

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Myosite à inclusions**

## **Argumentaire scientifique**

**Septembre 2021**

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021 1

Cet argumentaire a servi de base à l'élaboration du PNDS myosites à Inclusions.

Le PNDS est téléchargeable sur les sites des Filières Maladies Rares Filnemus (<https://www.filnemus.fr/>) et Fai2R (<https://www.fai2r.org/>) ainsi que sur le site de la Société Française de Myologie (<https://www.sfmyologie.org/>).



# Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	9
PREAMBULE .....	10
<b>1 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....</b>	<b>11</b>
<b>2 INTRODUCTION SUR LA MYOSITE A INCLUSIONS.....</b>	<b>12</b>
<b>3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE .....</b>	<b>13</b>
3.1 EPIDEMIOLOGIE.....	13
3.1.1 Prévalence.....	13
3.1.2 Incidence .....	14
3.1.3 Données générales.....	14
3.2 SIGNES CLINIQUES, EXAMEN PHYSIQUE .....	15
3.2.1 Signes cliniques au début de la maladie .....	15
3.2.2 Faiblesse musculaire .....	18
3.2.3 Autres signes physiques .....	22
3.2.4 Atteinte respiratoire.....	23
3.2.5 Atteinte cardiaque .....	24
3.2.6 Comorbidités, pathologies associées .....	26
3.3 EXAMENS PARACLINIQUES .....	28
3.3.1 Biologie .....	28
3.3.2 Auto-anticorps anti-cN-1A (= cytosolic 5'-nucleotidase 1A, NT5C1A, cN1A, cN-1A, antigène Mup44) .....	30
3.3.3 Autres marqueurs biologiques .....	33
3.3.4 Association/prédisposition génétique .....	33
3.3.5 Imagerie musculaire.....	34
3.3.6 Electroneuromyogramme .....	39
3.3.7 Biopsie musculaire.....	40
3.4 DIAGNOSTIC : LES CRITERES.....	45
3.5 EVOLUTION NATURELLE DE LA MALADIE .....	47
3.5.1 Aggravation progressive des troubles moteurs et de déglutition.....	47
3.5.2 Facteurs de progression rapide de la maladie : .....	47
3.5.3 Diminution de la qualité de vie.....	48
3.5.4 Mortalité .....	48
3.6 EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA MALADIE ET DU RETENTISSEMENT .....	49
3.6.1 Evaluation des troubles la déglutition .....	49
3.6.2 Evaluation de la force et de la fonction musculaires .....	52
3.6.3 Evaluation de la fonction respiratoire .....	54
3.6.4 Evaluation nutritionnelle .....	54

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021 4

3.7	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	56
3.7.1	<i>Myopathies vacuolaires</i> .....	56
3.7.2	<i>Myopathies inflammatoires acquises</i> .....	59
3.7.3	<i>Sclérose latérale amyotrophique</i> .....	60
3.8	ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT.....	66
<b>4</b>	<b>PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>68</b>
4.1	OBJECTIFS GENERAUX.....	68
4.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES.....	69
4.3	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET ADAPTATION DU MODE DE VIE.....	69
4.4	PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE EN CAS D'ATTEINTE DES MEMBRES.....	70
4.4.1	<i>Corticoïdes</i> .....	74
4.4.2	<i>Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)</i> .....	74
4.4.3	<i>Ig sous cutanées (IgSC)</i> .....	76
4.4.4	<i>Interféron bêta-1a</i> .....	77
4.4.5	<i>Azathioprine</i> .....	78
4.4.6	<i>Methotrexate</i> .....	78
4.4.7	<i>Mycophénolate Mofetil (Cellcelt)</i> .....	78
4.4.8	<i>Cyclosporine A, tacrolimus</i> .....	79
4.4.9	<i>Oxandrolone</i> .....	79
4.4.10	<i>Globuline anti-thymocytes (anti lymphocytes T) intraveineuse</i> .....	79
4.4.11	<i>Etanercept</i> .....	79
4.4.12	<i>Irradiation corps entier</i> .....	80
4.4.13	<i>Plasmaphérèses</i> .....	80
4.4.14	<i>Alentuzumab (Campath-1H)</i> .....	80
4.4.15	<i>Bimagrumab/ BYM338</i> .....	81
4.4.16	<i>Simvastatine</i> .....	81
4.4.17	<i>Vitamine C</i> .....	81
4.4.18	<i>Arimoclomol</i> .....	82
4.4.19	<i>Anakinra</i> .....	82
4.4.20	<i>Vaccin anti-amyloïde, immunisation bêta-amyloïde</i> .....	83
4.4.1	<i>Rituximab</i> .....	83
4.4.2	<i>Lithium</i> .....	83
4.4.3	<i>Etudes thérapeutiques précliniques, études en cours</i> :.....	84
4.5	TRAITEMENTS INTERVENTIONNELS EN CAS DE DYSPHAGIE.....	84
4.5.1	<i>Myotomie cricopharyngée</i> .....	85
4.5.2	<i>Dilatation du sphincter supérieur de l'œsophage</i> .....	85
4.5.3	<i>Injections de toxine botulique A</i> .....	85
4.5.4	<i>Gastrostomie per cutanée</i> .....	86

4.6	PRISE EN CHARGE PARAMEDICALE .....	86
4.6.1	<i>Kinésithérapie, réadaptation physique</i> .....	86
4.6.2	<i>Orthophonie</i> .....	88
4.6.3	<i>Nutrition, diététicienne</i> .....	90
4.6.4	<i>Ergothérapie, Adaptation du domicile, Appareillage</i> .....	91
4.6.5	<i>Psychologique, psychiatrique</i> .....	92
4.7	PRESTATION SOCIALES, AIDES FINANCIERES, HUMAINES ET TECHNIQUES .....	92
4.7.1	<i>Prise en charge par l'Assurance maladie</i> .....	92
4.7.2	<i>Compensation du handicap, Maison départementale des personnes handicapées (MDPH)</i> .....	92
4.7.3	<i>Allocation personnalisée d'autonomie, APA</i> .....	95
4.8	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....	95
4.9	CAS PARTICULIER : EN CAS D'ANESTHESIE GENERALE.....	95
<b>5</b>	<b>SUIVI</b> .....	<b>96</b>
5.1	SUIVI CLINIQUE.....	96
5.1.1	<i>Suivi neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques</i> .....	96
5.1.2	<i>Suivi par un rééducateur fonctionnel et ergothérapeute : appareillage et adaptation du domicile</i> .....	96
5.1.3	<i>Suivi ORL</i> .....	96
5.1.4	<i>Suivi nutritionnel</i> .....	96
5.1.5	<i>Suivi psychologique</i> .....	96
5.2	SUIVI PARACLINIQUE .....	96
<b>6</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITEES DANS LE TEXTE</b> .....	<b>97</b>
6.1	ARTICLES DE REVUE, GUIDELINES ET REUNIONS DE CONSENSUS .....	97
6.2	EPIDEMIOLOGIE.....	98
6.3	CLINIQUE .....	99
6.4	EVALUATION MUSCULAIRE .....	101
6.5	DYSPHAGIE .....	101
6.6	ATTEINTE RESPIRATOIRE .....	102
6.7	ATTEINTE CARDIAQUE .....	102
6.8	ANALYSES BIOLOGIQUES .....	103
6.9	ANATOMOPATHOLOGIE .....	104
6.10	IMAGERIE .....	105
6.11	ELECTRONEUROMYOGRAMME.....	106
6.12	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	107
6.13	CRITERES DIAGNOSTIQUES .....	107
6.14	OUTILS ET ECHELLES D'ÉVALUATION DE LA DYSPHAGIE ET DE LA FORCE MOTRICE.....	108
6.15	PHYSIOPATHOLOGIE.....	109
6.16	TRAITEMENT MEDICAMENTEUX .....	111

6.17	TRAITEMENT DE LA DYSPHAGIE .....	112
6.18	SUIVI .....	113
<b>ANNEXE 1.</b>	<b>RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES .....</b>	<b>118</b>
	RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	118
	CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES.....	121
<b>ANNEXE 2.</b>	<b>LISTE DES PARTICIPANTS.....</b>	<b>122</b>
<b>ANNEXE 3.</b>	<b>COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS</b>	
	<b>123</b>	
	ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....	123
	INFORMATIONS GENERALES.....	123
	CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE DES MALADIES NEUROMUSCULAIRES .....	124
	LISTE DES LABORATOIRES D'ANATOMOPATHOLOGIQUE REFERENTS .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
<b>ANNEXE 4. CRITERES DIAGNOSTIQUES .....</b>		<b>124</b>
	1/ CRITERES DE GRIGGS ET COL. PUBLIE EN 1995.....	128
	2/ LES CRITERES ENMC 2011, PUBLIE EN 2013 PAR ROSE ET COL.....	129
	3/ ALGORITHME DECISIONNEL PROPOSE POUR LE DIAGNOSTIC DE MI SPORADIQUE PAR MASTAGLIA ET COL. ....	130
<b>ANNEXE 5 : ASPECTS CLINIQUES ET PARACLIQUES DES PATIENTS .....</b>		<b>131</b>
	1/ ASPECT DES MAINS LORS DE LA FLEXION VOLONTAIRE DES DOIGTS. (156) .....	131
	2/ ATROPHIE QUADRICIPITALE ASYMETRIQUE (156) .....	131
	3/ ANOMALIES ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	133
	4/ LES DIFFERENTS PATTERNS D'IMMUNOMARQUAGE P62, LE TYPE I EST RETROUVE DANS LA MYOSITE A INCLUSIONS .....	134
<b>ANNEXE 6. SCORES .....</b>		<b>135</b>
	1) TESTING MANUEL (ECHELLE MRC) .....	135
	2) TEST DE MARCHÉ DE DEUX MINUTES.....	136
	3) TEST DE MARCHÉ DE 10 METRES.....	136
	4) MONTEE DE 4 MARCHES D'ESCALIER.....	136
	5) TESTS FONCTIONNELS.....	137
	6) ECHELLE DE BROOKE ET VIGNOS .....	137
	7) ECHELLE DE MESURE DE LA FONCTION MOTRICE (MFM) : .....	138
	8) INCLUSION BODY MYOSITIS-FUNCTIONAL RATING SCALE (IBM-FRS) .....	141
	TRADUCTION FRANÇAISE IBM FRS .....	144
	9) ECHELLE D'ÉVALUATION DES MYOSITES A INCLUSION, IWCI .....	146
	10) SPORADIC INCLUSION BODY MYOSITIS PHYSICAL FUNCTIONING ASSESSMENT (SIFA) .....	147
	11) ECHELLE DE HANDICAP A 9 NIVEAUX DE ROTTERDAM .....	148
	12) INDEX DE BARTHEL .....	151

13) THE RIVERMEAD MOBILITY INDEX (182).....	153
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES CITEES DANS LE TEXTE .....</b>	<b>154</b>

## Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Aide personnalisée à l'autonomie
CCAS	Centre communal d'actions sociales
cN1A	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A
CPK	Créatine Phospho Kinase
DFT	Démence fronto-temporale
ENMC	European NeuroMuscular Center
Et col	Et collaborateurs
HAS	Haute Autorité de Soins
HTLV1	Human T-cell Leukemia Virus, Virus T lymphotrope humain
IAH	Index d'apnées-hypopnées/heure de sommeil
IC	Intervalle de Confiance
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
ME	Microscopie électronique
MI	Myosite à inclusions
MRC	Medical Research Council
NT5C1A	Cytosolic 5'-nucleotidase 1A
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SAHOS	Syndromes d'apnées/hypopnées obstructives
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
TDM	Tomodensitométrie
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Préambule

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS. L'argumentaire du PNDS et le PNDS sur La Myosite à Inclusions ont été élaborés selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

## Argumentaire

### 1 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la démarche diagnostique, le parcours de soins et la prise en charge d'un patient atteint de myosite à inclusions. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie sur l'ensemble du territoire. Le PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec les médecins spécialistes, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin-conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

## 2 Introduction sur la Myosite à Inclusions

La myosite à inclusions sporadique est une myopathie de début tardif, d'évolution insidieuse, affectant des patients de plus de 50 ans. C'est la plus fréquente des myopathies après 50 ans (1). Elle est caractérisée par une faiblesse et une amyotrophie asymétriques intéressant principalement les muscles quadriceps, fléchisseurs communs profonds des doigts et fléchisseurs des poignets, et une dysphagie. La prévalence est de 24.8/1 000 000 habitants dans une population caucasienne. L'âge médian de survenue est de 67 ans, le sexe ratio est de 3 hommes pour 2 femmes (2). Le diagnostic de myosite à inclusion est posé en utilisant des critères démographiques, cliniques, électromyographiques et anatomopathologiques. Les derniers critères diagnostiques ont été revus en 2011 (3). La biopsie musculaire est caractérisée par la coexistence d'infiltrats inflammatoires endomysiaux (infiltration focale de lymphocytes CD8 dans les fibres musculaires, sans nécrose, expression diffuse de l'HLA de type 1), et de lésions de vieillissement musculaire prématuré (anomalies mitochondriales, dépôts amyloïdes intracellulaires, vacuoles bordées et inclusions cytoplasmiques et nucléaires d'agrégats protéiques). L'association de ces deux types d'anomalies a conduit à 2 hypothèses principales pour expliquer la maladie : l'hypothèse dysimmunitaire, et l'hypothèse dégénérative. Les anomalies en IRM musculaire prédominent aux membres inférieurs avec un gradient disto-proximal sur les cuisses (4). L'évolution est lentement progressive, mais peut conduire à un handicap fonctionnel majeur avec nécessité d'une aide à la marche pouvant aller jusqu'à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Les troubles de déglutition peuvent conduire à une perte de poids et des complications pulmonaires infectieuses. La mortalité est légèrement augmentée, rattachée aux troubles de déglutitions et aux pneumopathies d'inhalation. La qualité de vie des patients est altérée. Aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité à ce jour. La prise en charge est fonctionnelle : kinésithérapeutique et orthophonique mais aussi psychologique et sociale. Les diagnostics différentiels incluent d'autres myopathies inflammatoires (polymyosites), les myopathies vacuolaires d'origine génétique (myopathie par mutation de *GNE* et myopathies myofibrillaires) et les maladies du motoneurone (SLA).

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Epidémiologie

##### 3.1.1 Prévalence

Grâce à la méta-analyse récente de Callan et col (5), la prévalence de la myosite à inclusion est estimée dans la population générale à 24.8/1 000 000 d'habitants (IC 95% : 20.0-29.6). Les données sont très variables selon les études, les bornes extrêmes allant de 4.5 à 52.2 cas pour 1 000 000 d'habitants (6,2,7,5).

Chez les personnes de plus de 50 ans, la prévalence ajustée est de 35 à 50/ 1 000 000 d'habitants (6). Selon la localisation géographique, cette prévalence varie : Turquie : 1 à 3.8/1 000 000 (8), 4.7 aux Pays-Bas (9), 9.8 au Japon (10), 33 en Norvège (11) 50 en dans la partie ouest de l'Australie (6).

**Commenté [a1]:** Désolée je ne trouve rien pour la France uniquement (Benveniste pas de prévalence et sa série comprend une population française mais aussi anglaise)

#### Epidémiologie : répartition géographique de la prévalence de la myosite à inclusions par million d'habitants



La prévalence tend à augmenter dans la population japonaise entre 1991 (1.28/1.000.000) et 2003 (9.28/1.000.000) (10). Les auteurs avancent expliquent cela par l'augmentation de l'espérance de vie, la meilleure performance diagnostique et de la modification des habitudes de vie (sédentarité) (10,12).

### 3.1.2 Incidence

Elle varie de 2 à 6 nouveaux cas par an pour 1 000 000 d'habitants dans une population Norvégienne suivie pendant 10 ans (11) à 8/1 000 000/ an en Australie (13).

L'incidence a augmenté dans la population Japonaise entre 1995 et 2011 (12), de 3.6 +/-1.6 cas/an jusqu'en 2002 et de 4.9+/-3.1 après 2002 comparativement à 1995.

### 3.1.3 Données générales

Les myosites à inclusions sporadiques font partie des cinq myopathies inflammatoires idiopathiques reconnues par le 20<sup>ème</sup> workshop international publié en 2015, avec les polymyosites, dermatomyosites, myosites nécrosantes auto-immunes et les myosites non spécifiques (14).

La myosite à inclusions est actuellement la plus fréquente de myopathies acquises après l'âge de 50 ans, à fortiori après 70 ans (15,16). Le délai diagnostique est de 2.3 à 5.6 ans (11,17,18) et l'âge médian du diagnostic est de 66.9 ans (32-100 ans) (2). Il existe une prédominance masculine avec un sexe ratio de 3 hommes pour 2 femmes en Europe (2,18), 2 hommes pour 1 femme aux Etats Unis (15).

