

Etude MISSc : caractéristiques des patients sclérodermiques atteints de myosite à inclusion

1. Porteur : ANQUETIL Céline, interne, Service de Médecine Interne – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille – rue Michel Polonovski – 59000 Lille
Fax: 03 20 44 54 59 cel.anquetil@gmail.com

2. Responsables :

- Dr SOBANSKI Vincent, CCA, Service de Médecine Interne – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille – rue Michel Polonovski – 59000 Lille

Fax: 03 20 44 54 59 vincent.sobanski@chru-lille.fr

- Pr LAUNAY David, PU-PH, Service de Médecine Interne – Hôpital Claude Huriez – CHRU Lille – rue Michel Polonovski – 59000 Lille

Fax: 03 20 44 54 59 david.launay@chru-lille.fr

- Pr BENVENISTE Olivier

Centre de Référence des Maladies Neuro-Musculaires. Equipe du muscle inflammatoire, UMRS 974, UPMC – INSERM - Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP
olivier.benveniste@aphp.fr

3. Résumé :

Au cours de la sclérodermie systémique (SSc), une atteinte musculaire est présente chez 7 à 81% des patients allant de simples myalgies aux myopathies inflammatoires. Il existe dans la littérature quelques cas d'association entre SSc et myosite à inclusion. La myosite à inclusion se caractérise par une atteinte musculaire mixte inflammatoire et dégénérative avec un pronostic et une évolution différents des autres myopathies inflammatoires. La myosite à inclusion répond généralement pas ou mal aux traitements classiques des myosites inflammatoires. Afin d'aider au diagnostic plus précoce, de nouveaux outils diagnostiques ont été identifiés comme les anticorps sériques anti-5'nucléotidase cytoplasmique ou les marqueurs histologiques TDP-43 et p-62 sur la biopsie musculaire.

L'objectif principal de cette étude cas-témoin est de comparer les caractéristiques cliniques, immunologiques et histologiques des patients sclérodermiques ayant une myosite à inclusion à ceux ayant une autre myosite inflammatoire. L'objectif secondaire est d'évaluer l'apport diagnostique des nouveaux marqueurs TDP-43 et p-62 pour le diagnostic de myosite à inclusion au cours de la SSc. Nous espérons pouvoir mettre en évidence des caractéristiques cliniques, biologiques et/ou histologiques permettant de mieux suspecter la présence d'une myosite à inclusion chez un patient ayant une SSc et ainsi mieux guider le traitement.

4. Curriculum vitae

ANQUETIL Céline

43 rue Ambroise Thomas

59000 LILLE

0626263125

cel.anquetil@gmail.com

Etudiante en DES de médecine interne

• Formation

- 2011-2015* Université Lille 2 :
– 2014 : DIU Rein et maladies systémiques
– 2013 : DIU Rhumatismes inflammatoires et maladies systémiques
- 2005-2011* Université Paris-Descartes :
– 2011 :
 ○ ECN : rang 660
 ○ Diplôme de fin de DCEM
– 2007-2008 : M1 santé de physiologie-pharmacologie-toxicologie
– 2005-2006 : obtention du concours de PCEM1
- Juin 2005* Lycée Louis-le-Grand à Paris Baccalauréat S spécialité Mathématiques
mention Très Bien

• Stages et compétences

- 2011-2015* Internat : Court Séjour Gériatrique CHRU Lille
Médecine interne CHRU Lille
Onco-hématologie Saint- Vincent GHICL
Réanimation CH Dron Tourcoing
Médecine interne CHRU Lille
Rhumatologie Saint-Philibert GHICL Lille
Infectiologie CH Douai
Neuro-vasculaire CHRU Lille
- 2008-2011* Externat : Stages au sein des hôpitaux de la faculté Paris-Descartes PARIS et
du Centre Hospitalier de Libreville GABON

• Publications

- 2013* Poster à la SNFMI Choc hémorragique révélant des micro-anévrysmes au cours du lupus. C. Anquetil, C. Stavris, N. Chanson, M. Lambert, E. Hachulla, D. Launay, P-Y. Hatron, Médecine interne, Hôpital C. Huriez CHRU LILLE
- 2010* Kikuchi-Fujimoto disease in Gabon. Description of first 2 cases in Gabon
Iba Ba J, Nzenze JR, Missounga L, Bignoumba Ibouili R, Anquetil C, Moussavou Kombila JB, Boguikouma JB. Med Trop (Mars). 2010
Apr;70(2):175-6.

5. Etude :

Objectif principal

Comparer les caractéristiques cliniques, immunologiques et histologiques des patients sclérodermiques ayant une myosite à inclusion à ceux ayant une autre myosite inflammatoire

Objectifs secondaires

Evaluer l'apport diagnostique des nouveaux marqueurs TDP-43 et p-62 pour le diagnostic de myosite à inclusion au cours de la SSc.

Justification du projet

Au cours de la sclérodermie systémique (SSc), une atteinte musculaire est présente chez 7 à 81% des patients selon les études [1]. Cette importante variation est liée aux critères utilisés mais reflète également les difficultés à étiqueter la symptomatologie musculaire au cours de la SSc. Il existe en effet un large spectre de manifestations musculaires allant des simples myalgies aux véritables myopathies inflammatoires en passant par les formes de syndrome de chevauchement. Diagnostiquer une atteinte musculaire au cours de la SSc a de plus un impact pronostique et thérapeutique [1].

