédiastin concernerait 7 à 8 % des MII et 11,8 % des DM (Fig. 2). Il survient dans un délai médian de huit mois (3–26 mois) et s'accompagne d'un pneumothorax dans 40 % des cas. Des auteurs asiatiques ont récemment souligné la prévalence accrue de pneumomédiastin au cours des formes amyopathiques de DM et notamment en présence de l'anticorps anti-MDA5 [42]. Grevée d'un pronostic sombre, avec une mortalité de 35 à 66 %, cette complication pourrait caractériser les PID en progression rapide et doit impérativement faire rechercher les anticorps anti-MDA5. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent à préciser. L'hypothèse du processus fibrosant rapide induisant des phénomènes de traction sur le médiastin est plausible. De façon intéressante, la survenue de cette complication est corrélée à l'atteinte vasculaire cutanée [43], laissant supposer un mécanisme vasculaire à l'origine de ce phénomène. Ainsi, cette complication pourrait être secondaire à des atteintes muqueuses ulcérées laryngées ou trachéales comme suggéré dans de rares observations rapportées dans la littérature médicale [44].

Hypertension pulmonaire

Les formes sévères de PID associées aux MII peuvent donner une hypertension pulmonaire s'accompagnant notamment d'une altération importante de la DLCO [45]. Cette complication évolutive pourrait concerner 8 à 29 % des patients, avec une prévalence plus forte au cours du syndrome des antisynthétases. Les mécanismes ne sont pas élucidés, et l'hypothèse d'une atteinte vasculaire propre est formulée [45]. En pratique clinique, la profondeur de l'hypoxémie et de la désaturation au test de marche des six minutes, l'augmentation du rapport CVF/DLCO supérieur à 1,4 sont des indices qui peuvent justifier une exploration cardiaque droite avec éventuellement un cathétérisme cardiaque droit.

Pronostic de la PID

L'existence d'une PID au cours d'une MII aggrave la morbi-mortalité en soi. Différents paramètres cliniques, fonctionnels, TDM et biologiques constituent des facteurs de mauvais pronostic. Des études comparatives entre MII avec ou sans PID identifient l'âge et la CVF, mais surtout le caractère aigu de l'atteinte pulmonaire, comme éléments associés au pronostic [14,19,37]. Un aspect TDM de PIC semble être également associé aux formes pulmonaires progressives [15]. Comme indiqué plus haut, l'hypertension pulmonaire et la survenue d'un pneumomédiastin sont des facteurs de mauvais pronostic.

Le type d'anticorps spécifique des myosites a un impact dans le profil évolutif et le pronostic [17,19]. La base de données prospectives de l'université de Pittsburgh a recensé 667/3 880 patients remplissant les critères de MII de 1985 à 2009 [19]. Deux cent deux (5,2 %) avaient un syndrome des antisyntétases, dont 120 avec un anticorps anti-Jo1 et 80 avec un anticorps non anti-Jo1. La différence de survie entre ces deux groupes était significative, meilleure pour les patients anti-Jo1 (90 et 75 % vs 70 et 47 % à cinq et dix ans, respectivement) [19]. Parmi les patients non anti-Jo1, les anticorps anti-EJ, PL7, OJ, PL12, KS étaient associés à des taux de survie croissants (47, 67, 60, 91 et 100 % à dix ans, respectivement) [19]. Les PID associées aux anticorps anti-MDA5 constituent un sous-groupe particulièrement à risque de mortalité précoce au sein même des formes amyopathiques [40,46,47]. Elles se compliquent plus souvent de pneumomédiastin et sont marquées par des ulcérations cutanées et muqueuses qui peuvent contribuer à la morbi-mortalité de ces patients [42].

Plusieurs biomarqueurs pronostiques ont été évalués. Le taux circulant de KL-6 (Krebs von den Lungen-6), une glycoprotéine de la famille des mucines sécrétée par les pneumocytes de type 2 et les cellules épithéliales bronchiolaires, est inversement corrélé à la CVF et à la DLCO [48]. D'autres marqueurs sont suggérés comme l'interleukine 18 ou encore la progranuline sérique [49], mais aucun d'eux n'est l'objet d'un consensus et n'est réalisé en pratique clinique. Marqueur des maladies inflammatoires, la ferritine est le reflet des dommages cellulaires. Son taux sérique est corrélé à l'activité de la maladie et au pronostic, avec un seuil critique entre 1 600 et 2 000 $\mu\text{g/l}$ [40,46]. Le taux de CRP ($> 50 \text{ mg/l}$) et la profondeur de la lymphopénie ($< 0,5 \text{ g/l}$) apparaissent comme des facteurs indépendants de mauvais pronostic en analyse multivariée au cours des formes amyopathiques dans une étude récente [46].