Etude	Nombre de patients	Délai diagnostique moyen, année	Age médian au diagnostic, année
Ringel et col, 1987 (19)	19	5.1	57.8
Lotz et col, 1989 (20)	40	6.1	56.1 (28-73)
Sayers et col., 1992 (21)	32	3	58
Beyenburg et col., 1993 (22)	36	6.1	47

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Lindberg et col., 1994 (23)	18	2.3	60.4
Amato et col., 1996 (24)	15	6	58
Peng et col., 2000 (25)	78	-	56.5
Felice and North, 2001 (26)	35	5.7	64.3
Badrising et col., 2005 (27)	64	-	57.6 (40-72)
Benveniste et col., 2011 (18)	136	5 (0.5-6.5)	61 (55-69)
Cox et col., 2011	66	-	57 (+/- 9)
Dimachkie et Barohn, 2013 (16)	51	5.1 (1-15)	61 (45-80)
Cortese et col., 2013 (28)	51	4.0 (0-17)	58.3
Nakanishi et col., 2013	73	-	67.9 (48-82)
Paltiel et col., 2015 (15)	916	4.7	-
Dobloug et col., 2015 (29)	100	5.6	69.9
Dobloug et Molberg, 2016 (2)	100	5.6	67

## 3.2 Signes cliniques, examen physique

### 3.2.1 Signes cliniques au début de la maladie

Etude	Nombre de patients	Atteinte initiale motrice, (n)					Atteinte initiale Dysphagie (n)	Atteinte initiale Musculaire et dysphagie
		Quadriceps	Loge AE	Membres supérieurs	MS + MI	Face		
Benveniste et col., 2011 (18)	136				87.5 % (119)			
		-	-	-	-	-	4.4 % (6)	8.1 % (11)

Beyenburg et col., 1993 (22)	36	58% symétrique 19% asymétrique	6%	?		-	?	-
Lotz et col., 1989 (20)	40	75 % proximal ou distal aux membres inférieurs		10 %	15%	-	-	10%
Badrising et col., 2005 (27)	64	63%	-	14% (FCPD)		-	9 % (6)	14 %
Needham et col., 2008 (30)	57	43% difficultés à se lever d'une chaise 27% difficultés à monter les escaliers 35% chutes	7% (4)	12% (distal) (7)		-	1.7 % (1)	-
Cortese et col., 2013 (28)	51	66.7 % (34) 25% des patients avec chutes inaugurales	15.7 % (8)	21.6 (FCPD) % (11)		-	9.8 % (5)	-
Cox et col., 2011 (31) (mêmes patients que Badrising et col 2005 !)	64	63%	-	14% (distal)		-	9%	
Dimachkie et col., 2013 (16)	51	-	-	-		2% (1)	15.6% (8)	-
Nakanishi et col., 2013 (12)	73	91%	-	5% distal	-	-	3%	-

Loge AE : antéroexterne, manifestée par un steppage

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

L'âge de début survient après 50 ans dans 80% des cas de la cohorte de 64 patients de Badrising et col publiée en 2005 (27), dans 100% des cas pour la cohorte de Benveniste et col publiée en 2011(18). Le début de la maladie peut être plus précoce chez les patients infectés par les virus VIH ou HTLV1 (32–34). Cependant, un début avant 45 ans doit faire reconsidérer le diagnostic.

Les premiers symptômes de la maladie sont :

- Un déficit moteur des membres isolé pour 119 patients de la cohorte de 136 patients de Benveniste et col publiée en 2011, soit 87.5 % des patients (18).
  - o L'atteinte prédomine aux membres inférieurs chez 63 à 77% des patients selon les études (18,27,30).
    - L'atteinte quadricipitale est la plus fréquente, manifestée par
      - Des difficultés à se lever d'une chaise (43% des patients de la cohorte de Badrising et col. avaient ce symptôme initial (27)),
      - Des difficultés à monter les escaliers (27% des patients de la cohorte de Badrising et col. avaient ce symptôme initial (27)),
      - Des chutes inexplicables (35% des patients de la cohorte de Badrising et col. avaient ce symptôme initial (27), 25% de celle de Cortese et col. (28)) (27,30,35).
    - 7% des patients de la cohorte de Needham et col. (57 patients) publiée en 2008 avaient une atteinte initiale distale manifestée par un steppage (30).
      - o L'atteinte inaugurale aux membres supérieurs prédominant en distalité concerne 12 à 20 % des patients (30,35), manifestée par des lâchages d'objets.
- Des troubles de déglutition isolés pour 6 patients de la cohorte de 136 patients de Benveniste et col publiée en 2011, soit 4.5 % des patients (18). Dans la cohorte de Badrising et col., la dysphagie inaugurale concernait 9% des patients (27), alors qu'un seul patient dans la cohorte de Needham avait cette symptomatologie isolée (1.7%) (30). Dans la cohorte de Damachkie et col. publiée en 2013, 16% des patients avaient une dysphagie initiale (16). Le groupe de la mayo clinique rappelle que la dysphagie

initiale isolée est plus fréquente dans les MI sporadiques que dans toutes les autres myopathies inflammatoires (36).

- La coexistence d'un déficit moteur et de troubles de déglutition pour 11 patients de la cohorte de 136 patients de Benveniste et col publiée en 2011, soit 8 % des patients (18).

Dans la cohorte de Cortese et col., a plainte initiale du patient est représentée par des chutes (23.5%), une perte de force dans les membres inférieurs et/ou les mains (84.5%) ou une dysphagie (7.8%) (28). L'asymétrie est présente dans 60% des cas initialement dans cette cohorte.

La faiblesse musculaire est la plainte initiale pour 77% des patients de la cohorte de Needham, une fatigue musculaire pour 12%.

Concernant les douleurs musculaires :

- Aucun des patients de la cohorte de Needham et col. ne se plaignait initialement de douleur musculaire (30).
- Dans la série de Cortese et col, 4% des patients avaient initialement des myalgies,
- Dans la série de Dobloug et Molberg, 47% des patients avaient des myalgies à la phase d'état (11)
- Dans la récente étude américaine de 333 patient, une augmentation significative des myalgies comparativement à la population générale est notée, (le chiffre précis n'est pas indiqué par les auteurs) (37).

### 3.2.2 Faiblesse musculaire

Etude	Nombre de patients	Quadriceps	Loge AE	Membres supérieurs (FCPD)	Face	Dysphagie (n)	Autre
Benveniste et col., 2011 (18)	136	Atteinte proximale ou distale 100%			-	45.6 % (62)	-

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Amato et col., 1996 (24)	15	93%	53%	93%	67 % (6/9)	-	-
Badrising et col., 2005 (27)	64	95%	80%	85%	41% (26) 9% sévères	66% (42)	Fléchisseurs du cou 80% Sternocléido mastoïdien 20%
Needham et col, 2008	57	91 %	80%	94%	75%	58%	Fléchisseur du cou 98%
Cortese et col, 2013	51	90-100 %	90%	90-100%	22%	?	-
Dimachkie et col, 2013 (16)	51	70%	70% %	76.4 %	55%	51%	8% décollement omoplate
Dobloug et col., 2015 (29)	100	-	-	-	-	76 %	-

A la phase d'état

FCPD : fléchisseurs communs profonds des doigts

#### *Faiblesse des membres*

Bibliographie utilisée : (18,19,27,30,38)

Elle touche à la fois les membres supérieurs et inférieurs, prédominant en proximalité aux membres inférieurs et en distalité aux membres supérieurs.

Cette myopathie est asymétrique (65 à 85% des séries (24,26,30)), en étant plus sévère du côté non dominant le plus souvent (dans 92% des cas dans la série de Needham et col de 2008 (30), 85% des cas pour Dimachkie et Barohn (16)).

L'atteinte est sélective, prédominante sur certains groupes musculaires :

- Aux membres supérieurs : les fléchisseurs communs profonds des doigts et des poignets sont les plus fréquemment atteints. Les extenseurs des doigts et poignets, biceps et triceps brachii peuvent aussi être atteints mais de façon plus modérée.

L'atteinte distale est toujours prédominante sur l'atteinte proximale avec en particulier le respect des muscles de l'épaule.

- Aux membres inférieurs : les quadriceps sont les plus souvent atteints. La faiblesse des muscles de la loge antéro-externe de jambe est fréquemment associée, responsable d'un steppage (39). Cet élément ne fait pas partie à l'heure actuelle des critères diagnostiques. Les quadriceps et muscles de la loge AE sont plus atteints que les psoas (24).
- Les muscles de la face aussi touchés dans 55 à 75% des cas (16,40,41). L'atteinte clinique la plus fréquente est l'inocclusion palpébrale. La maladie peut se présenter initialement comme une atteinte faciale isolée : 1 cas clinique a été rapporté (42). Elle est sévère dans 1/3 des cas de la série de Badrising et col., ces formes sont plus fréquentes chez les femmes (27).
- Epargne des muscles deltoïdes, pectoraux, interosseux, trapèzes, extenseurs de nuque, fléchisseurs superficiels des doigts, fessiers, adducteurs et triceps suraux (30).

L'atrophie musculaire est proportionnelle à l'intensité du déficit moteur, prédominant donc sur les quadriceps aux membres inférieurs et sur les fléchisseurs communs profonds des doigts aux membres supérieurs responsables de l'aspect en « coup de serpe » sur les avant bras. Il n'y a jamais d'hypertrophie musculaire (20).

Des rétractions secondaires des fléchisseurs communs profonds des doigts et du triceps sural peuvent être présentes (27). Le déficit des fléchisseurs communs profonds des doigts est associé à un aspect typique des mains lorsqu'il est demandé au patient de fléchir les doigts (cf annexe).

#### *Atteinte axiale*

L'atteinte axiale est courante à un stade évolué de la maladie, mais peut dans de rares cas être inaugurale.

Une faiblesse de la musculature paravertébrale peut être à l'origine d'une camptocormie. En effet, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature de patients dont la manifestation motrice initiale de la maladie était une camptocormie précédant les autres manifestations motrices jusqu'à 10 ans, avec des anomalies anatomopathologiques sur leurs biopsies

musculaires répondant aux critères diagnostiques de MI (43–46). Une étude de 52 patients avec camptocormie a permis de mettre en évidence que 10% des patients avaient des critères anatomopathologiques de myosite à inclusion, ce qui en faisait la première cause de myopathie acquise à évoquer devant ce symptôme (47).

Par ailleurs, une atteinte sélective des muscles sterno-cléido-mastoïdiens est retrouvée chez 20 à 30 % des patients à la phase d'état (27,30) avec une atrophie sélective asymétrique de ces muscles.

Les muscles fléchisseurs du cou sont constamment atteints dans la série de Needhman et col (30), dans 80% pour Badrising et col. (27) et plus rarement dans la série de Lotz et col de la mayo clinique de 1989 (20). L'atteinte des extenseurs du cou est rarissime, un cas de tête tombante a été rapporté dans la littérature (48).

### *Dysphagie*

La prévalence de la dysphagie dans la MI sporadique est évaluée à 45 à 80% selon les séries (12,18,30,49,50). La MI est la myopathie inflammatoire la plus pourvoyeuse d'atteinte pharyngée (51).

La dysphagie est plus fréquente chez les femmes atteintes de MI sporadique (jusqu'à 97% des femmes et 65 % des hommes) (2,36).

Dans une cohorte de 57 patients avec MI sporadique, la prévalence des troubles subjectifs est évaluée par Cox et col en 2009 à 65% en cas de dépistage sur auto-questionnaire, alors que seulement 47% des patients ont une plainte spontanée (50). Parmi les plaintes rapportées, 59% des patients se plaignent de difficultés de propulsion du bol alimentaire, 52% évoquent des fausses-routes. Il existe des anomalies objectives chez la majorité des patients, représentées en vidéofluoroscopie par des difficultés de propulsion pharyngée du bol alimentaire (79% à 100% des patients testés) (50,52), tandis qu'en manométrie pharyngo-œsophagienne il est noté un défaut de relaxation du sphincter supérieur de l'œsophage (52–54).

La dysphagie est « haute », caractérisée par une atteinte de la phase pharyngée de la déglutition, et des anomalies de l'œsophage au niveau de son tiers supérieur en raison d'un défaut de relâchement du muscle cricopharyngien (52). En effet, la physiopathologie évoquée

serait une contraction anormale des muscles pharyngés, le muscle cricopharyngien notamment, qui engendrerait une obstruction pharyngée anormale.

Cox et col. suggèrent un dépistage systématique des troubles de déglutition chez les patients avec MI par la double question « est-ce que les aliments restent coincés dans votre gorge ? » et « faut-il que vous avaliez plusieurs fois pour que votre bouchée prenne le bon chemin ? » (50).

Ce symptôme est responsable d'une altération de la qualité de vie (49), mais aussi d'une morbidité augmentée avec une perte de poids jusqu'à la cachexie et la survenue de pneumopathies d'inhalation de survenue significativement plus fréquente que dans la population générale (31). La cachexie touche 6% des patients de la cohorte de col et col de 2011, tandis que la survenue d'une pneumopathie a touché 41.3% des patients de cette même cohorte dont 28.3 % de décès (31).

La surmortalité respiratoire de la MI sporadique est rattachée aux conséquences de ces troubles de déglutition (25).

### 3.2.3 Autres signes physiques

Une aréflexie tendineuse était retrouvée :

- Sur un réflexe bicipital pour 36% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27)
- Sur un réflexe tricipital pour 41% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27)
- Sur un réflexe rotulien pour 36% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27)
- Sur un réflexe achilléen pour 61% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27)

Dans la série de Lotz et col. de 1989, les ROT étaient diminués ou abolis exclusivement aux membres inférieurs, chez 50% des patients. Dans leur série, les ROT aux membres supérieurs étaient conservés (20).

Des troubles sensitifs épicrotiques étaient retrouvés aux membres inférieurs pour 16% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27). Les anomalies vibratoires étaient plus fréquentes avec une hypo ou apallestésie malléolaire pour 53% des patients de cette même cohorte. L'arthrokinésie était normale pour tous les patients.

### 3.2.4 Atteinte respiratoire

Peu d'études ont évalué la fonction respiratoire des patients avec MI sporadique.

Les anomalies respiratoires décrites dans les MI sporadiques prédominent pendant le sommeil, avec une sur-représentation de syndromes d'apnées/hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) (55,56). L'atteinte respiratoire restrictive est rare et tardive. Dans l'étude de Rodriguez et col. (55), 16 patients ont été étudiés. Les anomalies dirunes constatées chez 75% des patients étaient asymptomatiques, 7 avaient une capacité vitale inférieure à 80% des valeurs prédites, 3 avaient un sniff test inspiratoire anormal (<60 cmH<sub>2</sub>O), 9 avaient une hypoxie diurne chronique (PaO<sub>2</sub> < 10.5 kPa), 1 une hypercapnie (PaCO<sub>2</sub> > 6 kPa). Un SAHOS était présent chez tous les patients avec un index d'apnées/hypopnées (IAH) moyen à 23.4/heure (7-50.3 événements/heure) de façon indépendante des anomalies diurnes présentées par les patients. L'explication évoquée par les auteurs pourrait être la faiblesse des muscles pharyngés chez ces patients. Il est donc important d'éviter les facteurs aggravants ces troubles respiratoires du sommeil (alcool, certains traitements en particulier hypnotiques et benzodiazépines), et selon l'IAH de proposer un traitement spécifique du SAHOS (par pression positive continue nocturne ou orthèse mandibulaire).

La vaste étude observationnelle de 136 patients MI sporadiques rapportée en 2011 par Benveniste et col. ne fait pas état d'une surmortalité pulmonaire chez ces patients, ni de patient ventilé (18), tout comme les autres études de cohorte (11,20,27-29).

Quelques rares patients cependant requièrent une assistance respiratoire, ces cas ne représentant que 4 cas rapportés (57-60), ou en association avec une infection par le virus HTVL1(61), sans qu'aucune donnée de prévalence n'apparaisse dans la littérature. Une atteinte diaphragmatique a été notée par Martin et col. (60).

La présence de troubles respiratoires restrictifs graves est à contrario très fréquente dans les autres myopathies inflammatoires, représentant 19.9 à 78% des cas de patients avec polymyosite ou dermatomyosite (62). Le risque de pneumopathie interstitielle augmente avec l'âge élevé au diagnostic, la présence d'anticorps anti JO-1 ou MDA-5, l'existence d'arthralgies et la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (augmentation de la VS et de la CRP) (63).

Devant l'existence d'anomalies respiratoires mêmes infracliniques, il est recommandé de réaliser des explorations respiratoires chez les patients MI sporadiques, en incluant un dépistage du SAHOS (41).

### 3.2.5 Atteinte cardiaque

Une seule étude, rapportée par Cox et col. en 2010, a évalué la prévalence de l'atteinte cardiaque dans la MI dans la population néerlandaise sur une étude transversale (64) : 51 patients ont été examinés. Pour chacun d'entre eux il a été dosé le taux de CPK, CPK-MB, Troponines I et T, et un ECG et une échographie cardiaque trans-thoracique ont été réalisés. Les résultats révèlent

#### A/ Sur le plan biologique :

- Une augmentation du taux de CPK pour 82% des patients, avec un taux moyen de 506 U/L (64–3 360) pour les hommes, 246 U/L (44–802) pour les femmes.
- Le taux de CK-MB était élevé pour 82% des patients, à 18 µg/L en moyenne (2–124).
- Le taux de troponines T était aussi élevé pour 78% des patients, avec un taux moyen de 0.08 µg/L (0.01–0.99), tandis que le taux de troponines I était normal.

L'augmentation des taux de CPK, CPK-MB et troponine T pourrait être en rapport avec l'atteinte musculaire de la MI (65). Ainsi, les fibres musculaires en régénérescence réexpriment de façon anormale ces 2 dernières protéines, normalement exprimées seulement dans la période fœtale (66). L'augmentation des CPK-MB et troponine T est donc possible comparativement à une population contrôle, sans association avec sur morbidité cardiovasculaire accrue (64,65). La troponine I, spécifique du muscle cardiaque, a un taux normal dans la MI sporadique, témoin de l'absence d'anomalie du myocarde

#### B/ Après analyse des enregistrements ECG :

- Il n'y avait pas de trouble du rythme pour 92% des patients, 6% ayant une fibrillation auriculaire et 1% un rythme électro-entraîné.
- 67% avec un axe QRS normal, 4% une déviation axiale droite, 25 % une déviation gauche.

- 18% avaient des troubles de conduction (blocs de branche)
- 18% avaient une hypertrophie du VG

Ces résultats sont semblables à ceux de la population générale (67). Il est à noter un cas de tachycardie ventriculaire rapporté dans la littérature, isolé (68).

C/ Après analyse échographique :

- 8% avaient une altération de la FeVG<50%
- 27% avaient une hypertrophie du VG
- La plupart des patients avait un examen cardiaque et un état valvulaire normaux, 7% avaient une insuffisance mitrale modérée, 8% aortique, 7% tricuspide.

Ces résultats sont semblables ou inférieurs à ceux de la population générale (69)

Cette étude met en évidence qu'il n'y a habituellement pas d'atteinte du muscle cardiaque dans la MI sporadique, la prévalence des pathologies cardiovasculaires chez ces patients étant similaire à celle d'une population contrôle appariée en âge.

La vaste étude observationnelle de 136 patients MI sporadiques rapportée en 2011 par Benveniste et col. ne fait pas non plus état d'une surmortalité cardiovasculaire chez ces patients (18), tout comme l'ensemble des autres analyses de cohorte (20,27,29,30) et l'étude récente de Capkun et col. (37).