Première myopathie inflammatoire après 40 ans, la myosite à inclusion se caractérise par une atteinte musculaire mixte inflammatoire et dégénérative. Distincte par son phénotype clinique, immunologique, histologique, son pronostic et son évolution différent des autres myopathies inflammatoires [2,3]. Actuellement, de nouveaux outils diagnostiques sont décrits comme les anticorps sériques anti-5'nucléotidase cytoplasmique [4] et les marqueurs histologiques TDP-43 et p-62 sur la biopsie musculaire [5]. Dans la littérature [6-8] et dans notre cohorte, nous avons identifié plusieurs cas d'association de SSc et de myosite à inclusion. L'étude de ces cas a mis en évidence un délai diagnostique important et une exposition des patients à des traitements immunosuppresseurs peu efficaces ou responsables de complications.

Méthodes :

L'objet de cet appel à observations est de réaliser une étude cas-témoins multicentrique rétrospective. Nous souhaitons répertorier les cas de patients présentant une sclérodermie systémique et une myosite à inclusion. Nos deux critères d'inclusion sont :

- Patient présentant une sclérodermie systémique : selon les critères de classification ACR/EULAR 2013 Diagnostic de sclérodermie si score ≥ 9

Item	Sub-item(s)	Points
Epaississement cutané des doigts des 2 mains s'étendant jusqu'aux articulations métacarpo-phalangiennes (<i>critère suffisant</i>)	-	9
Epaississement cutané des doigts (<i>ne compter que le score le plus élevé</i>)	Doigts boudinés Sclérodactylie (en distalité des articulations métacarpo-phalangiennes, mais proximale jusqu'aux articulations interphalangiennes)	2 4
Atteintes pulpaire (<i>ne compter le score que le plus élevé</i>)	Ulcères pulpaire Cicatrices déprimées pulpaire	2 3
Télangiectasies	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2
HTAP et/ou pneumopathie infiltrative (<i>score maximum 2</i>)	HTAP Pneumopathie infiltrative	2 2
Phénomène de Raynaud	-	3
Auto-anticorps associés à la sclérodermie systémique (anti-centromères, anti-topoisomérase I [anti-Sc170], anti-RNA-polymérase de type III) (<i>score maximum 3</i>)	Anti-centromère Anti-topoisomérase I Anti-RNA-polymérase de type III	3

- Patient présentant une myosite à inclusion : selon les critères de Lloyd [9] Diagnostic de myosite à inclusion si 1+2+3

N°1	Déficit des fléchisseurs des doigts ou des quadriceps
-----	---

N°2	Inflammation endomysiale
N°3	Invasion de fibres non nécrotiques Ou vacuoles bordées

L'objectif principal de MISSc est de décrire le phénotype clinique, immunologique et histologique des patients avec une myosite à inclusion et une SSc. Nous comparerons les caractéristiques de ces patients à celles de patients sclérodermiques ayant une autre myopathie inflammatoire. Pour cela, pour tout cas de myosite à inclusion seront inclus dans le groupe témoin 3 patients sclérodermiques ayant une myosite inflammatoire prouvée histologiquement mais ne répondant pas aux critères de Loyd. Notre objectif secondaire est d'évaluer l'apport diagnostique des nouveaux marqueurs TDP-43 et p-62 pour le diagnostic de myosite à inclusion au cours de la sclérodermie. Ces marquages seront effectués par le laboratoire d'Anatomo-Pathologie du CHRU de Lille sur les biopsies musculaires des cas et des témoins. La lecture des lames d'anatomopathologie sera donc centralisée. Il n'y a pas de nombre de patient à atteindre. Toutes les observations disponibles seront incluses dans l'étude.

Résultats attendus :

L'identification de caractéristiques cliniques, biologiques et/ou histologique évocateurs de myosite à inclusion chez les patients présentant une sclérodermie pourrait à terme améliorer le délai de diagnostic de cette atteinte musculaire et permettrait une meilleure prise en charge thérapeutique.

Bibliographie :

- [1] Ranque B, Berezne 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. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2010;39:498–505.
- [2] Allenbach Y, Benveniste O. [Autoantibody profile in myositis]. *Rev Med Interne* 2014;35:437–43.
- [3] Benveniste, O., Stenzel, W., Hilton-Jones, D., Sandri, M., Boyer, O., & van Engelen, B. G. M. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *ActaNeuropathologica* 2015, 129(5), 611–624.
- [4] Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility. *Muscle Nerve* 2014;50:488–92.
- [5] Dubourg O, Wanschitz J, Maisonobe T, Béhin A, Allenbach Y, Herson S, et al. Diagnostic value of markers of muscle degeneration in sporadic inclusion body myositis. *ActaMyologica* 2011;30:103.
- [6] Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Yamaji C, Takai S, et al. A case of inclusion body myositis with systemic sclerosis. *Modern Rheumatology* 2003;13:0087–9.
- [7] Selva-O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Labrador-Horrillos M, Solans-Laque R, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Anti-PM-Scl antibodies in a patient with inclusion body myositis. *Rheumatology* 2003;42:1016–8.
- [8] Bhansing KJ, Lammens M, Knaapen HKA, van Riel PLCM, van Engelen BGM, Vonk MC. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology. *ArthritisRes. Ther.* 2014;16:R111.
- [9] Lloyd, T. E., Mammen, A. L., Amato, A. A., Weiss, M. D., Needham, M., & Greenberg, S. A. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology* 2014, 83(5), 426–433.