Traitement des PID de MII

Au cours des MII, les manifestations respiratoires peuvent être liées à une atteinte non spécifique de la maladie comme

une infection, une toxicité médicamenteuse pulmonaire, un cancer associé et/ou à une atteinte spécifique telle qu'une atteinte musculaire, une hypertension pulmonaire, une atteinte médiastino-pleurale ou une PID. Ce chapitre est axé sur la prise en charge des PID spécifiques associées aux MII et en particulier des PID aiguës.

Corticothérapie

Bien qu'il n'existe aucun essai contrôlé, randomisé, la corticothérapie systémique reste la base du traitement. Elle est généralement débutée à la dose de 1 mg/kg par jour pendant quatre à huit semaines, suivie d'une décroissance progressive. Dans les formes les plus graves, des bolus intraveineux de méthylprednisolone de 500 à 1 000 mg/j, trois jours de suite, sont souvent réalisés [30,39]. La majorité des équipes prescrit une prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole afin de prévenir la survenue de cette complication infectieuse opportuniste particulièrement redoutée dans ce contexte.

Dans les cas de PID d'installation lente et peu sévères [20], l'évolution est généralement favorable, avec une corticothérapie isolée (90–100 % des cas). Par contre, dans les formes rapidement progressives (en moins de deux mois) ou dans les présentations aiguës (moins d'un mois), son efficacité semble moins nette (7–44 % des cas), justifiant l'association quasi systématique d'un traitement immunosuppresseur [16,50].

Immunosuppresseurs conventionnels

Les immunosuppresseurs le plus souvent prescrits sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil (MMF), la ciclosporine ou le tacrolimus. Aucune étude n'a montré la supériorité de l'un par rapport aux autres dans la prise en charge des PID de MII (Tableau 3).

Même s'il n'est pas une molécule de choix pour traiter l'atteinte musculaire, le cyclophosphamide est le plus utilisé en cas de PID rapidement progressive ou aiguë, avec en général trois à six perfusions intraveineuses mensuelles de 0,5 à 0,7 g/m^2 sans dépasser 1,3 g/injection chez un sujet à fonction rénale normale. Il permet une amélioration significative de la fonction respiratoire chez plus de 50 % des patients ayant une PID de MII, si l'on définit comme cliniquement significative une amélioration de la CVF supérieure ou égale à 10 % de la valeur théorique et/ou de la DLCO supérieure ou égale à 15 % de la valeur théorique ou une diminution inférieure ou égale à 10 % du score TDM. Il semble également qu'un traitement précoce par cyclophosphamide soit associé à une meilleure réponse [60]. Bien que rares, les études rapportant l'utilisation du MMF sont encourageantes, et le MMF pourrait devenir l'immunosuppresseur de choix des PID associées aux MII (Tableau 3).

Tableau 3 Traitements immunosuppresseurs au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques				
Médicament	Posologie	Indication	Efficacité Tolérance	Références
Immunosuppresseurs conventionnels				
Cyclophosphamide	500 mg/m ² 3–6 perfusions mensuelles	PID avec retentissement important PID rapidement progressives	Amélioration significative clinique et TDM	[39,55,56]
Azathioprine	2–3 mg/kg par jour	Épargne cortisonique Relais du cyclophosphamide PID chroniques de MII en première ligne	Amélioration clinique et fonctionnelle 24–75 % des patients	[39,50]
Méthotrexate	15–25 mg/ semaine	PID chroniques Syndrome des antisynthétases	L'efficacité pourrait être plus rapide et supérieure à l'azathioprine au cours du syndrome des antisynthétases Réticences liées à sa pneumotoxicité	[39]
Mycophénolate mofétil	2–3 g/j	Épargne cortisonique Relais du cyclophosphamide	Rôle bénéfique au cours des connectivites et en particulier des MII (<i>n</i> = 32) avec une amélioration significative de la CVF à 2 et 3 ans de traitement Peu de données dans les formes aiguës	[57,58]
Ciclosporine A	5–7,5 mg/kg par jour Concentration résiduelle cible : 100–200 mg/ml	PID rapidement progressives de MII 2 ^e ou 3 ^e ligne de traitement dans les formes chroniques	La ciclosporine pourrait être efficace dans 56 à 80 % des cas en 1 ^{re} ligne et 23 à 80 % des cas en 2 ^e ligne En cas de surdosage, forte incidence de toxicité rénale, digestive, d'anomalies du métabolisme glucidique et d'hypertension artérielle	[39,50]
Tacrolimus	1–4 mg/j Concentration résiduelle cible : 5–20 ng/ml	Dans les PID aiguës ou subaiguës 2 ^e ou 3 ^e ligne de traitement dans les formes	Cas d'amélioration sous tacrolimus prescrit en 1 ^{re} intention, notamment outré-Atlantique. Survie sans événement et sans rechute de la maladie plus longue Toxicité moindre que la ciclosporine mais risque accru de diabète en association aux corticoïdes	[50,59]
Thérapies ciblées				
Rituximab	700 mg/m ² à 2 semaines d'intervalle	PID chroniques ou rapidement progressives au cours du syndrome des antisynthétases	Séries rétrospectives, essai multicentrique ouvert de phase II Amélioration ou stabilité chez la majorité des patients	[51–53]
Anti-TNF alpha		Non recommandé	Résultats contradictoires	[54]
Autres molécules^a				
PID : pneumopathie interstitielle diffuse ; TNF : <i>tumor necrosis factor</i> ; MII : myopathie inflammatoire idiopathique.				
^a D'autres traitements sont en cours d'évaluation : le tocilizumab (un antagoniste du récepteur de l'interleukine 6), l'alemtuzumab (un anticorps anti-CD52), l'abatacept (un costimulateur de CD28 et CTLA-4), le sifalimumab (un anticorps anti-interféron α) et le basiliximab (anticorps anti-CD25, antirécepteur de l'IL-2 qui est présent sur les lymphocytes T et B).				