Uniquement 2 cas rapportés dans la littérature, par le même auteur, décrivent la découverte fortuite d'une non compaction du ventricule gauche chez 2 patients avec MI sporadique (70,71) Deux patients avec cardiomyopathie hypertrophique ont été rapportés (20,72). Le premier, en 1989, avait 29 ans. Le diagnostic de MI n'est donc pas certain. Le second avait en outre une infection par le virus HTLV1. Une mutation dans le gène *MYBPC3* (T1046M) pourrait expliquer selon les auteurs sa symptomatologie cardiaque et musculaire.

Un cas a été rapporté de coexistence d'une MI avec une cardiomyopathie dilatée responsable de troubles du rythme (73).

Il n'est donc pas recommandé d'effectuer des explorations cardiaques systématiques chez les patients avec MI sporadique (64).

En comparaison, dans les autres myopathies inflammatoires, il existe des anomalies cardiaques significativement plus fréquentes que dans la population générale :

- Dans les myosites nécrosantes auto-immunes : il existe un sur-risque de pathologies du ventricule gauche et de maladie de Tako-Tsubo (40)
- Dans les dermatomyosites : des anomalies cardiaques sont rapportées jusqu'à 50% des patients sous forme d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou de conduction, de myocardites et d'autres cardiomyopathies (74).

### 3.2.6 Comorbidités, pathologies associées

#### *Pathologies auto-immunes*

Plusieurs études font état de l'association des MI sporadiques avec des pathologies auto-immunes, allant de 15.6% (28) à 33% (75) des patients.

- syndrome de Gougerot Sjögren 10 (2)

Etude	Année	Nombre de patients	Pourcentage de pathologies auto-immunes dans la cohorte	Type de pathologie
Cortese et col. (28)	2013	51	15.6 %	Diabète type 1: 2% Sarcoïdose : 1.6% Polyarthrite rhumatoïde : 4% Goujerot :2% Dysthyroïdie : 2% Maladie coeliaque :2 % Entéropathie inflammatoire : 2%
Rojana-Udomsart et col.(76)	2012	51	27 %	Goujerot Sjogren 12% dysthyroïdie 8% psoriasis 5%

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

				vitiligo 2%
Badrising et col. (75)	2004	52	32.6 %	Diabète type 1 Psoriasis Vitiligo Polyarthrite rhumatoïde Goujérot Dysthyroïdie Maladie coeliaque Entéropathie inflammatoire
Koffman et col., (77)	1998	99	16 %	Maladie de Hashimoto Anémie pernicieuse Psoriasis Dermatite herpétiforme Lupus PTI (thrombopénie) Maladie coeliaque
Vattemi et col. (78)	2008	27	7% sarcoïdose	sarcoïdose
Dobloug et col. (11)	2015	100	18%	Lupus 3% Polyarthrite rhumatoïde 5% Goujérot 10%

#### Maladies rhumatismales

Des pathologies rhumatismales sont rapportées chez 25% des 79 patients étudiés dans la série Norvégienne de Molberg et Dobloug (2), sans préciser le type d'atteinte articulaire.

5 cas ont été rapportés de coexistence de MI avec polyarthrite rhumatoïde (79–81).

#### Pathologies lymphoprolifératives :

- Gammapathie monoclonale : 22.8 % des patients (versus 2% dans une population témoin appariée en âge). Le type de gammapathie monoclonale est, par ordre de fréquence : IgG lambda > IgG kappa > IgM kappa > IgA lambda. L'âge moyen de survenue de la MI sporadique en présence d'une gammapathie monoclonale est plus précoce : 60.6 ans (35-77 ans), versus 66.1 ans en l'absence de gammapathie. L'IgG des patients est plus souvent immunoréactive pour les noyaux des myocytes et pour

des protéines musculaires de 35 à 145 KDa que les IgG monoclonales de sujets contrôles (82–84).

- Leucémie lymphoïde chronique : 5 patients ont été rapportés (85,86). Cependant, pour 2 d'entre eux, le diagnostic de leucémie à grands lymphocytes granuleux T a finalement été retenu (87).
- Leucémie à grands lymphocytes granuleux T : 4 cas ont été rapportés par Greenberg et col. (87). Ils sont caractérisés par un début des symptômes à un âge similaire à la MI sporadique sans leucémie, mais à un déclin de la force motrice plus rapide. La même publication de Greenberg fait état de la présence d'une population de lymphocytes à grands grains granuleux chez 58% (22/38 patients) d'une série de patients porteurs de MI sporadique, sans critère de leucémie. A noter une proportion de pathologies auto-immunes associées de 34%, légèrement plus importante chez ces patients avec leucémie à grands lymphocytes granuleux. Cependant, un commentaire récent sur ce travail le remet en question (88) et demande de valider ces données avant assertion.

### 3.3 Examens paracliniques

#### 3.3.1 Biologie

##### CPK

Le taux de CPK est modérément augmenté :

- Dans la vaste étude observationnelle de 136 patients MI sporadiques rapportée en 2011 par Benveniste et col. le taux moyen était de 280 UI/L (93-738) (18).
- Le taux peut être normal
- Il est le plus souvent modérément augmenté, inférieur à 1000 UI/L (18–21,23–27,31,64).
- Le groupe de la mayo clinique le décrit comme inférieur à 10X la limite supérieure (40). En comparaison, le taux de CPK est très augmenté à plusieurs milliers d'UI/L dans les

myopathies nécrosantes auto-immunes, et généralement augmenté dans les dermatomyosites.

Nom de l'étude	Nombre de patients	Taux de CPK moyen
Lotz et col. 1989	40	197
Sayers et col. 1992	32	1145
Beyenburg et col. 1993	36	279
Amato et col. 1996	15	698
Felice and North, 2001	35	444
Badrising et col. 2005	64	417
Benveniste et col. 2011	136	267
Cox et col., 2011	64	501 (254-717)
Dimachkie et Barohn, 2013	51	609 (59-3000)
Dobloug et Molberg, 2015	100	777 (max 804)

*Auto-anticorps (76,77) :*

- Anticorps anti nucléaires : 30 à 40%
- Anticorps anti SSA (Ro-52 et Ro-60) : 27.7 à 39% des patients, surtout présents chez les sujets féminins, et après exclusion d'un syndrome de Goujerot Sjögren
- Anticorps anti SSB (La) : 5.9%
- RNP : 7.8 %
- Autres auto-anticorps muscle-spécifique : seuls les anticorps anti OJ ont été retrouvés de façon significativement augmentée dans une population de patients avec MI comparativement à des contrôles sains, avec une fréquence faible de 3.9% (75,76).

### *Gammopathie monoclonale*

Elle est présente chez 22.8% des patients avec une myosite à inclusion, contre 2% des contrôles appariés en âge. Cette gammopathie est à prédominance IgG,  $\lambda > \kappa$  (82,84,83) mais peut aussi être IgM ou IgA. Des cas de MI ont été rapportés chez des patients porteurs d'une agammaglobulinémie ou d'un déficit immunitaire commun variable (23,89). Les MI associées à ces anomalies sur système immunitaire débutent en moyenne 15 ans plus tôt, et répondent au traitement par immunoglobulines intraveineuses ou aux corticoïdes.

### *Association aux virus VIH, HTLV1 et hépatite C (32–34,82,90)*

- Patients VIH : En cas d'association à une myopathie, le début des symptômes musculaires est plus précoce que la MI classique avec un âge médian de début des symptômes de 45 à 55 ans (91,92). Les anticorps anti NT5C1A peuvent être positifs. La biopsie musculaire peut comporter des vacuoles bordées mais en général il n'est pas retrouvé de dépôt amyloïde. Le taux de CPK est souvent très élevé. La réponse à l'immunothérapie peut être positive, en particulier sur les ceintures scapulaires (91). Pour cette raison, l'analyse récente de Lloyd et col. suggèrent que ces myosites associées au VIH sont une entité recoupant des symptômes à la fois des MI mais aussi des polymyosites, et ne peuvent donc pas être classées dans une de ces 2 catégories précises (91). L'atteinte musculaire survient chez des patients séropositifs pour le VIH, sans corrélation avec le taux de CD4 ou la charge virale.
- Séropositivité pour l'hépatite C plus fréquente chez les patients avec une myosite à inclusion (28% des patients avec MI contre 3.6% de la population contrôle). Les aspects cliniques et paracliniques de ces MI sont identiques aux formes sans anticorps anti hépatite C. (90)

### **3.3.2 Auto-anticorps anti-cN-1A (= cytosolic 5'-nucleotidase 1A, NT5C1A, cN1A, cN-1A, antigène Mup44)**

Bibliographie utilisée : (93–96)

L'étude anatomopathologique pivot de 1984 de Arahata et Engel a fait penser pendant plusieurs années que seule l'immunité cellulaire était impliquée dans les MI sporadiques, avec une invasion prédominante de LT8 activés et de macrophages dans les fibres musculaires (97). Les LB étaient absents ou retrouvés de façon très éparse dans les fibres musculaires. A partir des années 2000, plusieurs équipes ont cependant mis en évidence une réponse spécifique des LB dans les MI sporadiques, laissant supposer l'implication d'une immunité humorale (98–101). La présence d'un anticorps spécifique (100% de spécificité, 53% de sensibilité) dirigé contre une protéine de 43 kDa a été mise en évidence dans le sérum de patients avec MI sporadique par Salajegheh et col. en 2011 (94). L'identification de la cible antigénique de ces auto-anticorps a été mise en évidence de façon simultanée par 2 groupes distincts : pluk et col. (95) et Larman et col. (96) en 2013. Il s'agit de l'enzyme cytosolique 5'-nucléotidase 1A.

#### *Protéine cible*

Cytosolic 5'-nucléotidase 1A (NT5C1A), 43-kDa. Il s'agit d'un antigène musculaire permettant de catalyser les nucléotides en nucléosides (adénoside monophosphate en adénosite et phosphate) et impliqué dans la dégradation des acides nucléiques (102).

#### *Méthodes de dosage possibles :*

- Western Blot : la plus sensible (le taux de sensibilité varie selon l'intensité de la réactivité des anticorps retenue, au maximum 70%) et la plus spécifique des méthodes de mesure (faux positifs : 10%) (94–96). La sensibilité est meilleure en cas de mesure par la technique de Western blot comparativement à la technique ELISA (93,103).
- Immunoprécipitation (104,105): méthode peu utilisée.
- ELISA avec une protéine NT5C1A recombinante : les performances diagnostiques varient selon les études :
  - Pour Greenberg en 2014 (105), sensibilité 49 à 53% pour chaque isotype d'auto-anticorps : IgG, IgA ou IgM. La sensibilité globale était évaluée à 76% et spécificité 94-96%.
  - Pour Herbert et col. en 2015, sensibilité 40-50 %, >30% de faux positifs (93).

*Valeur prédictive de la présence de l'IgG anti cN-1A dans la myosite à inclusion sporadique :*

- Sensibilité : 33 à 34% en cas de forte réactivité des anticorps sur le blot, 60 à 70% en cas de réactivité modérée (106). L'étude récente de Rothwell confirme une faible sensibilité de ces auto-anticorps, présents seulement chez 35% des 104 patients testés dans leur série (107), sans association avec un type d'HLA particulier.
- Spécificité : 96-98% en cas de grande réactivité des anticorps sur le blot, 89-92 % en cas de réactivité modérée (96)
  - Positivité dans d'autres myopathies inflammatoires : 4 à 20 % dans les polymyosites et dermatomyosites.
  - Positivité dans d'autres pathologies systémiques sans atteinte musculaire associée: 20 à 37% dans le syndrome de Goujerot Sjögren, 14 à 20% dans le lupus systémique érythémateux (105,108,109).
- Peu présent chez des contrôles sains

*Il existe 3 isotypes : IgG, IgM, IgA*

Leur présence et leur coexistence est variable selon les patients. Le niveau de chacun des 3 isotypes devrait être dosé simultanément pour augmenter le rendement diagnostique de ce test (105). Les auteurs proposent différents seuils pour chaque isotype :

- IgG>0.9 absorbance units (AU) a une sensibilité de 51% et une spécificité de 94%
- IgA>1.2 AU a une sensibilité de 49% et une spécificité de 95%
- IgM>1.9 AU a une sensibilité de 53% et une spécificité de 96%
- La recherche simultanée des 3 isotypes dans le sang par la méthode Elisa (seuils : IgM>1.9, IgA>1.1, or IgG>1.3) augmente la sensibilité de cette sérologie à 76% en gardant un bon niveau de spécificité à 91%

*Caractéristique des myosites à inclusions séropositives pour l'anticorps anti cN1A (104,110).*

- Plus sévères :
  - Dysphagie : plus fréquente et plus précoce (OR=10.67 ; p=0.03)
  - Atteinte respiratoire avec diminution de la capacité vitale (104)
  - Atteinte de la face pour 50 % de ces patients séropositifs, contre 14% des séronégatifs

- Evolution plus rapide, nécessité d'une aide à la marche (déambulateur ou fauteuil roulant) plus fréquente et plus précoce que les formes séronégatives (OR 23, p=0.007)
  - Mortalité supérieure avec un taux standardisé de mortalité pour ces formes de 1.89. Cause des décès : atteinte respiratoire (pneumopathies d'inhalation).
- Atteinte proximale des membres supérieurs moins fréquente au début de la maladie que dans la forme séronégative (8% des patients sont 23% dans la forme séronégative)
  - Plus fréquent chez les femmes (sexe ratio 2.3)
  - Pattern anatomopathologique : moins de fibres de type de 2, plus de fibres cytochrome oxydase négatives (110)
  - Les analyses expérimentales (103), permettent de conclure à un effet délétère de ces autoanticorps en agissant sur les protéines de dégradation musculaire. L'injection d'Ac anti cN1A à des souris indemnes induit :
    - Des agrégats sarcoplasmiques dans les myofibrilles de la protéine P62/SQSTM1
    - Une infiltration endomysiale de macrophages

### 3.3.3 Autres marqueurs biologiques

Dans le sérum des patients avec MI sporadique : augmentation de marqueurs inflammatoires (BACE-1, PS-1 and sAPP $\beta$  (111)) et de marqueurs de dégénérescence (précurseurs de l'amyloïde- $\beta$ ,  $\beta$ secretase 1,  $\gamma$  secretase, amyloid- $\beta$ 42 (111,112)). Ces biomarqueurs amyloïdes ont une spécificité de 90% pour la MI sporadique mais une faible sensibilité, ce qui rend leur usage en pratique courante peu utile (113). Pas d'augmentation de TDP43 (114).

### 3.3.4 Association/prédisposition génétique

Association plus fréquente des MI sporadiques à :

- L'HLA DQB1\*0201, HLA DR3 (= HLA DR $\beta$ 1\*0301) (76,77,30,115,107,116), HLA DR $\beta$ 1\*0101 (107,117), HLA DR $\beta$ 1\*1301 (107,117) et à l'haplotype ancestral 8.1 MHC. (118)

- Il a été mis en évidence par Mastaglia et col. en 2013 sur une cohorte de 90 patients avec MI sporadique que la présence du polymorphisme de la région intronique rs10524523 du gène *TOMM40* caractérisé par des répétitions polyT serait un facteur protecteur de la maladie, et en retarderait la survenue de 4 ans, en particulier si il est associé avec le génotype *APOE* ε3/ε3 (119,120). Ce gène est impliqué dans le transport de la protéine amyloïde β et d'autres protéines mitochondriales.
- Rothwell et col. ont récemment mis en évidence la sous-représentation d'un variants dans le gène *CCR5* chez les cas de MI sporadique comparativement aux témoins (107). Cette région chromosomique 3p21.31 a été impliquée dans la survenue plus fréquente de diabète de type 1, maladie coeliaque, maladie de Behçet, polyarthrite juvénile (121–123). *CCR5* est une protéine interagissant avec des chémokines proinflammatoires, exprimée par les LT. Les auteurs concluent que le variant rs333 dans *CCR5* serait protecteur de la maladie, en diminuant l'expression de *CCR5* et donc les anomalies inflammatoires, avec un Odd Ratio à 0.42 (IC 95% 0.29-0.60).
- Apolipoprotéine E : aucun génotype *APOE* n'est pas associé à un risque accru de développer la maladie (120,124).
- Le développement du séquençage à haut débit va encore permettre d'améliorer la compréhension physiopathologique de la maladie (116).

### 3.3.5 Imagerie musculaire

*Scanner musculaire* : Met en évidence le remplacement fibroadipeux, sa sévérité, l'atrophie musculaire et précise la topographie de ces atteintes. Les anomalies dans la MI sporadique sont caractérisées par la sélectivité de l'atteinte, intéressant préférentiellement les muscles quadriceps, JA, paravertébraux

*IRM musculaire* :

Etude	But	Nombre de patients, méthodologie	Séquence IRM	résultat	Valeur diagnostique
Degardin et col., 2010 (125)	Diagnostic	4 patients MI	T1, STIR	Hyperintensité STIR <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quadriceps</li> <li>- Gastrocnémien médial, soléaire</li> <li>- Tibial antérieur</li> <li>- FCPD</li> </ul>	Pattern différentiel avec les autres myopathies inflammatoires ou myopathies génétiques
Tasca et col., 2015 Italie (4)	Diagnostic Définir le pattern d'imagerie musculaire en IRM dans la MI sporadique	19 patients MI sporadique (17 « définies », 2 possibles) critères de Griggs et Hiltons-Jones 118 témoins En aveugle	IRM 1,5-T séquence T1, T1 gado, STIR	Involution graisseuse, atrophie, hypersignal STIR <ul style="list-style-type: none"> <li>- cuisse quadriceps gradient disto-proximal, atteinte des vaste intermédiaire et vaste médial. Sartorius</li> <li>- gastrocnémiens</li> <li>- paravertébraux lombaires et abdominaux</li> </ul>	Sensibilité 95 % Spécificité 97% (100% pour le sous groupe MI « définies ») VPP 84% VPN 99%
Cox et col., 2011, Pays bas (126)	Diagnostic	32 patients MI sporadique critère ENMC  68 muscles étudiés (membre sup droit, 2 membres inférieurs, pelvis) par 2 radiologues : atrophie, graisse, inflammation, corrélation avec clinique (force musculaire, durée de la maladie) et taux de CPK	Analyse IRM 1.5T T1 STIR	Infiltration graisseuse plus fréquente qu'inflammation.  <b>Involution graisseuse</b> : 87% des patients. prédomine <ul style="list-style-type: none"> <li>- FCPD,</li> <li>- partie médiane des gastrocnémiens</li> <li>- Epargne relative du muscle droit fémoral comparativement aux autres chefs du quadriceps.</li> <li>- Epargne des adducteurs</li> </ul> Corrélation entre involution graisseuse et sévérité et durée de la maladie, et taux de CPK	La sélectivité de l'involution graisseuse est une aide diagnostique importante pour la MI

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpétrière

Septembre 2021

				<p><b>Atrophie</b> : 94% des patients, nombre médian de muscles atrophiés : 22 (0-68). Surtout FCPD (60%), vaste médial (69%) et gastrocnémien médian (81%)</p> <p><b>Inflammation</b> : 78% des patients avec une atteinte médiane de 2 muscles/patient (deltoïde 16%, gastrocnémien médial et latéral 20 et 16%, extenseur ulnaire du carpe 20% et soléaire 16%)</p> <p><b>Asymétrie</b> : 44% des patients surtout sur les muscles tibiaux antérieurs et les grands adducteurs</p>	
Cantwell et col., 2005, Irlande (127)	Comparaison pattern des différentes myopathies inflammatoires	5 MI, 5 polymyosite (PM), 2 dermatomyosites (DM)  Interprétation des images par 2 radiologues indépendants	1.5T STIR Corps entier (turbo STIR WBMRI)	<p>MI : atteinte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avant bras, fléchisseurs des doigts</li> <li>- Mollets</li> <li>- Vastes médiaux et latéraux</li> </ul> <p>PM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceintures pelviennes et scapulaires</li> <li>- Fléchisseurs du cou</li> <li>- Iliopsoas</li> </ul> <p>DM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceintures pelviennes et scapulaires</li> <li>- Œdème sous cutané</li> </ul>	Chaque entité à un pattern différent Faible effectif cependant
Phillips et col., 2001, Australie, (128)	Diagnostic	9		<p>Atteinte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des quadriceps prédominant sur les vastes, préservation relative du droit fémoral</li> <li>- des soléaires prédominant sur les gastrocnémiens médiaux</li> </ul>	Atteinte prédominant aux membres inférieurs, sur le quadriceps (épargne droit fémoral) et gastrocnémiens médiaux

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

				FCPD atteint seulement pour 1/3 des patients	
Sekul et col., 1997, USA, (129)	Diagnostic	21 patients MI, 9 témoins avec autre maladie neuromusculaire  Imagerie Muscles des avant bras	T1	Anomalies des séquences T1 sur <b>-FCPD pour 95%</b> - fléchisseur ulnaire du carpe 33% - FC superficiel des doigts 28.5 % -Fléchisseur radial du carpe 19%	Anomalie du FCPD bonne valeur diagnostique de MI (sensibilité 95%)
Morrow et col., 2015, Angleterre (130)	Suivi, marqueur d'évolution	20 patients MI 20 patients CMT1A 29 témoins sains  Suivi 1 an	T1 T2 MTR (magnetic transfert ratio)	Augmentation de la fraction graisseuse pour les patients MI - dans la cuisse 3.3% (1.8-4.9) - dans le mollet 2.6 % (1.3-4) Manifestée par une augmentation du signal T2 et une diminution du MTR.  Cette augmentation graisseuse corrèle avec l'évolution de l'IBM-FRS aux membres inf (rho : -0.64)	L'IRM est un outil de monitoring de l'évolution de la maladie par l'intermédiaire de l'augmentation de la fraction graisseuse

Les séquences utilisées sont

- T1 sans injection de gadolinium permettant de mettre en évidence le remplacement fibro-adipeux des fibres musculaires et d'en confirmer l'atrophie.
- T2 avec suppression du signal de la graisse (STIR) pour visualiser l'œdème qui apparait alors en hypersignal. L'œdème est moins souvent observé que la dégénérescence graisseuse dans la MI sporadique, et est peu spécifique d'une inflammation musculaire car peut être présent en cas de dégénérescence nerveuse, de traumatisme ou de rhabdomyolyse (31,127,129).

La sélectivité des lésions est marquée, correspondant à :

- Une atteinte des muscles fléchisseurs des doigts aux avant-bras (4,126–129)
- Une atteinte au niveau de la cuisse sur le quadriceps, avec un gradient disto-proximal des anomalies qui prédominent en distalité de ce muscle et au niveau

des chefs vastes intermédiaires et vastes médiaux (4). De façon secondaire, atteinte du sartorius et plus aléatoire du gracilis. (4,126,128)

- Une atteinte prédominante des gastrocnémiens médiaux à la jambe.
- Une épargne des muscles pelviens et adducteurs.
- Une atteinte des muscles paravertébraux lombaires et abdominaux.

L'asymétrie des anomalies est courante (44% dans l'étude de cox et col.(126)). Ces anomalies ont une sensibilité et une spécificité supérieures à 90% pour le diagnostic de MI selon Tasca et col. (4).

### *Echographie*

Plusieurs équipes ont rapporté l'intérêt de cette technique dans le diagnostic positif de la MI. Noto et col. décrivent des anomalies très sensibles (100%) mais peu spécifiques (67%) de l'échogénicité dans les muscles fléchisseurs communs profonds des doigts et fléchisseurs du carpe (131). Nodera et col. décrivent un autre signe évocateur de MI : l'existence d'une dissociation de l'échogénicité dans le triceps sural avec une hyperéchogénicité du gastrocnémien médial comparativement au soléaire (132). L'échographie musculaire est un outil diagnostique supplémentaire permettant le diagnostic différentiel entre une MI et une polymyosite (132,133).

### *[11C] PIB-PET*

Une étude portant sur 13 sujets, publiée par Maetzler et col. en 2011 (134), a mis en évidence la présence de dépôts de protéine  $\beta$ -amyloïde intramusculaire. Les muscles avec le plus de dépôts étaient les gastrocnémiens, vastes latéraux, deltoïdes et fléchisseurs communs profonds des doigts. Cette technique de tomographie par émission de positrons [11C] PIB-PET (Pittsburgh Compound B ([<sup>11</sup>C]PIB), a <sup>11</sup>C-labelled substituted benzothiazole) avait été mise au point pour mettre en évidence les dépôts de protéine amyloïde intracérébraux dans la maladie d'Alzheimer (135).

### 3.3.6 Electroneuromyogramme

Etudes (année)	Nombre de patients	Activités spontanées (%)	Pattern myogène des MUPs (%)	Pattern neurogène ou mixte des MUPs (%)	Anomalie des VCS (%)
Lotz et col. (1989)	48	100	100	75	14
Beyenburg et col. (1993)	36	100	81	14	6
Sayers et col. (1992)	29	93	93	31	–
Lindberg et col. (1994)	17	80	94	23	23
Brannagan et col. (1997)	20	85	65	20	10
Luciano et Dalakas (1997)	11	97	100	86	–
Estéphan et col. (2011)	51	60	100	28	32
Hanisch et col., (2013)	10	100			

L'examen de stimulo-détection (neurographie) met en évidence une polyneuropathie infraclinique dans 20 à 30 % des cas, à prédominance sensitive (24,28,136). Elle est caractérisée par des anomalies des VCN sensibles du nerf sural jusqu'à absence de potentiel sural pour certains patients de plus de 60 ans.

L'examen de détection (myographie) met de façon quasi constante en évidence des activités spontanées à type de fibrillation (90 à 100% des patients, 75% des muscles étudiés (20,137)) et d'ondes lentes positives (137,138). La présence de décharges répétitives complexes est

classique mais moins fréquente : 48% des patients, 5% des muscles (20,41,137–139). Hanisch et col. décrivent plus rarement d'authentiques décharges myotoniques chez 12.5% et 2.5 % des muscles des patients (137). A l'effort, l'interprétation est difficile : les potentiels d'unités motrice (PUM) peuvent être :

- de petite amplitude et brefs (77% des muscles dans la série de 40 patients de la Mayo clinique publiée en 1989 (20), dans 56.6 % des cas sur une série de 40 patients publiée en 1990 (139)).
- de durée augmentée , de grande amplitude et avec un recrutement pauvre (40% des muscles dans la série de 40 patients de la Mayo clinique publiée en 1989 (20).
- Ils sont polyphasiques dans la plupart des cas (20)

Ces deux morphologies de PUM combinent les aspects « myogène » et « neurogène », avec un aspect « mixte » pouvant exister chez 36.7 % des patients(139). Un aspect uniquement « neurogène » peut se voir chez 6.7% des patients (139). L'aspect « pseudo-neurogène » existant dans cette atteinte musculaire peut être expliqué par les variations de taille des fibres musculaires au sein de l'unité motrice. L'aspect apparent de recrutement pauvre peut résulter par ailleurs des MUP de petite amplitude, non visualisées sur l'enregistrement standard (140). L'analyse des unités motrices (MUPs) dans les fléchisseurs communs profonds des doigts serait plus sensible pour différencier les anomalies de la MI sporadique (« myogène ») de celles d'une atteinte motoneuronale (« neurogène ») (141).

### 3.3.7 Biopsie musculaire

La première description date de 1971 par Yunis et Samaha (142), qui ont décrit les particularités anatomopathologiques d'une atteinte musculaire inflammatoire associée à des vacuoles et des inclusions protéiques.

Les données histologiques sont en effet en faveur d'une myopathie chronique avec des lésions mixtes d'inflammation endomysiale et d'inclusions protéiques dans les fibres musculaires.

#### Inflammation

- Cellules mononucléées

- Infiltrat inflammatoire dans l'endomysium le plus souvent, peut aussi être présent dans le périnysium ou en périvasculaire
  - Prédominance de lymphocytes T
  - Invasion focale des fibres musculaires non nécrotiques : CD8 et macrophages
  - Amas cellulaires : CD4, quelques CD8. Peu ou pas de CD20 (LB).
- Macrophages : invasion focale des fibres non nécrotiques
- Surexpression diffuse de l'HLA de classe I au niveau du sarcolemme et du sarcoplasme, y compris des fibres musculaires apparaissant saines, non uniforme selon les fibres musculaires. Ce marquage immunohistochimique est très sensible (96 à 100%) mais peu spécifique des MI, pouvant être positif dans les autres myopathies inflammatoires (dermatomyosites, polymyosites), les myopathies nécrosantes auto-immunes, mais aussi dans des dystrophies musculaires (dysferlinopathie, maladie de Duchenne, autres), myopathies congénitales, myopathies métaboliques ou même dans des atteintes neurogènes (143–146). L'étude immunohistochimique du marquage de l'HLA de type 2 pourrait être un apport supplémentaire car serait très spécifique d'une myopathie « inflammatoire » (polymyosite, dermatomyosite ou myosite à inclusion) : 90.8%, avec une sensibilité moins bonne toutefois : 60.5%. L'étude concomitante des immunomarquages HLA1 et HLA2 pourrait être donc plus sensible et plus spécifique que l'étude d'un seul de ces éléments (145).

#### Anomalies des fibres musculaires

- Variabilité de la taille des fibres musculaires
- Fibres en régénération
- Groupes de petites fibres
- Absence de nécrose

#### Vacuoles bordées

- Utilisation des colorations trichrome de Gomori et rouge congo pour une meilleure identification
- Contiennent des filaments de 15 à 18 nm, des protéines :  $\beta$ -amyloïde, desmine, ubiquitine, transglutaminase 1 et 2

- Elles résultent d'un dysfonctionnement de l'autophagie
- Elles sont retrouvés dans 85% des cas de MI (147).
- Leur présence est peu sensible car apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie, et peu spécifique : de nombreuses myopathies vacuolaires peuvent comporter des vacuoles bordées (cf diagnostics différentiels) (35).
- Cependant, la présence combinée de vacuoles bordées, d'une hyperexpression diffuse de l'HLA1 (ou d'une infiltration endomysiale de LT) et l'immunomarquage p62 typique des MI permet de distinguer les myosites à inclusion des autres myopathies vacuolaires avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 100% (148).

#### Agrégats

- Dépôts congophiles dans les vacuoles ou en dehors (148).
- Marqués par les anticorps anti p62, TDP-43, SMI-31, LC-3,  $\beta$ -amyloïde, VCP, ubiquitine,  $\alpha\beta$ -cristalline, FYCO1.
- L'agrégation de la protéine p62, codée par le gène *STSQM1* et impliquée dans le complexe ubiquitine/protéasome, est un bon marqueur de la MI. Le pattern typique de l'immunomarquage de p62 dans la MI sporadique est caractérisé par un immunomarquage intense des agrégats de forme ronde ou angulaire, clairement délimités, variables en nombre et en taille selon les fibres musculaires sans les remplir totalement, localisés en sous sarcolemniques, périnucléaires et périvacuolaires.
- La présence de ce pattern typique comparativement à un immunomarquage p62 différent (agrégats plus gros, avec une intensité du marquage variable, ou des agrégats plus granuleux ou en spots, ou diffus) permet de rendre ce test très spécifique. Ce pattern de marquage p62 est présent chez 44 à 73 % des patients MI, avec une spécificité de 91% (148).

#### Anomalies mitochondriales (149–151)

- Présence en quantité plus importante que ne le voudrait l'âge du patient de fibres non marquées avec le cytochrome oxydase (COX-), mais marquées avec la succinate

déshydrogénase (SDH+). Ces anomalies sont très sensibles (100%) (147,148) mais peu spécifiques.

- Anomalies de l'ADN mitochondrial : délétions multiples dans plus de 50 % des cas de MI sporadique (151)
  - o Pour 85 % des fibres cox négatives
  - o La plupart des délétions sont situées dans ND4
  - o 10% de délétions larges, intéressant ND1 et ND4
  - o Possibilité de délétions multiples, variables d'une fibre musculaire à l'autre
  - o Hot spot : 5' end: gène tRNA<sup>Leu</sup> (np3230–np3304), 3' end: np16070, np13923, np12300
  - o Duplications possibles

Autres marquages possibles :

- LC3, protéine de l'autophagie, très sensible pour le diagnostic de MI. Pour exclure le diagnostic de MI, les auteurs suggèrent la présence de moins de 14% des fibres musculaires positives pour le marquage LC3 (Sensibilité 83% spécificité 100%) (152).
- TDP-43, marqueur de l'agrégation protéique, très spécifique de MI. La présence de plus de 7% des fibres musculaires positives pour le marquage TDP-43 est très en faveur du diagnostic de MI (Sensibilité 67%, Spécificité 100%) (152).

Pour différencier les MI des myopathies vacuolaires, la coexistence de vacuoles bordées, d'un immunomarquage p62 pathognomonique des MI et d'une hyperexpression diffuse de l'HLA1 a une sensibilité de 93% et une spécificité de 100% pour le diagnostic de MI (148).

Pour différencier les MI des autres myopathies inflammatoires sensibles à la corticothérapie (dermatomyosite, polymyosite) en l'absence de vacuoles bordées,

- la présence d'anomalies mitochondriales avec fibres COX négatives et SDH positives a une sensibilité de 100% et une spécificité de 73%. L'immunomarquage p62 sans vacuoles bordées a une spécificité de 91 à 100 % mais une sensibilité de 44% seulement (148).

- Les données de l'immunomarquage des protéines p62, TDP-43 et LC3 ont aussi de fortes valeurs diagnostiques (148).

### 3.4 Diagnostic : les critères

De nombreux critères diagnostiques ont été proposés pour la myosite à inclusion sporadique depuis 1987 par des auteurs individuels (89,153–156) mais aussi au cours de réunions de consensus d'experts en 5 rassemblements.

Les premiers critères consensuels de Griggs et col. en 1995 mettaient en exergue les anomalies histologiques, le diagnostic pouvant être posé sur la seule base d'anomalies histologiques même sans anomalie clinique évocatrice si tous les critères suivants étaient présents : inflammation, vacuoles, dépôts d'amylose, présence de tubulofilaments de 15 à 18 nm (157). Plusieurs publications ont par la suite démontré que les anomalies histologiques pouvaient manquer sans pour autant que le diagnostic puisse être réfuté : Chahin et col. en 2008 (147) et Brady et col. en 2013 (35).

D'autres recommandations ont été publiées : Badrising et col. en 1996 (9), Hilton-Jones et col. en 2008 (158), Benveniste et Hilton-Jones en 2009 (159) et enfin le workshop de l'ENMC en 2011 publié par Rose et col. en 2013 (3) insistant plus sur les critères cliniques qu'anatomopathologiques.

L'analyse récente de Lloyd et col. en 2014 (39) a testé les performances diagnostiques de 24 différents critères diagnostiques établis antérieurement en les appliquant sur une population de 266 patients IBM et 171 témoins. L'ensemble des critères ont une excellente spécificité (98 à 100%) mais des sensibilités très différentes allant de 11 à 84%. Les meilleures performances diagnostiques avérées par cette étude étaient celles des critères de l'ENMC de 2011 (3) dans la catégorie « probable », avec une spécificité supérieure à 97% et une sensibilité de 84% (cf annexe). Les catégories « cliniquement certain » et « cliniquement et histologiquement certain » ont des sensibilités beaucoup plus basses, respectivement 57% et 15%. Par ailleurs, les auteurs ajoutent que la présence des trois critères diagnostics suivants fait état d'une sensibilité de 90% et une spécificité de 96% pour le diagnostic de MI sporadique :

- Faiblesse d'un muscle quadriceps ou fléchisseur des doigts
- Inflammation endomysiale
- Invasion non nécrotique des fibres musculaires ou présence de vacuoles bordées

Plusieurs auteurs comme Brady et col. en 2013 (35) puis Hilton-Jones et Brady en 2016 (156) insistent sur l'importance des critères cliniques. En effet, le suivi d'une cohorte de 67 patients diagnostiqués soit sur des critères cliniques (ENMC 2011) ou histologiques (Griggs 1995) évoluent de façon homogène. Les auteurs concluent que le diagnostic de MI peut tout à fait être posé sans pour autant que tous les critères anatomopathologiques initiaux de Griggs soient remplis, validant là encore les critères diagnostiques de l'ENMC 2011 (156). En effet les anomalies anatomopathologiques peuvent n'apparaître que tardivement et ne doivent pas pour autant faire explorer le diagnostic à un stade précoce (156).