Thérapies ciblées

Généralement administré en association à une corticothérapie, le rituximab pourrait être efficace dans les PID chroniques ou rapidement progressives au cours du syndrome des antisynthétases (Tableau 3) [51–53]. Il n'y a pas de donnée permettant de privilégier le schéma lymphome (quatre injections hebdomadaires de 375 mg/m²) ou le schéma maladie auto-immune de deux injections d'une dose fixe de 1 g à deux semaines d'intervalle. Le rituximab permettrait une décroissance significative de la posologie quotidienne de prednisone (de 20 à 9 mg/j) [51]. Du fait du nombre limité de patients dans ces séries, le rituximab n'est actuellement pas administré en première ligne et mérite d'être évalué dans des essais prospectifs de plus grande envergure.

Les études cliniques ouvertes et non contrôlées sont contradictoires pour les anti-TNF α , avec plusieurs études négatives quelle que soit la molécule utilisée. De ce fait, l'utilisation des anti-TNF α n'est pas recommandée.

Autres approches thérapeutiques

Les immunoglobulines intraveineuses ont prouvé leur efficacité sur l'atteinte musculaire des MII, justifiant leur recommandation, notamment pour les troubles de la déglutition et/ou les pneumopathies d'inhalation [61]. Ces troubles de déglutition sont impératifs à rechercher et imposent un arrêt de l'alimentation orale, voire un transfert en soins intensifs dans les formes les plus graves. Il existe un large consensus pour proposer les immunoglobulines en plus de la corticothérapie afin de raccourcir le délai de réponse au traitement. La dose et l'intervalle entre les doses dépendent de la sévérité de l'atteinte et de la réponse au traitement. En général, elles sont administrées à la dose de 2 g/kg tous les mois [54]. Il est préférable d'administrer ce traitement sur une période de quatre à cinq jours comme cela avait été initialement proposé par Dalakas et al. [62]. Ce mode d'administration diminuerait le risque thrombotique des immunoglobulines intraveineuses qui mérite d'être prévenu par l'administration d'une anticoagulation à dose prophylactique.

Bien que classiquement inefficaces sur l'atteinte pulmonaire, quelques rares cas d'amélioration de PID aiguës de MII traitées par immunoglobulines intraveineuses ont été rapportés [63,64].

Les échanges plasmatiques ont été proposés pour les atteintes musculaires et les PID des MII, mais ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, y compris dans les formes amyopathiques [65,66]. Là encore, la balance risque/bénéfice est délicate, avec des précautions particulières quant aux risques infectieux et aux complications vasculaires.