Les critères consensuels actuellement reconnus sont donc les critères de l'ENMC de Rose et col. dans la catégorie probable (3) :

- 4 critères cliniques obligatoires :
  - o Âge de début >45 ans
  - o Durée >12 mois
  - o Clinique : Sélectivité de l'atteinte musculaire :
    - Proximale aux membres inférieurs, avec toutefois une atteinte quadriceps (extension de genou) plus importante que l'iliopsoas (flexion de hanche)
    - Distale aux membres supérieurs : fléchisseurs des doigts plus atteints que les abducteurs de l'épaule
- CPK non supérieurs à 15 fois la normale
- Histologie : au moins 1 des éléments suivants :
  - o Infiltrat inflammatoire endomysial
  - o Hyperexpression diffuse de l'HLA 1
  - o Vacuoles bordées sont spécifiques mais non sensibles car arrivent tard dans l'évolution de la maladie (148).
  - o Agrégats protéiques : protéine amyloïde, p62, SMI-31, TDP-43 ou présence de filaments de 15 à 18 nm de diamètre

## 3.5 Evolution naturelle de la maladie

### 3.5.1 Aggravation progressive des troubles moteurs et de déglutition.

Bibliographie utilisée : (18,160,161)

L'évolution est lente sur 10 à 20 ans, plus rapide si le début des symptômes survient après 60 ans (18,31). Le déclin moyen de la force musculaire est quantifié selon les études :

- Pour Cox et col. à 3.5% (+/-1.6%) de perte annuelle au testing manuel (score MRC) et 28.8 % de déclin en 10 ans (+/- 11.9%) (31),
- Pour Benveniste et col. et Rose et col. le déclin est de 4 % par an en moyenne (18,160).

La perte musculaire avec mesure quantitative de la force musculaire au dynamomètre est mesurée à 5.4% par an en moyenne (+/- 3.5%), soit 39.4 % en 10 ans (+/- 21.8%). Il est aussi décrit un déclin des scores fonctionnels (Barthel, Rivermead et Brooke) avec le temps, sans influence de l'âge, de la durée d'évolution des symptômes, du sexe, ou du statut HLA (31), et une diminution du score IWCI reflétant le déclin de la force musculaire (18).

Des difficultés de marche surviennent pour 75% des patients, parmi lesquels un grand nombre deviendra dépendant : 47% nécessiteront l'utilisation d'un fauteuil roulant avec un délai de survenue médian de 14 ans (18). Le risque de chutes augmente avec la progression de la maladie, touchant 70% des patients de la cohorte de Badrising et col. (27). La perte d'autonomie est quasi constante pour tous les patients en fin de maladie (31).

Les troubles de déglutition apparaissent avec le temps, et sont présents chez 80% des patients à 10 ans d'évolution de la maladie. Pour 20% des patients, les symptômes relatés sont obstructifs (nourriture coincée dans la gorge, nécessité d'avaler plusieurs fois le bol alimentaire), 7% rapportent des fausses routes avec toux, et 53% des patients modifient la texture de leur alimentation en mixée.

### 3.5.2 Facteurs de progression rapide de la maladie :

- Sexe masculin (18)
- Début des symptômes tardifs, après 60 ans (15,18,25)

- Prise d'un traitement immunosuppresseur (18)

La présence ou non de vacuoles bordées sur la biopsie musculaire n'influence pas l'évolution (35).

### 3.5.3 Diminution de la qualité de vie.

La qualité de vie est statistiquement abaissée dans les domaines du SF-36 « perte fonctionnelle », « fonctions physiques », « vitalité », « santé générale », « interactions sociales ». Par ailleurs, 73% des patients présentent des symptômes d'anxiété (162).

### 3.5.4 Mortalité

Les études divergent sur la mortalité dans la MI sporadique.

- Certaines affirment qu'elle est augmentée, avec un taux de mortalité standardisé à 1.7 (IC 95% : 1.2–2.3) (2,29). La récente analyse de cohorte de 333 cas (37) confirme l'existence d'une surmortalité des patients MI sporadique comparativement à la population contrôle, liée pour 28% à une pneumopathie d'inhalation. La surmortalité est liée aux troubles de déglutition occasionnant un sur-risque d'infections respiratoires par inhalation et une dénutrition jusqu'à une cachexie (29,163). Les autres facteurs diminuant l'espérance de vie sont les chutes, le début précoce de la symptomatologie et la sévérité des symptômes moteurs (163,18,31,28,164,165,16,25). Contrairement à d'autres myopathies inflammatoires, il n'y a pas d'association avec un risque augmenté de cancer de pneumopathie interstitielle ou d'hypertension artérielle pulmonaire (29). Dans l'étude longitudinale norvégienne Dobloug, avec un suivi moyen de 82 mois de 100 patients MI sporadique, 31 décès ont été observés : 13 sont en rapport direct avec la maladie répartis en 7 décès par pneumopathie d'inhalation, 4 par autre infection, 2 de complications post chute. Parmi les causes de décès sans lien retrouvé avec la maladie, 8 décès par infarctus du myocarde ont été constatés (2,29).
- Contrairement à ces résultats, l'étude observationnelle de Benveniste et col. publiée en 2011 ne rapporte pas de surmortalité dans la MI sporadique comparativement à la population générale appariée en âge (18).

## 3.6 Evaluation de la sévérité de la maladie et du retentissement

### 3.6.1 Evaluation des troubles la déglutition

En raison de la forte prévalence des troubles de déglutition dans la MI sporadique et de la morbi-mortalité qu'ils engendrent, une évaluation systématique de la déglutition doit être réalisée à chaque consultation pour tout patient suivi pour une MI sporadique (52). Ce chapitre a par ailleurs été rédigé selon les recommandations de la revue Cochrane sur la dysphagie dans les maladies neuromusculaires (166).

Les troubles de la déglutition sont dus à une réduction de l'ouverture du Sphincter Supérieur de l'œsophage (SSO), à une diminution du péristaltisme des muscles constricteurs du pharynx, à une diminution du recul de base de langue (Langdon).

La réduction de l'ouverture du SSO pourrait être due :

- à une diminution des mouvements vers le haut et vers l'avant du larynx qui ouvrent passivement le sphincter (Langdon), donc à une réduction de la contraction des muscles sus-hyoïdiens (Langdon)
- à une hypertonie vraie du muscle crico-pharyngien (Liu 2004)
- à des anomalies vraies de structure du muscle crico-pharyngien, (inflammation du muscle ou présence de vacuoles bordées).

#### *Anamnèse : dépistage systématique*

Dans leur étude de 2009, Cox et col. ont évalué la prévalence des symptômes de dysphagie dans une population de 53 patient MI à 65% sur autoquestionnaire, alors que seulement 46% des patients se plaignent spontanément de ces difficultés (50). Il propose donc un dépistage systématique des troubles de déglutition à tous les patients en consultation en posant 2 questions qui conduiront, en cas de réponse positive, à la proposition d'exams complémentaires cibles sur la déglutition :

« Est-ce que les aliments restent coincés dans votre gorge ? »

« Faut-il que vous avaliez plusieurs fois pour que votre bouchée prenne le bon chemin ? ».

La présence de toux pendant les repas est aussi évocatrice de fausses-routes.

#### *Examen clinique*

Calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) pour évaluer le retentissement des troubles de déglutition (poids/taille<sup>2</sup>)

La musculature des régions orofaciale et linguale est appréciée, avec une évaluation visuelle au repos (atrophie), et appréciation de la force musculaire.

L'examen clinique apprécie également le réflexe de toux, la voix (dysphonie), l'élocution (dysarthrie), la production et la déglutition de salive, l'état buccodentaire et la respiration au repos.

#### *L'examen de la déglutition vue de l'extérieur (bedside examination des anglo-saxons).*

Il permet en condition écologique d'évaluer le temps buccal (mastication, occlusion labiale) et le temps pharyngé (durée du temps pharyngé, modification de la voix après la déglutition qui traduit une stase salivaire ou alimentaire sur les cordes vocales, toux pendant ou juste après la déglutition). Cet examen est insuffisant pour apprécier le mécanisme de l'atteinte pharyngée et pour dépister les fausses routes : les patients présentant une dysphagie chronique ayant une élévation du seuil de détection des fausses routes, les fausses routes ne déclenchent plus de toux.

#### *Deux examens sont utilisés pour apprécier les perturbations du temps pharyngé chez ces patients :*

L'examen de la déglutition en nasofibroscopie (ou FEES : flexible endoscopic evaluation of swallowing) et l'examen de la déglutition en vidéoradioscopie (ou VFSS : videofluoroscopic swallow studies).

#### *L'endoscopie flexible par voie nasale*

L'examen de la déglutition en nasofibroscopie est réalisé chez un patient vigile, sans anesthésie locale. Il comprend un examen de la muqueuse du carrefour aéro-digestif, on note s'il existe une stase salivaire dans l'hypopharynx. On réalise un examen de la mobilité des structures impliquées dans la déglutition

(élévation du voile du palais, recul de base de langue, contraction des muscles constricteurs du pharynx, mobilité des cordes vocales). On réalise ensuite des essais de déglutition de différentes textures, d'abord une texture semi-épaisse (type yaourt, ou compote) en petit volume (5cc). On note si l'aliment reste dans les vallécules (défaut de recul de base de langue) ou dans les sinus piriformes (défaut de propulsion pharyngée ou défaut d'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO)). On note combien de déglutitions pharyngées sont nécessaires pour évacuer le contenu alimentaire du pharynx. On note si la stase pharyngée pénètre dans le larynx, avec ou sans effort d'expulsion par le patient. Si cette texture est déglutie sans fausse route on peut tester un aliment plus épais (gâteau). Les textures liquides (eau colorée) sont dégluties en général plus facilement.

#### *Vidéo fluoroscopie de la déglutition*

Cet examen est plus confortable que l'examen précédent, mais il est irradiant. Le patient va déglutir un produit de contraste (baryte) de différentes textures et un aliment solide enrobé de baryte. Les incidences réalisées sont une incidence de profil centrée sur le pharynx et une incidence de face centrée sur l'œsophage.

Cet examen permet d'évaluer le recul de base de langue, le péristaltisme pharyngé, l'élévation laryngée, et surtout l'ouverture du SSO. Le SSO est une zone de haute pression au repos, constitué des fibres inférieures du muscle constricteur inférieur, du muscle crico-pharyngien et des muscles striés des 1ers cm de l'œsophage. L'appréciation de la perméabilité du SSO est nécessaire pour poser l'indication d'un geste sur le muscle crico-pharyngien.

La vidéoradioscopie de la déglutition permet également de visualiser toutes les fausses routes, de les quantifier et d'apprécier le transit œsophagien. (168). Dans la myosite à inclusions sporadique, les anomalies les plus fréquentes sont les anomalies suivantes (36):

- Muscle crico-pharyngé : proéminent, avec défaut de relaxation
- Du sphincter supérieur de l'œsophage.
- Un résidu pharyngé
- Une faiblesse de la base de langue
- Diminution de la contraction du muscle constricteur du pharynx.
- Etroitesse du haut œsophage, défaut de l'élévation laryngée
- Fausses routes

### *La manométrie pharyngo-œsophagienne*

Elle permet de mesurer la pression pharyngée pendant la déglutition et le tonus des sphincters de l'œsophage. Les anomalies rapportées dans la MI sporadique sont (Oh Th 2008) :

- Une diminution de l'amplitude de contraction du muscle constricteur du pharynx (75% des patients)
- Un tonus de base et une relaxation normale du SSO chez 82% des patients
- Une diminution de la pression du SIO (sphincter inférieur de l'œsophage) (42%) Les anomalies rapportées dans la MI sporadique sont (36) :
  - Une diminution de l'amplitude de contraction du muscle constricteur du pharynx (75% des patients)
  - Diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage (42%)

### **3.6.2 Evaluation de la force et de la fonction musculaires**

#### *Echelles spécifiques de la myosite à inclusion*

- Echelle fonctionnelle des myosites à inclusions (IBM Functional Rating Scale, IBM-FRS) élaborée par le « Muscle Study Group (MSG) » (169) à partir de l'ALS-FRS (170) (échelle fonctionnelle des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique). L'échelle est basée sur 10 questions en rapport avec des tâches de la vie quotidienne évaluant la déglutition, l'écriture manuelle, l'utilisation des mains pour couper la nourriture et tenir des ustensiles, réaliser des tâches motrices fines, s'habiller, faire sa toilette, se retourner dans le lit, ajuster les couvertures, se verticaliser, marcher, monter les escaliers. Cf annexe.
- Sporadic inclusion body myositis weakness composite index (IWCI), terme anglosaxon pour désigner un indice composite de faiblesse de la MI sporadique (18). Cf annexe.
- Sporadic inclusion body myositis Physical Functioning Assessment (sIFA) afin d'évaluer la progression clinique de maladie et son impact sur les fonctions physiques, et les potentiels effets thérapeutiques des essais. Ce score a été élaboré selon les recommandations de « l'United States Food and Drug Administration (FDA) Patient-Reported Outcome Measures (PRO) (171). L'étude Williams et col. confirment la

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpétrière

Septembre 2021

validité de cette échelle (172). Elle consiste en 11 items cotés de 0 (absence de difficulté) à 10 (impossible à réaliser) : cf annexe.

#### *Echelles de quantification de la force musculaire*

- Echelle de mesure de la fonction motrice (MFM) (173,174) permettant le testing manuel, échelle Medical Research Council (MRC) de 28 muscles bilatéralement. Cet examen permet la quantification de la force musculaire de 0 à 5 pour chacun des muscles suivants : deltoïdes, biceps brachii, triceps, fléchisseurs des poignets, fléchisseurs et extenseurs des doigts, psoas, abducteur et adducteurs de hanche, quadriceps, extenseur et fléchisseur de cheville, extenseur et fléchisseur du cou. La version simplifiée, le « MMT8 », propose de tester rapidement (5 minutes) 8 muscles explorant les segments axiaux, proximaux et distaux.
- Quantification de la force musculaire au dynamomètre (175,176).
- Myométrie quantitative (160)

#### *Scores de capacité fonctionnelle*

- Test chronométré du lever de chaise de Mathias (Timed Get Up and Go Test) : (177). Dans ce test, le patient doit se relever de la position assise et marcher à trois mètres de la chaise pour ensuite revenir sur ses pas (tourne à 180 degrés) et s'asseoir de nouveau. Le temps mis pour accomplir cette activité est chronométré par l'évaluateur. Ce test a été validé comme le plus représentation de l'auto-perception de la fonction physique dans la MI sporadique sur une cohorte de 40 patients (178).
- Le test de marche de 2 minutes a été rapporté comme étant aussi significatif que le test de marche des 6 minutes pour évaluer la capacité de marche des patients avec MI sporadique. (179) Or seulement 7 % des patients avec MI peuvent réaliser le test de marche de 6 minutes alors que l'ensemble des 67 patients testés dans l'étude de alfano et al. (179) y sont parvenus. Il est demandé au patient dans ce test de réaliser la plus grande distance possible en 2 minutes. La distance moyenne parcourue dans une cohorte de 40 patients MI testés est de 119.2 mètres en 2 minutes (178). Dans cette étude, l'asymétrie de force des membres inférieurs chez les patients était un facteur indépendant de perturbation de ce test de marche de 2 minutes.

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

- Test du lever de chaise de 30 secondes : évalue le retentissement fonctionnel du déficit des membres inférieurs (180). Il est demandé au patient de se lever plusieurs fois d'une chaise sans l'aide des mains, placée à 42 cm du sol, le nombre de levers est comptabilisé.
- Test de marche des 10 mètres chronométré : cf annexe
- Montée de 4 marches d'escalier chronométrée : cf annexes
- HAQ (Health Assessment Questionnaire) de Stanford permet d'évaluer par auto-questionnaire la faisabilité des activités de la vie quotidienne.

#### *Evaluation du retentissement*

- Echelle de handicap de 9 niveaux de Rotterdam : cf annexe
- Index de Barthel (181) : cf annexe. Cet indice d'évaluation fonctionnelle comporte 10 items (relatant, appareil par appareil, les activités de la vie quotidienne), chacun étant coté de 0, 5, 10 ou 15 (pour seulement deux d'entre eux). Le score final correspond à la somme des nombres obtenus par chaque item. Le chiffre 100 équivaut à un score d'indépendance complète, un score à 0 correspond à une dépendance totale.
- Rivermead mobility index: (182) Mesure la capacité de mobilité. Cf annexe
- Echelle de Brooke : cf annexe
- Echelle de qualité de vie : Short Form-36, SF-36 (183) ; Permet d'évaluer la qualité de vie, le ressenti subjectif de la santé de l'individu et le bien-être global.

### **3.6.3 Evaluation de la fonction respiratoire**

Clinique : calcul de la fréquence respiratoire, recherche d'une dyspnée quantifiée selon le stade NYHA, recherche d'une orthopnée. Recherche d'une cyanose.

Gaz du sang à la recherche d'une hypoxie ou d'une hypercapnie.

Epreuves fonctionnelles respiratoires avec étude préférentielle de la capacité vitale.

### **3.6.4 Evaluation nutritionnelle**

Mesure du poids et calcul de l'index de masse corporelle.

Dosage de l'albuminémie, reflet de l'état nutritionnel évaluable en l'absence de syndrome inflammatoire ou de pathologie hépatocellulaire.

### 3.7 Diagnostics différentiels

Moins de la moitié des patients sont correctement diagnostiqués d'emblée : 47% dans la cohorte de Badrising et col. (27).

Les principales erreurs diagnostiques sont

- La SLA : 10.5% des patients MI sporadique de la cohorte de Badrising et col (27).
- Autre myosite inflammatoire : 8.8% de la cohorte de Badrising et col (27), 17% dans la cohorte de Benveniste et col. (18).

#### 3.7.1 Myopathies vacuolaires

Il s'agit d'un groupe hétérogène de myopathies héréditaires caractérisées sur le plan histologique par la présence de vacuoles bordées. Ces myopathies sont en rapport avec des mutations génétiques variées, de transmission autosomique dominante ou récessive (184).

*1/ Certaines myopathies distales* sont des myopathies vacuolaires, en particulier des myopathies myofibrillaires, par mutations dans les gènes *TTN*, *TIA1*, *ZASP*, *MYOT*, *MATR3*, *CRYAB*, *MYH7* (185). Les anomalies cliniques peuvent miment celles d'une MI sporadique, et débuter après 50 ans avec une aggravation progressive des symptômes.

Sur le plan anatomopathologique, elles sont caractérisées par des anomalies musculaires (diamètre des fibres musculaires hétérogène, centralisations nucléaires), des vacuoles bordées variables en nombres et tailles, des inclusions cytoplasmiques (ou nucléaires) en ME, sans critère d'inflammation (148,186).

La présence combinée de vacuoles bordées, d'une hyperexpression diffuse de l'HLA1 ou d'une infiltration endomysiale de LT et l'immunomarquage p62 typique des MI permet de diagnostiquer les myosites à inclusion sans erreur avec une autre myopathies vacuolaires avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 100% (148).

*2/ Myosites à inclusions héréditaires*, pour l'anglicisme « hereditary inclusion body myositis, hIBM » créé en 1993 par Askanas et Engel (187) pour créer un groupe de myopathies

génétiq ues caractérisées par un phénotype et un mode de transmission variables, mais des anomalies anatomopathologiques homogènes semblables à celles retrouvées dans la MI sporadique excepté l'infiltration lymphocytaire pour la plupart.

Les mutations dans les gènes *VCP* (188) et *MYH2* (189) sont de transmission autosomique dominante alors que les mutations dans *GNE* (UDP-N-acetylglucosamine 2-épipérase/N-acetylmannosamine kinase) sont de transmission autosomique récessive.

Les mutations de *VCP* sont responsables d'une grande hétérogénéité phénotypique avec pénétrance variable car dans une même famille, avec la même mutation, il est retrouvé la coexistence possible de cas de SLA, de myosites à inclusions, de maladies de Paget osseuses et de démences de type Dégénérescence Fronto-Temporale. Concernant l'atteinte musculaire, au sein d'une même famille il peut aussi exister une variabilité clinique. Le début des symptômes est globalement plus précoce que dans la MI sporadique, avec un âge médian de début de 42 ans (190). Cliniquement, les patients présentent une atteinte musculaire semblable aux MI sporadiques, asymétrique, avec atteinte prédominante sur la loge antéro externe de jambe et le quadriceps aux membres inférieurs, et sur les fléchisseurs communs profonds des doigts aux membres supérieurs ainsi que de la musculature axiale. La particularité vient de l'existence fréquente d'un décollement d'omoplate, réalisant un syndrome « scapulopéronier » (191), et d'une atteinte respiratoire avec diminution de la capacité vitale (CV 30-70%), certains patients ayant recours à la ventilation mécanique (190). La face est épargnée. Le phénotype peut par ailleurs être une myopathie des ceintures ou une myopathie distale (192) isolées. Le taux de CPK est normal ou légèrement augmenté (2N). Il a été récemment montré qu'une inflammation sur la biopsie musculaire mimant une MI sporadique est possible dans le cadre d'une hIBM par mutation de *VCP* (193).

La myopathie distale avec vacuoles bordées par mutation *GNE* (194–196). L'âge de début est plus précoce que la MI sporadique, affectant les sujets adolescents ou adultes jeunes. L'atteinte initiale est distale, prédominante sur le compartiment antéroexterne de jambe, avec progression proximale et, fait caractéristique, l'épargne quadricipitale. La biopsie musculaire peut mimer une myosite à inclusion avec la présence constante de vacuoles bordées, et dans

de rares cas décrits il peut exister de façon concomitante des lésions inflammatoires (197,198).

La myopathie par mutation de MYH2 est caractérisée par un début plus précoce que la MI sporadique et une ophtalmoplégie externe.

Certains auteurs ont suggéré de rajouter dans les diagnostics de hIBM les mutations dans le gène DNAJB6 (138), habituellement rattachées au groupe des dystrophie des ceintures (LGMD1E) (199). Ces myopathies peuvent se présenter toutefois comme une atteinte proximodistale et sur le plan histologique par des vacuoles bordées et des inclusions cytoplasmiques.

Kazamel et col. ont rapporté les différences et similitudes cliniques et électriques entre 9 patients caractérisés « hIBM » (5 par mutation *VCP*, 3 par mutation *GNE* et 1 mutation *DNAJB6*) et 51 sujets MI sporadique définis selon les critères de Griggs. Le groupe hIBM avait un âge de début des symptômes plus précoce que la groupe MI sporadique (36 ans versus 60), un âge au diagnostic de 51 ans (versus 66) et un délai diagnostic plus grand (15 ans versus 6). Sur le plan clinique, aucun des hIBM n'avait d'atteinte faciale contre 43% dans le groupe MI sporadique. Les 2 groupes avaient une proportion similaire de patients avec dysphagie. L'atteinte motrice préférentielle des fléchisseurs des doigts comparativement aux deltoïdes est la caractéristique la plus discriminante (64.7% des MI sporadiques versus 11% des hIBM). Les anomalies ENMG comprenaient dans les 2 groupes des potentiels de fibrillations quasi constants, mais plus fréquents aux membres supérieurs et dans les muscles distaux pour le groupe MI sporadique. L'aspect des MUP était par ailleurs identique dans les 2 groupes. Le taux de CPK était plus important dans le groupe MI sporadique. Les anomalies des vitesses de conduction nerveuses étaient identiques dans les 2 groupes. (138)

*Une maladie de Pompe à début tardif* peut être confondue initialement avec une MI (200).

### 3.7.2 Myopathies inflammatoires acquises

#### *Polymyosite.*

Il s'agit du principal diagnostic différentiel, l'erreur diagnostique initiale concernant 16.9% (23/134) des patients de la cohorte de Benveniste et col. publiée en 2011 (18).

L'âge de survenue de l'atteinte musculaire, l'aggravation progressive et les anomalies inflammatoires anatomopathologiques peuvent porter à confusion entre ces 2 pathologies.

Les éléments suivants permettront de redresser le diagnostic en faveur d'une MI sporadique :

- Clinique : atteinte prédominante du quadriceps comparativement au muscle ilio-psoas et atteinte prédominante des fléchisseurs des doigts sur les muscles de la ceinture scapulaire. Asymétrie du déficit, atteinte proximodistale.
- Anatomopathologie :
  - o Présence de vacuoles bordées
  - o L'immunomarquage typique p62 (cf supra) sans vacuoles bordées a une spécificité de 91 à 100 % mais une sensibilité de 44% seulement (148) pour le diagnostic de MI. Une autre étude confirme ces données en faisant état d'une sensibilité de 50% et d'une spécificité de 100% de la présence d'au moins 20% des fibres musculaires positives pour le marquage p62 (152).
  - o La présence d'anomalies mitochondriales avec fibres COX négatives et SDH positives a une sensibilité de 100% et une spécificité de 73% pour le diagnostic de MI.
  - o Les marquages immunohistochimiques de LC3 et TDP-43 sont aussi utiles pour différentier les MI des polymyosites (152).
    - Sensibilité 83% spécificité 100% de la présence d'au moins 14% des fibres musculaires positives pour le marquage LC3
    - Sensibilité 67% spécificité 100% de la présence d'au moins 7% des fibres musculaires positives pour le marquage TDP-43
- Résistance au traitement médicamenteux immunomodulateur ou immunosuppresseur en faveur d'une MI (24).

#### *Myopathie granulomateuse*

Avec ou sans sarcoïdose systémique associée. Il s'agit d'une myopathie rare, avec une série de 4 cas rapportés (201,202). Comme dans la MI, l'atteinte peut être progressive, asymétrique et prédominer sur les quadriceps. L'anatomopathologie révèle la présence de granulomes. La réponse aux corticoïdes peut être spectaculaire.

#### *Dermatomyosite* (203)

#### *Myopathie nécrosante auto-immune*

### **3.7.3 Sclérose latérale amyotrophique**

La présence d'un déficit moteur pur avec troubles de déglutition chez un patient de plus de 50 ans, d'aggravation progressive fait évoquer le plus souvent en premier lieu une atteinte dégénérative du neurone moteur (204). Les anomalies électromyographiques peuvent par ailleurs porter à confusion avec la mise en évidence d'activités spontanées (à type de fibrillation ou de potentiels lents de dénervation, mais jamais de fasciculations dans la MI) et de tracés à l'effort pauvres et de grande amplitude pouvant être retrouvés dans des anomalies « neurogènes ».

Des éléments cliniques permettent de redresser le diagnostic

- L'absence de fasciculation visible, absence de crampe
- La sélectivité de l'atteinte musculaire sur les fléchisseurs communs profonds des doigts aux membres supérieurs
- La sélectivité de l'atteinte musculaire sur les quadriceps aux membres inférieurs, avec préservation relative de la partie distale des jambes et notamment sans atrophie des muscles pédiéux
- L'absence d'anomalie du neurone moteur central

La biopsie musculaire est dans certains cas nécessaire devant un tableau clinique difficile (205,206).

### 3.8 Physiopathologie

Bien que la physiopathologie exacte reste encore inconnue en totalité, il semblerait que trois processus interviennent en parallèle :

- Un processus dysimmunitaire médié par les lymphocytes T cytotoxiques,
- Un processus caractérisé par la vacuolisation des fibres musculaires et des dépôts d'amylose. Ces anomalies pourraient être en rapport avec un stress du réticulum endoplasmique en réponse à l'hyperexpression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (HLA1) dans les fibres musculaires (207). L'hyperexpression des enzymes transglutaminase 1 et 2 dans le processus de vacuolisation et de dépôts d'amylose a aussi été mise en cause par Choi et col.(208).
- Un dysfonctionnement mitochondrial.

Les autres hypothèses évoquées ont été :

- Une infection virale déclenchante, sur la base de plusieurs cas rapportés de coexistence de MI avec des rétrovirus, HIV et HTLV1 (cf supra) (91).
- L'altération des protéines de l'autophagie et du protéasome (1,209–212) occasionnant l'accumulation de protéines toxiques dans les fibres musculaires.
- Une dégénérescence musculaire, résultant des processus sus-cités.
- Une prédisposition génétique avec 7 variants prédits comme pathogène dans les études bioinformatiques, identifiés récemment en séquençage à haut débit d'exomes sur une cohorte de 173 patients finlandais dans les gènes *HLA-DQB1*, *HLA-DOB*, *STARD3*, *SETD4*, *SGPL1* et *NOTCH4* (213). Les 5 derniers gènes sont impliqués dans l'activité de la méthyltransférase, le transport des sphingolipides et le métabolisme cellulaire. Par ailleurs, la présence dans 75% à 90 % des cas de MI d'un haplotype HLA particulier est aussi évocatrice d'une prédisposition génétique (HLA-DRB1\*03:01, DRB1\*01:01, et DRB1\*13:01) (107,214).

Devant la coexistence d'anomalies inflammatoires et d'agrégats protéiques musculaires, 2 écoles différentes proposent un modèle physiopathologique des myosites à inclusions. La première est en faveur d'une étiologie « dégénérative » primitive de la maladie, l'inflammation serait une conséquence de l'accumulation des protéines anormales (215–217). La seconde serait en faveur d'une inflammation initiale, qui elle-même engendrerait une dégénérescence musculaire par augmentation de la production d'oxyde nitrique (218).

### 3.8.1 La myosite à inclusions sporadique est une myopathie « dénégative »

L'équipe d'Askenas et col. soutient la thèse myodégénérative (219,220). Les dépôts protéiques et amyloïdes dans les fibres musculaires seraient favorisés par l'âge (221). Les anomalies des systèmes de dégradation protéiques (inhibition du protéasome, anomalies lysosomales), la dysfonction mitochondriale et le stress du réticulum endoplasmique conduiraient à la genèse des vacuoles spécifiques de la MI sporadique, à l'atrophie musculaire et à la mort des cellules musculaires.

Plusieurs arguments soutiennent cette théorie :

- La pauvre réponse aux traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs
- Plusieurs études récentes ont souligné le parallélisme entre la MI sporadique et la maladie d'Alzheimer, en mettant en exergue les anomalies histologiques musculaires et cérébrales communes : stress oxydatif, stress du réticulum endoplasmique, vieillissement cellulaire, anomalies mitochondriales, inhibition du protéasome et agrégats de plusieurs protéines similaires dont tau phosphorylée et la protéine amyloïde  $\beta$ . (222–224). Par ailleurs, l'autre similitude est l'âge avancé de survenue de ces pathologies.
- L'aspect anatomopathologique spécifique des MI :
  - o Le dépôt de protéines identiques à celles retrouvés dans d'autres processus neurodégénératifs : accumulation de la protéine précurseur de l'amyloïde- $\beta$  ( $\beta$ -APP), de la  $\beta$ -sécrétase (BACE-1) et du complexe de la  $\gamma$ -sécrétase, de la protéine amyloïde  $\beta$ 42 toxique, de TAU phosphorylé, d'alpha-synucléine. Greenberg (209) remet en question cette hypothèse amyloïde.

- Le processus de vacuolisation avec inclusions protéiques. La génèse des vacuoles bordées reste inconnue en totalité, mais les études immunohistochimiques ont révélé la présence de marqueurs d'autophagie (protéines LC3, SQSTM1/p62) à l'intérieur et en périphérie des vacuoles bordées (152,225–227). Les inclusions protéiques ont été décrites au microscope électronique comme des tubulofilaments ou des protéines amyloïdes congéfiliées (228). Ces Agrégats protéiques sont immunoréactifs pour le précurseur de la protéine amyloïde ( $\beta$ -APP), TDP-43, p62, des neurofilaments phosphorylés (phospho-Tau), des protéines du stress cellulaire (heat shock proteins, HSPs) : les protéines hnRNPA1 et hnRNPA2B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1) (227,229–232). Ces anomalies protéiques et vacuoles bordées ne sont pas spécifiques des MI sporadique, et peuvent être retrouvées dans les autres myopathies vacuolaires.
- La preuve génétique de la myodégénérescence avec les mutations dans le gène *VCP*. De transmission autosomique dominante avec pénétrance variable, ces mutations peuvent engendrer un phénotype de myosite à inclusion, de maladie du motoneurone, de maladie de Paget osseuse ou de démence fronto-temporale (phénotype dit « IBM-PFD »). Les myosites à inclusions par mutation du gène *VCP* ont un phénotype clinique et anatomopathologique très semblable à ceux des MI sporadiques (cf supra). Indépendamment de ce phénotype « d'IBM-PFD », des variants dans les gènes *VCP* (I27V) et *SQSTM1* (P392L), avec une fréquence dans la population générale de 0.05% et 0.09 % respectivement, pourraient être considérés comme un facteur de risque de développer une myosite à inclusions d'apparence sporadique, sans antécédent familial (233,234). *VCP* est une protéine impliquée dans l'autophagie et le système protéasomique de l'ubiquitine (235). La dysfonction de *VCP* engendre des troubles des fonctions autophagiques et l'accumulation de protéines ubiquitinées donnant naissance à des vacuoles bordées (236). La dysfonction de la protéine *SQSTM1* a des effets semblables (237,238).
- Une étude récente a décrit le protéosome présent dans les vacuoles bordées en utilisant une méthode de microdissection puis de spectrométrie de masse ciblée (239). Ainsi, 263 protéines ont pu être identifiées, la majorité étant impliquées dans le contrôle

qualité protéique (autophagocytose, système protéasomique) et les échanges vésiculaires dont VCP, SQSTM1 et FYCO1. Avec un séquençage à haut débit (exome), le seul gène dont les variants faux sens étaient sur-représentés dans une population de patients avec MI sporadique était *FYCO1* (239) : 11.3% chez les patients avec myosite à inclusion versus 2.6 % pour les contrôles. Un variant dans *FYCO1* serait aussi donc un facteur de risque de développer une MI sporadique. *FYCO1* est une protéine impliquée dans l'autophagie tout comme *SQSTM1* (240).

### 3.8.2 La myosite à inclusions est une myopathie inflammatoire

L'équipe de Dalakas et col. soutient la thèse inflammatoire des MI.

Les arguments en faveur sont :

- La coexistence avec d'autres pathologies dysimmunitaires (maladie de Goujerot notamment, cf supra)
- Le facteur prédisposant de certains haplotypes HLA
- Sur le plan anatomopathologique, l'existence d'une infiltration cellulaire endomysiale avec invasion focale et d'une hyperexpression des marqueurs inflammatoires (HLA1).
- Certains patients ont un syndrome de chevauchement entre MI et polymyosite (227).
- La publication récente de Greenberg et col. (87), partant du constat de l'association chez 4 patients de MI sporadique avec une leucémie à grands lymphocytes granuleux, s'est interrogée sur l'implication des LT8 dans la génèse des MI. Lors du dépistage d'une cohorte de 38 patients MI, définis selon les critères diagnostiques actuels de MI, la présence d'une population anormale de grands lymphocytes granuleux a été identifiée chez plus de la moitié de la cohorte (58%), soulignant le rôle majeur putatif de cette population cellulaire inhabituelle. Cette population de lymphocytes T8 cytotoxiques, mono- ou polyclonale, est caractérisée par une surexpression des CD16 et CD94, et une diminution de l'expression de CD5. Le rapport des lymphocytes CD4/CD8 était diminué (<1.5) chez ces patients. Ces grands lymphocytes T granuleux étaient retrouvés dans les muscles de l'ensemble des patients MI ayant cette population lymphocytaire sanguine, dont l'abondance musculaire était corrélée à la quantité sanguine. Ces résultats majeurs posent la possibilité d'un rôle pathogène de

ces cellules T cytotoxiques CD8 + et la question de leur implication potentielle pour le diagnostic, la pathogenèse et le développement de thérapies dans la MI sporadique. Cependant, un commentaire récent sur le travail le remet en question (88). Il est souligné la nécessité de définir plus précisément la chronologie de la survenue des MI et des pathologies lymphoprolifératives et leurs relations, ainsi que le rôle de la stimulation antigénique commune comme facteur confondant. Le profilage génomique et transcriptomique de ces grands lymphocytes granuleux musculaires et sanguins des patients atteints de MI aiderait à clarifier davantage le rôle pathogène de ces cellules.