Bien que toujours controversée, la transplantation pulmonaire est une option en cas d'échec des traitements médicamenteux [19,67]. Dans le travail d'Ameye et al., les auteurs

comparaient les patients transplantés pour une PID de MII aux patients transplantés pour une autre PID [67]. Au total, sur 90 transplantations pulmonaires réalisées entre janvier 2004 et août 2013 à Leuven, cinq patients avaient une PID de MII. L'âge moyen au moment de la greffe était de 54,4 \pm 4,3 ans. Pour les PID de MII, les taux de survie à un, deux et cinq ans étaient respectivement de 100, 75 et 75 %. Pour la FPI, les taux étaient de 86, 67 et 58 %, et enfin pour les PID associées à d'autres connectivites, ils étaient de 86, 63 et 57%, respectivement [67]. Il n'y avait donc pas de différence de survie entre les groupes, sous réserve du faible effectif de PID de MII. Cependant, comme le rappellent ces auteurs, il est indispensable de s'assurer de l'absence de néoplasie, qui peut concerner 1,5 à 7,5 % des patients présentant une PID de MII. Il est également nécessaire de s'assurer de l'absence d'anomalie cardiaque, d'atteinte musculaire importante, notamment diaphragmatique ou du carrefour oropharyngé et de reflux gastro-œsophagien majeur qui représentent des contre-indications relatives discutées au cas par cas dans chaque centre [67].

Conclusion

Les PID sont fréquemment associées aux MII et grèvent la morbidité de ces patients. Leurs particularités reposent sur plusieurs points : le caractère aigu ou subaigu de l'installation de la PID qui peut concerner jusqu'à un quart des patients, l'atteinte des muscles respiratoires potentiellement associée et la prévalence élevée de pneumomédiastin, compliquant les formes rapidement progressives. La prise en charge de ces patients est multidisciplinaire. L'atteinte musculaire peut être très discrète et passer inaperçue si l'on ne pense pas à la rechercher. Il faut donc doser les CPK. De même, l'atteinte cutanée oriente fortement le diagnostic, mais peut être discrète et passer inaperçue. L'examen cutané doit être méticuleux à la recherche notamment de lésions ulcérées qui caractérisent les PID associées aux anticorps anti-MDA5, dont le pronostic est particulièrement sombre. La collaboration avec des équipes d'internistes, de pneumologues et d'immunologistes sensibilisées est nécessaire afin d'orienter les explorations auto-immunes et la prise en charge des patients. En l'absence d'essai contrôlé, le traitement des PID de MII reste très empirique, reposant essentiellement sur des avis d'experts. Les PID aiguës ou subaiguës requièrent en première intention une corticothérapie à fortes doses, très souvent associée au cyclophosphamide. De même que l'ordre des traitements, les modalités d'administration (rythmes, combinaisons thérapeutiques) ne sont pas consensuelles.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ (2015) Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. *BMC Med* 13:245
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al (2007) Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 176:636–43
- Park IN, Kim DS, Shim TS, et al (2007) Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 132:214–20
- Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, et al (2015) Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol* 67:1369–76
- Dobloug C, Garen T, Bitter H, et al (2015) Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis* 74:1551–6
- Bohan A, Peter JB (1975) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344–7
- Oddis CV, Rider LG, Reed AM, et al (2005) International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum* 52:2607–15
- Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al (1990) Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 77:1019–38
- Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK (2010) Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138:1464–74
- Schiffenbauer A (2014) Imaging: seeing muscle in new ways. *Curr Opin Rheumatol* 26:712–6
- Teixeira A, Cherin P, Demoule A, et al (2005) Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord* 15:32–9
- Marie I, Hachulla E, Cherin P, et al (2002) Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 47:614–22
- Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, et al (2008) Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum* 59:677–85
- Chua F, Highton AM, Colebatch AN, et al (2012) Idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease: ethnicity differences and lung function trends in a British cohort. *Rheumatology (Oxford)* 51:1870–6
- Marie I, Josse S, Hatron PY, et al (2013) Interstitial lung disease in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65:800–8
- Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK (2014) Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 35:239–48
- Lega JC, Fabien N, Reynaud Q, et al (2014) The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 13:883–91
- Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al (2012) Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 12:210–7
- Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al (2014) Patients with non-Jo1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 73:227–32
- Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al (2008) Interstitial lung disease and anti-Jo1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 63:53–9
- Sarkar K, Weinberg CR, Oddis CV, et al (2005) Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum* 52:2433–8
- Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, et al (2001) Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1182–5
- Chartrand S, Swigris JJ, Peykova L, et al (2016) A multidisciplinary evaluation helps identify the antisynthetase syndrome in patients presenting as idiopathic interstitial pneumonia. *J Rheumatol* 43:887–92
- Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC (1996) Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 26:459–67
- Hervier B, Uzunhan Y, Hachulla E, et al (2011) Antisynthetase syndrome positive for anti-threonyl-tRNA synthetase (anti-PL7) antibodies. *Eur Respir J* 37:714–7
- Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al (2013) Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 8:e60442
- Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al (2006) Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 39:233–41
- Stanciu R, Guiguet M, Musset L, et al (2012) Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol* 39:1835–9
- Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, et al (2009) Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 136:1341–7
- Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, et al (2003) Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 22:245–50
- Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, et al (2016) Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 is associated with rapidly progressive lung disease and poor survival in US patients with amyopathic and myopathic dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 68:689–94
- Uzunhan Y, Nunes H, Leroux G, et al (2013) Dermato-pulmonary syndrome associated with MDA5 antibodies: report of the first French series. *Eur Respir J* 42:P5114
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188:733–48
- Debray MP, Borie R, Revel MP, et al (2015) Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol* 84:516–23
- Yousem SA, Schneider F, Bi D, Oddis C, Gibson K, Aggarwal R (2014) The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-PL7/antithreonyl transfer RNA synthetase syndrome. *Hum Pathol* 45:1199–204
- Schneider F, Aggarwal R, Bi D, Gibson K, Oddis C, Yousem SA (2015) The pulmonary histopathology of anti-KS transfer RNA synthetase syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 139:122–5
- Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al (2014) Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One* 9:e98824