- Dans une autre étude, Allenbach et col. (241) ont analysé les cytokines sériques et les lymphocytes dans le sang périphérique et les biopsies musculaires de 22 patients atteints de MI. Leurs résultats mettent en évidence l'activation systémique du système immunitaire de type Th1 avec mise en jeu de la voie de l'INF- $\gamma$ , CD8+ CD28+ et une déficience des lymphocytes T régulateurs dans le sang circulant (241).
- Les travaux de Ray et col. en 2012 suggèrent l'implication de l'immunité humorale dans la pathogénie de la MI sporadique (242).
- Pour Benveniste et col., l'inflammation survient avant la dégénérescence (243).

### 3.8.3 Hypothèse virale

Une infection chronique par un rétrovirus pourrait déclencher une activation des LT8 et envahir les fibres musculaires (82,244).

La coexistence avec les virus VIH et HTLV1 est bien connue (33), mais la pathogénèse exacte reste peu élucidée.

### 3.8.4 Coexistence de l'hypothèse inflammatoire et dégénérative

Les anomalies mitochondriales sont présentes dans la MI sporadique avec la surexpression de fibres COX négatives dans les fibres musculaires, des anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale, de nombreuses délétions de l'ADN mitochondrial et un nombre accru de

variants et mutations dans l'ADN mitochondrial (cf supra) (150,151). Une corrélation a été rapportée entre le nombre de fibres musculaires COX négatives et le degré d'infiltration lymphocytaire T, suggérant la corrélation entre les processus dysimmunitaires et dégénératifs (151).

Les travaux de Muth et col. (245) mettent en évidence l'implication des protéines HMGB1 (alarmin high-mobility group box 1) et RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) dans la genèse des anomalies inflammatoires et dégénératives caractéristiques des MI.

Enfin, les travaux réalisés in vitro très récemment (janvier 2017) de Schmidt et col. suggèrent que la voie MAP kinase ERK est impliquée dans la physiopathologie de la MI en étant médiateur entre les processus proinflammatoires et les dépôts protéiques via l'altération des mécanismes d'autophagie. La stimulation des cellules musculaires avec des marqueurs proinflammatoires (IL-1 $\beta$  et INF- $\gamma$ ) augmente en effet la phosphorylation de ERK, dérégule les voies de l'autophagie et conduit aux dysfonctionnements amyloïdes (246).

### **3.9 Annonce du diagnostic et information du patient**

Comme pour l'ensemble des maladies chroniques invalidantes, la qualité de l'information initiale est déterminante pour la suite de la prise en charge.

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation dédiée, dès que le diagnostic est posé, par un médecin spécialiste appartenant à un centre spécialisé de référence ou de compétences pour les maladies neuromusculaires afin de livrer une information juste et éclairée sur le pronostic et les possibilités thérapeutiques en précisant leurs buts et leurs limites.

En fonction du cheminement du patient, elle pourra se dérouler en plusieurs temps. La présence de la personne de confiance désignée par le patient est fortement recommandée.

La consultation comprend :

- L'explication du diagnostic et les objectifs thérapeutiques,

- La planification du suivi et du traitement s'il est indiqué,
  - Les possibilités de prise en charge psychologique, kinésithérapeutique, orthophonique et nutritionnelle
  - L'information de l'existence d'associations de patients : Association Française contre les Myopathies (AFM). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération, l'échange, le dialogue, voire le soutien entre les patients, les associations de patients et les soignants.
  - Au-delà de l'information médicale, l'entretien d'annonce réclame une écoute active et un accompagnement tenant compte des caractéristiques personnelles, socioprofessionnelles et environnementales du patient et de l'aidant. Un temps de parole du patient devra systématiquement proposé, pour lui permettre d'exprimer ses interrogations
- Un lien avec le médecin traitant est systématiquement établi qui doit être informé sans délai du diagnostic posé et de la réalisation de la consultation d'annonce. L'envoi systématique d'un compte-rendu précisant l'information délivrée est essentiel.
- Une consultation « post annonce » pourra être proposée dans le mois suivant celle-ci afin de permettre au patient d'aborder des sujets ou interrogations précocement.

## 4 Prise en charge

En 2016, « l'IBM Guideline Development Group » a proposé un protocole méthodologique pour la création de recommandations internationales et guides pour la pratique clinique pour la myosite à inclusion, actuellement en cours de publication, qui se voudront robustes, fiables et transparents, basés sur des recommandations d'experts et des publications sur le sujet (247). Les points suivants seront détaillés : les moyens diagnostiques, les traitements médicamenteux, la prise en charge multidisciplinaire médicale et paramédicale, respiratoire, nutritive, cardiaque et psychologique. Ces recommandations pourront servir de base à la réactualisation du présent document.

### 4.1 Objectifs généraux

- Proposer un traitement de fond et traiter les symptômes existants ;
- Proposer un soutien psychologique au patient et à son entourage ;
- Instaurer une kinésithérapie visant à maintenir l'autonomie et compenser les déficiences motrices ;
- Instaurer des aides humaines et techniques nécessaires et en adapter au mieux le lieu de vie ;
- Surveiller l'état nutritionnel et adapter les apports ;
- Surveiller les troubles de déglutition, traiter les infections bronchiques et encombrements ;
- Anticiper les traitements des troubles de déglutition et actes de suppléance nutritionnelle, informer de leurs modalités, discuter de leur pertinence.
- Soutenir, accompagner le patient et son entourage.

## 4.2 Professionnels impliqués

- Le neurologue est le recours diagnostique, il assure l'annonce, coordonne la prise en charge tout au long du suivi dont il est référent.
- La prise en charge est multidisciplinaire, faisant intervenir les médecins des spécialités complémentaires (notamment pneumologue, gastro-entérologue, nutritionniste, ORL, médecin de MPR) ;
- En coordination avec les autres intervenants, le médecin traitant assure le suivi au lieu de vie, veille à l'application des recommandations émises lors des évaluations et au dépistage et au traitement des affections intercurrentes ;
- Les professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, diététicien) et les professionnels du secteur médico-social participent aux évaluations, adaptent les prises en charge selon les besoins, et assurent les soins et actions relevant de leurs compétences.
- La prise en charge psychologique à visée de soutien par les psychologues cliniciens est mise place dès le début du parcours et tout au long du cheminement.
- Les infirmiers interviennent pour la réalisation des soins selon la prescription médicale, ainsi que dans la relation d'aide et d'accompagnement du patient et de son entourage, en fonction des organisations locales du parcours de soins ;
- La MI est une affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants. D'où l'intérêt d'une prise en charge globale, au mieux coordonnée par un Centre de référence en maladies neuromusculaires en articulation avec des structures spécialisées et le médecin traitant

## 4.3 Éducation thérapeutique et adaptation du mode de vie

Divers professionnels de santé (médecin, infirmier, kinésithérapeute, ergothérapeute,

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpétrière

Septembre 2021

orthophoniste, diététicien, psychologue clinicien) interviennent dans l'éducation thérapeutique, avec le concours de l'assistant socio-éducatif pour ce qui relève de son champ de compétence. Cette éducation thérapeutique doit s'assurer de l'implication active du patient et des aidants. Elle commence dès l'annonce du diagnostic et tient compte de l'état psychologique, du chemin de vie et de l'environnement du patient. Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient pour lequel l'accompagnement et le soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'information porte sur les traitements disponibles ou potentiels, leurs effets indésirables éventuels, la planification des bilans de routine ou de dépistage de complications éventuelles. Elle comprend aussi l'orientation vers les modalités d'accès aux ressources disponibles pour la prise en charge et vers les organismes de gestion des compensations afin d'aider le malade et son entourage à mettre en place les aides financières et faire valoir leurs droits. Elle s'accompagne d'un apprentissage de la gestion de la fatigue, du stress et de la vie au quotidien, de l'auto-entretien musculaire et squelettique, ainsi que de conseils et d'une information sur les gestes à réaliser, à éviter, sur les aides techniques et solutions de compensation des déficiences.

Elle inclut l'éducation nutritionnelle : adaptation aux difficultés de déglutition, de mastication, adaptation des textures et régimes.

L'éducation thérapeutique comporte, pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants, un apprentissage des gestes techniques liés à la suppléance nutritionnelle lorsque celle-ci est mise en place.

#### **4.4 Prise en charge médicamenteuse en cas d'atteinte des membres**

Bibliographie utilisée : (248–252,41,253,254).

Il est actuellement admis que les traitements immunosuppresseurs non seulement sont inefficaces, mais en plus aggravent la symptomatologie des patients. En effet, la série de

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Benveniste et col. de 136 patients IBM met en évidence une faiblesse plus sévère et plus de risque d'utiliser une aide à la marche chez les 71 patients traités (18,45). Depuis de nombreuses années, la résistance au traitement immunosuppresseur est un argument de diagnostic différentiel avec les polymyosites (24). Dans les études de cohorte, le pourcentage de patients traités va de 30 à 89% (Lotz et al, 1989; Felice et al, 2001; Badrising et al, 2005; Benveniste et al, 2011; Cortese et al; 2013). Tous les auteurs rapportent une inefficacité des traitements conduisant à leur interruption.

**Table 7** Retrospective studies on the natural history of sporadic IBM

Reference	n	Male (%)	Age at onset (years)	Age at diagnosis (years)	Creatine kinase level (IU/l)	Patients receiving immunosuppressors (%)	Progression despite therapy (%)
Ringel <i>et al.</i> , 1987	19	79	57.8	62.9			
Lotz <i>et al.</i> , 1989	40	72.5	56.1	62.4	197	72.5	80.2
Sayers <i>et al.</i> , 1992	32	62.5	58	61	1145	87.5	46.4
Beyenburg <i>et al.</i> , 1993	36	58.3	47	53.1	279	44.4	93.75
Lindberg <i>et al.</i> , 1994	18	55.5	60.4	62.7		88.8	75
Amato <i>et al.</i> , 1996	15	86.6	58	64	698	73.3	100
Peng <i>et al.</i> , 2000	78	78.2	56.5				
Felice and North, 2001	35	65.7	64.3	70	444	49	100
Badrising <i>et al.</i> , 2005	64	67.2	57.6		417	35.9	82.6
Present study 2011	136	57.3	61	66	267	52.2	100

D'après Benveniste et col, 2011 (18).

Pourtant, l'étude de Ernste et Col. de la Mayo clinique publiée en 2013 décrit traiter les patients nouvellement diagnostiqués MI sporadique précocement par une corticothérapie orale (0.5 à 1 mg/kg 2 à 4 semaines) associée ou non à un traitement immunosuppresseur (méthotrexate, myophénolate mofétil ou azathioprine). Les auteurs reconnaissent que la plupart du temps ce traitement n'est pas efficace chez les patients (248). Pour eux, le rationnel de cette prise en charge est soutenu par la suppression précoce de la cascade inflammatoire qui pourrait conduire à la dégénérescence musculaire (255). Ils proposent par ailleurs d'initier un traitement par IgIV en cas de dysphagie jugée « sévère » (248), en rappelant que le traitement perd de son efficacité avec le temps.

Pour étudier plus précisément l'effet des traitements dans la MI sporadique, Saltychev et col. rapportent en 2015, après analyse exhaustive de la littérature, que malgré plus 331 études et revues recensées, seulement 10 sont exploitables avec seulement 6 considérées comme sans biais majeurs. Uniquement 8 essais étaient contrôlés et randomisés contre placebo et seulement 2 étaient des essais cliniques (254). Aucun des essais n'a mis en évidence d'amélioration significative des patients traités par IgIV, methotrexate, etanercept ou interferon. Au terme de cette étude, il n'y a donc aucune indication à un traitement médicamenteux spécifique dans la MI.

Nous étudierons dans la suite de cet exposé chaque médicament testé comme traitement de la MI sporadique.

Essais	type	Pays	N (cas/témoins)	Traitement	Durée	Méthode d'évaluation	Efficacité
Dalakas et al., 1997	Double aveugle Contre placebo	USA	19 (9/10)	IgIV mensuel ou placebo	3 mois puis crossover 3 mois	MRC	Aucune
Walter et al., 2000	Double aveugle Contre placebo	Allemagne	22 (11/11)	IgIV ou placebo	6 mois puis cross-over 6 mois	MRC	Aucune
Dalakas et al., 2001	Double aveugle placebo.	USA	36 (19/17)	Prednisolone + IgIV mensuel ou placebo	3 mois	MRC, QMT	Aucune
Tawil, Muscle Study Group, 2001 et 2004	Contrôlée, Double aveugle, contre placebo	USA	30 (14/16) 30 (16/14)	IFN 1a hebdomadaire ou placebo	6 mois	MMT, handgrip, LBM, SF-36, BDI	Aucune
Rutkove et col., 2002	Randomisé double aveugle	USA	19 (9/7)	Oxandrolone ou placebo	3 mois puis 3 mois	MRC, MVIC, montée d'escaliers	Très minime amélioration

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

	Cross over				crossover après 2 mois de wash out		distale des membres supérieurs
Badrising et col., 2002	Randomisée double aveugle contre placebo	Pays Bas	44	MTX ou placebo	12 mois		Aucune
Lindberg et col., 2003	Etude ouverte, Randomisé mais non clair, contre placebo	Suède	11 (6/5)	MTX ou MTX + Ig anti-lymphocytes T	12 mois		Discrète (amélioration de 1.4% de la force musculaire des patients traités)
Barohn et col., 2006	Contrôlée non randomisée	USA	53 (9/29+5)	Ethanercept 2/semaine contre premier groupe placebo et contre second groupe sans traitement	17 mois en moyenne (+/- 6.1)	MVIC, grip	Légère amélioration de la flexion des doigts (handgrip) à 12 mois, mais pas à 6 mois.
Amato et col., 2014	aveugle, contrôlée, randomisée avec biais, contre placebo	USA	14 (11/3)	Bimagrumab 1 injection contre placebo	1 injection, observation 16 semaines		Augmentation du volume musculaire des patients testés (+6.5 à 7.6%), et amélioration du test de marche de 6 minutes à 16 semaines

							(+14.6%, $p = 0.008$ )
--	--	--	--	--	--	--	------------------------

IgIV : immunoglobulines polyvalentes par voie intra-veineuse ; Pred : prednisone ; MTX : méthotrexate ; Ig : immunoglobulines. MRC, Modified (expanded) Medical Research Council scale; MVIC, maximum voluntary isometric contraction; NSS, neuromuscular symptom score; QMT, quantitative muscle strength; MMT, manual muscle testing; LBM, lean body mass; BDI, Beck Depression Scale; SF-36, short form (36) health survey.

#### 4.4.1 Corticoïdes

Contrairement aux dermatomyosites et polymyosites, les corticoïdes n'ont pas prouvé leur efficacité dans le traitement de la MI sporadique, ni sur le plan clinique, ni anatomopathologique, ni même sur la décroissance du taux de CPK lorsqu'il est augmenté initialement (256). Au contraire, la quantité de vacuoles bordées et de dépôts amyloïdes augmente après un traitement par corticoïdes, ce qui pourrait être en faveur d'un effet délétère de ce traitement.

En 2011, Benveniste et col. ont montré que les patients traités par corticoïdes (prednisone) associés ou non à des traitements immunomodulateurs (azathioprine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses) ont une évolution plus sévère que les patients non traités : scores fonctionnels statistiquement plus bas (Walton  $P = 0.007$ , Rivermead Mobility Index  $P = 0.004$ , sporadic inclusion body myositis weakness composite index  $P = 0.04$ ) (18).

La corticothérapie a pu être efficace sur des cas rapportés de MI sporadique associée à un syndrome de Goujerot Sjögren ou en cas d'évolution rapide de la symptomatologie (76,257). Aucun essai clinique n'a permis de le vérifier.

#### 4.4.2 Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)

Une première étude ouverte publiée en 1993 était encourageante, avec une amélioration de la force motrice des muscles les moins atteints chez les patients traités pendant 2 mois par IgIV (258). La publication consensus de 2012 sur le traitement des maladies neuromusculaires par

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

IgIV conclut à un manque de preuve pour conseiller ou réfuter l'utilisation IgIV pour le traitement de la MI sporadique (259).

Les effets positifs de la première étude de 1993 n'ont pas pu être reproduits avec des essais contrôlés contre placebo. Dans l'étude contrôlée contre placebo de Dalakas et col. en 1997, réalisée sur 3 mois, avec injection mensuelle de 2gr/kg d'Ig IV, 19 patients ont été traités. Le bénéfice moteur ressenti par les patients a été modéré mais non significatif, hormis pour le temps de déglutition qui était statistiquement diminué dans le groupe traité (260), ce qui a conduit à une discussion sur des effets régionaux des IgIV (261).

Une autre étude contrôlée, randomisée, contre placebo, en cross over, a étudié 22 patients recevant mensuellement des IgIV à 2gr/kg pendant 6 mois alternativement, pour une durée d'étude totale de 12 mois. Une stabilisation de la force musculaire a été notée pour 90% des patients, et pour 11% des patients une amélioration très légère (262). Mais l'effet restait modéré et seulement significatif sur l'amélioration d'un score de symptômes neuromusculaires.

Dans un troisième essai, 19 patients traités par IgIV et prednisone étaient comparés à 17 patients traités par placebo et prednisone pendant 3 mois (250) avec mesure de la force musculaire et du score MRC et contrôle des biopsies musculaires. Aucun effet bénéfique clinique n'a pu être démontré chez les patients traités par IgIV, mais l'inflammation endomysiale et le nombre de fibres nécrotiques étaient statistiquement diminués sur les examens de biopsies musculaires de contrôle.

A contrario, les résultats Dobloug et col. publié en 2012 (263) suggèrent une amélioration de courte durée du traitement sur la force musculaire, mais qui ne perdure pas dans le temps après arrêt du traitement. Ils ont en effet suivi pendant 23 mois 16 patients traités avec une moyenne de 10 perfusions chacun.