38. Leslie KO, Trahan S, Gruden J (2007) Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 28:369–78
39. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF (2011) Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 63:3439–47
40. Zou J, Guo Q, Chi J, et al (2015) HRCT score and serum ferritin level are factors associated to the 1-year mortality of acute interstitial lung disease in clinically amyopathic dermatomyositis patients. *Clin Rheumatol* 34:707–14
41. Le Goff B, Cherin P, Cantagrel A, et al (2009) The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-PL7/antithreonyl transfer RNA synthetase syndrome. *Arthritis Rheum* 61:108–18
42. Ma X, Chen Z, Hu W, et al (2016) Clinical and serological features of patients with dermatomyositis complicated by spontaneous pneumomediastinum. *Clin Rheumatol* 35:489–93
43. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Suzuki M (2000) Pneumomediastinum in dermatomyositis: association with cutaneous vasculopathy. *Ann Rheum Dis* 59:372–6
44. Rodrigues AJ, Jacomelli M, Scordamaglio PR, Figueiredo VR (2012) Spontaneous pneumomediastinum associated with laryngeal lesions and tracheal ulcer in dermatomyositis. *Rev Bras Reumatol* 52:796–9
45. Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al (2013) Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J* 42:1271–82
46. Xu Y, Yang CS, Li YJ, et al (2016) Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 35:113–6
47. Ikeda S, Arita M, Misaki K, et al (2015) Comparative investigation of respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangiitis between PR3-ANCA positive and MPO-ANCA positive cases: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 15:78
48. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, et al (2009) Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 60:2183–92
49. Tanaka A, Tsukamoto H, Mitoma H, et al (2015) Serum progranulin levels are elevated in dermatomyositis patients with acute interstitial lung disease, predicting prognosis. *Arthritis Res Ther* 17:27
50. Lega JC, Reynaud Q, Belot A, Fabien N, Durieu I, Cottin V (2015) Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur Respir Rev* 24:216–38
51. Marie I, Dominique S, Janvresse A, et al (2012) Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome. *Respir Med* 106:581–7
52. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, et al (2015) Efficacy of rituximab in refractory inflammatory myopathies associated with anti-synthetase auto-antibodies: an open-label Phase II Trial. *PLoS One* 10:e0133702
53. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al (2016) Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 55:1318–24
54. Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV (2015) Treatment of inflammatory myopathy: emerging therapies and therapeutic targets. *Expert Rev Clin Immunol* 11:1265–75
55. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, et al (2003) Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 32:273–84
56. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al (2007) Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 46:124–30
57. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP (2010) Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62:1496–501
58. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al (2013) Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 40:640–6
59. Kurita T, Yasuda S, Oba K, et al (2015) The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 54:39–44
60. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G (2015) Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol* 34:99–105
61. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al (2012) Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 78:1009–15
62. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al (1993) A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329:1993–2000
63. Bakewell CJ, Raghu G (2011) Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest* 139:441–3
64. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al (2009) Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung* 187:201–6
65. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al (1992) Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 326:1380–4
66. Ideura G, Hanaoka M, Koizumi T, et al (2007) Interstitial lung disease associated with amyopathic dermatomyositis: review of 18 cases. *Respir Med* 101:1406–11
67. Ameye H, Ruttens D, Benveniste O, et al (2014) Is lung transplantation a valuable therapeutic option for patients with pulmonary polymyositis? Experiences from the Leuven transplant cohort. *Transplant Proc* 46:3147–53