Compte tenu d'une amélioration a été rapportée chez plusieurs patients, les auteurs suggèrent que le traitement par IgIV devrait être essayé pour 6 mois au début de la maladie (252,263).

Une équipe allemande a tenté de comprendre les mécanismes de résistance aux IgIV et aux corticoïdes en comparant les biopsies musculaires avant et après traitement de 10 patients (264). Après traitement, des médiateurs de l'inflammation et molécules de dégénérescence sont diminuées, mais d'autres protéines toxiques ou médiatrices du stress cellulaire comme le

NO persistent. Il est toutefois à noter que l'ensemble des études publiées ont évalué l'effet des IgIV sur une période relativement courte comparativement à l'évolution naturellement lente de la maladie, ceci pouvant rendre compte de l'absence d'efficacité statistique de ce traitement (252). Chez certains patients, les IgIV auraient un effet rémanent sur une longue période (265).

*En cas de dysphagie sévère, les IgIV ont montré leur efficacité* (261,263).

Pour les patients avec dysphagie sévère, les IgIV semblent les améliorer, suggérant que les muscles pharyngés sont plus sensibles aux IgIV que les muscles des membres. (250,261–263,266). Cependant l'efficacité des IgIV pourrait diminuer dans le temps.

Bibliographie utilisée : (244,248,267), revue Cochrane sur la dysphagie dans les maladies neuromusculaires (166).

#### **4.4.3 Ig sous cutanées (IgSC)**

En 2013, Pars et Col rapportent le cas d'une patiente améliorée par IgIV puis stabilisée par 4 ans de traitement mensuel d'IgSC, après échec de traitements immunosuppresseurs (prednisone, methotrexate, azathioprine) (268).

Cherin et col publient en 2016 la faisabilité du traitement par IgSC sur une cohorte multicentrique de 19 patients suivis pour des myopathies inflammatoires, dont 7 MI sporadiques, traités pendant 18.8 mois en moyenne sur une période s'étendant de 2011 à 2014. Ils mettent en évidence la faisabilité et la sécurité d'emploi de cette forme d'administration des IgIV sur cette longue période à la dose médiane de 1.9 gr/kg/mois (Gammanorm) (269). Les patients ont globalement amélioré leur force motrice avec +3.85 points à la mesure de la force musculaire globale (côtée sur 88 points).

Cherin et col. publient 2015 les résultats de leur essai réalisé sur six cas de MI sporadiques traités par Ig sous cutanées (266) (Gammanorm 16.5%, Octapharma AB, Stockholm, Sweden) à la dose de 2gr/kg/mois administré en 2 injections par semaine sur une période de 4.5 à 27 mois. Tous les patients avaient au préalable reçu des traitements immunosuppresseurs ou IgIV. Les 6 patients ont été stabilisés ou légèrement améliorés sur le plan moteur. Tous ceux ayant une dysphagie se sont améliorés jusqu'à une disparition des troubles de déglutition pour

la majorité des patients. Pour 2 patients, cette amélioration a persisté 12 mois après la fin du traitement.

Etude	Année	n	Type d'étude	Dose IgSC	Durée de traitement	Traitement IS antérieur	Effet (n)
Pars et col.	2013	1	Case report	Gammanorm 16.5% 0.77g/kg/mois	4 ans	oui	Amélioration de la dysphagie et du déficit moteur
Cherin et col.	2015	6	6 cas report Retrospectif Non randomisée Non aveugle	Gammanorm 16.5% 2gr/kg/mois	4.5 à 27 mois	oui	Amélioration motrice (3) stabilisation (2) Amélioration de la dysphagie (2)
Cherin et col.	2016	7 (dont certains du papier ci-dessus)	Retrospectif Non randomisée Non aveugle			Oui	Sécurité d'emploi. Amélioration de la force musculaire de 3.85/88 points en moyenne pour les patients MI sporadique

n : nombre de patients

IS : immunosuppresseur

#### 4.4.4 Interféron bêta-1a

Deux essais thérapeutiques contre placebo, de petite envergure ont été réalisés. En 2001, le Muscle Study Group a réalisé un essai thérapeutique de l'interféron bêta-1a (Avonex) sur une population de 30 patients MI (270), sur 24 mois, multicentrique, randomisée, contre placebo. La dose utilisée était de 30 µg/semaine par voie intramusculaire (IM). Les résultats concluaient

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

sur la sécurité et la bonne tolérance de cette dose d'interféron hormis pour 2 patients ayant développé des effets secondaires sévères. Il était par ailleurs conclu à l'absence d'efficacité clinique jugée sur la quantification de la force musculaire à 6 mois.

En 2004, le Muscle Study Group a complété cet essai thérapeutique de l'interféron bêta-1a sur une cohorte de 30 patients MI, avec une dose plus élevée d'interféron, à 60 µg/semaine IM. (251). La tolérance était là encore bonne. Mais cette seconde étude confirme l'absence d'efficacité jugée sur la force musculaire à 6 mois.

#### **4.4.5 Azathioprine**

L'étude de Benveniste et col. est en faveur d'un effet délétère de l'utilisation de ce traitement dans la MI sporadique (18).

#### **4.4.6 Methotrexate**

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo avec traitement de 44 patients sur 48 semaines n'a pas permis de mettre en évidence un ralentissement de la progression de la maladie évaluée sur la force musculaire (271), bien que le taux de CPK soit diminué dans le groupe de patients traités. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude randomisée (272) et l'étude de Benveniste et col. est en faveur d'un effet délétère de l'utilisation de ce traitement dans la MI sporadique (18).

#### **4.4.7 Mycophénolate Mofetil (Cellcelt)**

La plupart des patients ne répondent pas au traitement (273), tandis qu'une seule étude fait état d'une amélioration de la force musculaire chez un patient traité (274). Absence d'étude contre placebo, mais l'étude de Benveniste et col. est en faveur d'un effet délétère de l'utilisation de ce traitement dans la MI sporadique (18).

#### **4.4.8 Cyclosporine A, tacrolimus**

Un effet bénéfique a été rapporté dans une série de cas (275). Cependant le faible nombre de patients traités ne permet pas conclure sur une efficacité prouvée de cette thérapeutique. Absence d'étude contre placebo réalisée, mais l'étude de Benveniste et col. est en faveur d'un effet délétère de l'utilisation de ce traitement dans la MI sporadique (18).

#### **4.4.9 Oxandrolone**

Il s'agit d'un analogue synthétique de la testostérone. Un essai en double aveugle contre placebo a été réalisé, en cross over, sur 19 patient. Chaque patient était traité par 20 mg d'oxandrolone par jour pendant 12 semaines ou par placebo, puis le traitement était inversé pour la même période après une courte durée de wash-out. C'est le seul essai thérapeutique dans la MI ayant à ce jour permis de mettre en évidence une efficacité statistiquement significative de ce traitement sur l'amélioration de la force musculaire globale prédominant aux membres supérieurs. Cependant cette amélioration reste mineure (276), une étude de plus grande envergure est nécessaire avant de conclure à une efficacité formelle.

#### **4.4.10 Globuline anti-thymocytes (anti lymphocytes T) intraveineuse**

Une petite étude de 11 patients, randomisée, non contrôlée, a étudié l'effet de l'injection de cet anticorps monoclonal pendant 12 mois sur un groupe de patient MI traité par méthotrexate comparé à un groupe contrôle traité par méthotrexate seul. Il a été noté une amélioration partielle (6/11 patients) et mineure (1.6%) de la force musculaire dans le groupe traité par bithérapie. (272)

#### **4.4.11 Etanercept**

Il s'agit d'un anti TNF $\alpha$ . 9 patients ont été traités par 25 mg d'éтанercept 2 fois par semaine pendant 17 mois en moyenne, puis comparés à un groupe contrôle. La force musculaire quantifiée au hand grip était légèrement mais statistiquement augmentée dans le groupe traité

à 12 mois, mais pas à 6 mois, ni sur l'évaluation d'autres groupes musculaires (277). Les résultats de l'étude en double aveugle contre placebo de la Washington University Study School of Medicine sont toujours en cours

#### **4.4.12 Irradiation corps entier**

Une irradiation totale de 150 Rad sur 5 semaines n'a pas permis de prouver son efficacité dans la MI sporadique (278).

#### **4.4.13 Plasmaphérèses**

Absence d'efficacité après traitement d'un patient avec 22 séances de leucocytaphérèse en 1987 (279). Une patiente ayant une MI sporadique associée à une gammopathie monoclonale IgG a été traitée par 3 échanges plasmatiques mensuels pendant 3 mois plus une fois par mois au long cours, ce qui aurait permis de stopper la progression de la maladie en maintenant la force musculaire stable (84). L'absence d'étude de plus grande envergure, contrôlée, randomisée et contre placebo ne permet pas de conclure à l'efficacité de cette thérapeutique.

#### **4.4.14 Alemtuzumab (Campath-1H)**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal ciblant la glycoprotéine CD52 située à la surface des lymphocytes T matures. Une étude réalisée par Dalakas et col. a évalué l'effet de l'alemtuzumab sur 13 patients diagnostiqués myosite à inclusion sporadique évoluant depuis plus d'un an avec un déclin significatif de la force musculaire (280). L'administration de 0.3 mg/kg/jour d'alemtuzumab a été effectuée pendant 4 jours. A 6 mois du traitement, les auteurs rapportent une amélioration de la force musculaire (MRC) et diminution du déclin musculaire. Mais l'étude était réalisée sur un faible nombre de patients et l'évaluation a été effectuée à courte distance (6 mois). Une nouvelle étude randomisée contre placebo en aveugle est nécessaire avant de conclure à l'efficacité de cette thérapeutique (281).

La publication récente de Schmidt et col. en 2016 montre que l'alentuzumab permet une diminution de l'expression musculaire de molécules proinflammatoires, sans effets sur les marqueurs dégénératifs. Cliniquement, la maladie était stable pendant 6 mois, bien que quelques patients ayant ressenti de façon subjective une amélioration transitoire (282).

#### 4.4.15 Bimagrumab/ BYM338

Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur de type II de l'activine, impliqué dans la voie métabolique de la myostatine impliquée dans la croissance musculaire.

Une étude réalisée sur 14 patients MI, contrôlée, randomisée, contre placebo, en aveugle, a évalué l'efficacité d'une perfusion de bimagrumab à la dose unique de 30mg/kg (283). Le groupe traité présente une amélioration significative des performances au test de marche des 6 minutes à 16 semaines (+14.6%) et une augmentation du volume musculaire à 8 semaines (+6.5 à 7.6%) comparativement au groupe témoin. Les résultats semblaient encourageants avec une poursuite de l'amélioration clinique tout au long des 24 mois d'observation.

L'étude débutée en 2015 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) sur un 240 sujets afin de vérifier ces résultats sur une plus grande cohorte et une durée d'évaluation plus longue (52 semaines) aurait été un échec (résultats non encore publiés).

#### 4.4.16 Simvastatine

En raison de ses effets modulateurs de l'immunité, la simvastatine a été testée dans le traitement de la MI sporadique. Dans un essai ouvert, 14 patients ont reçu 40 mg de simvastatine par jour sur une période de 12 mois (284). Sur les 10 patients ayant suivi le protocole, aucun n'a montré d'amélioration significative sur la mesure de l'IBM-FRS.

#### 4.4.17 Vitamine C

Un groupe Japonais a observé une amélioration de la force musculaire globale après perfusion IV de 40mg/Kg de vitamine C 5 fois par semaine pendant 4 semaines pour 3 patients sur 5, ainsi qu'une diminution des lésions IRM visibles en séquence T2 pour 1 patient. Les auteurs

suggèrent la réalisation d'un essai randomisé contre placebo sur une plus grande cohorte afin de statuer sur l'efficacité de cette opothérapie (285).

#### 4.4.18 Arimoclomol

Il s'agit d'une molécule pharmacologique qui induit la synthèse de protéines chaperons (HSP, heat shock protein) en prolongeant l'activité de HSF-1 (Heat Shock Factor-1) (286,287). Cette molécule n'agit donc que sur une protéine déjà « stressée », pour laquelle HSF-1 est déjà produit. Les résultats préliminaires étaient encourageants :

- Amélioration in vitro des myoblastes utilisés comme model de MI : moins d'accumulations protéiques, moins de stress cellulaire, survie cellulaire améliorée.
- Amélioration des souris transgéniques avec mutation *VCP* : prévention du déclin de la force musculaire des souris traitées comparativement aux souris mutées non traitées.

Chez les patients avec MI sporadique, un essai randomisé, en double aveugle, contre placebo a été réalisé : 16 patients ont été traités, 8 patients dans le groupe placebo. Le traitement a été administré pendant 4 mois, puis observation les 8 mois suivants. Les résultats font état d'un traitement bien toléré, cependant il n'a pas été démontré d'efficacité statistiquement significative de la molécule malgré une tendance au frein du déclin de la force musculaire dans le groupe traité sur les échelles IBM-FRS et MMT (p : 0.055) (287). De nouvelles études avec cette molécule sont en cours.

#### 4.4.19 Anakinra

IL-1b est surexprimé dans les fibres musculaires de patients MI, colocalise avec l'APP et favorise le dépôt de protéine amyloïde. Dans l'hypothèse d'une pathogénicité de cette interleukine, l'antagoniste du récepteur IL1 (Anakinra) a été testé en 2013 dans une petite étude de 4 patients MI, traités pendant 7.7 mois en moyenne. Aucune amélioration ni stabilisation de la force musculaire n'a été notée (MRC et grip test) (288).

Dans une autre étude publiée en 2014 portant sur 15 patients avec myosite réfractaire, dont 5 patients avec MI, cette molécule a de nouveau été testée. Les patients recevaient une injection quotidienne d'anakinra pendant 12 mois. Les résultats sont mitigés : 7 patients dont 1 avec MI

ont été améliorés (évaluation : échelles « International Myositis Assessment » and « Clinical Studies group global assessment ») ; 3 patient MI n'ont pas été améliorés et le dernier est sorti d'étude en raison de l'aggravation de ses symptômes (289). De plus amples études sont nécessaires avant de conclure sur l'efficacité de cette molécule, ou pour identifier un sous groupe de patients répondeurs.

#### **4.4.20 Vaccin anti-amyloïde, immunisation bêta-amyloïde**

Kitazawa et col. ont rapporté en 2009 l'effet de la vaccination avec la protéine amyloïde bêta sur des modèles de souris MI surexprimant la protéine APP (290). La vaccination induit la diminution des dépôts amyloïdes intramusculaires et diminue la dégradation motrice comparativement aux souris non traitées. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse amyloïdogène dans l'étiopathogénie de la maladie selon les auteurs.

#### **4.4.1 Rituximab**

Un seul cas rapporté est à ce jour publié de patient traité par rituximab, présentant une MI avec une polyarthrite rhumatoïde comorbide. Cette molécule a amélioré la symptomatologie articulaire du patient mais n'a pas apporté de bénéfice notable sur sa fonction musculaire (81).

#### **4.4.2 Lithium**

Des études précliniques (in vitro et sur médèle murin) avaient mis en évidence une diminution de l'aggrégation d'APP et une amélioration des fonctions du protéasome avec administration de lithium (291,292). Cependant, une étude réalisée sur 12 mois, ayant inclus 15 patients n'a pas montré de bénéfice musculaire de ce traitement (16).

#### **4.4.3**

#### 4.4.3 Etudes thérapeutiques précliniques, études en cours :

##### *Modèles de la maladie :*

- In vitro : cultures de myoblastes avec surexpression de  $\beta$ -APP ou exposition des myoblastes à l'IL1  $\beta$  et au TNF $\alpha$
- Une souris transgénique pour laquelle les gènes pro-amyloïdes (*APP* et *PSEN1*) ont été surexprimés (290,292,293),
- Une souris transgénique avec mutation dans *VCP* ; p97 (287).

##### *Etudes en cours d'analyse: ClinicalTrials.gov*

- Natalizumab
- Lithium
- Follistatine, Il s'agit d'un inhibiteur de la myostatine ayant pour effet une augmentation de la masse musculaire. (294).
- Rapamycine

*Etude avec recrutement prochain de patients* : Etude de phase 2 pour Arimoclomol (<https://www.clinicaltrials.gov>).

## 4.5 Traitements interventionnels en cas de dysphagie

#### 4.5.1 Myotomie cricopharyngée

Proposée en 1995(295), la myotomie du muscle cricopharyngé vise à pallier à l'absence de relâchement des muscles pharyngés au cours de la déglutition des patients avec MI sporadique.

Depuis de nombreuses publications rapportent les bénéfices de cette intervention, pour laquelle la proportion de patients améliorés varie selon les études de 63 à 100% des patients traités : (36,49,53,296–299). L'amélioration des patients peut porter sur un ou plusieurs de ces aspects : la déglutition, le gain de poids, la voix, la salivation. (36)

La symptomatologie dysphagique peut réapparaître quelques années après le geste initial pour certains patients (3/10 dans l'étude de la Mayo clinique, avec un délai de 2 à 4 ans (36)) nécessitant la répétition de la procédure une à plusieurs fois.

Complication potentielle de la procédure : perforation œsophagienne ou laryngée. (36)

#### 4.5.2 Dilatation du sphincter supérieur de l'œsophage

Dans l'étude de 26 patients MI sporadiques avec dysphagie réalisée par la Mayo Clinique, 6 patients ont été traités par cette technique. Parmi eux, seulement 2 se sont dits améliorés, 1 de façon « excellente », le second « partiellement » seulement. Le geste a dû être répété 3 ans plus tard devant la récurrence de la symptomatologie. 2/3 des patients traités n'en ont donc tiré aucun bénéfice malgré la répétition de la procédure (à 3 reprises pour 3 patients) (36) .

Une seconde étude réalisée sur des myopathies inflammatoires a rapporté un taux de réponse à 1 mois de 50%, et à 6 mois de 25% de cette technique (300). Un autre cas rapporté n'a pas mis en évidence de bénéfice (297). Murata et col. rapportent en 2013 une amélioration temporaire chez 3 patients, avec traitement combiné par IgIV (301).

Ce traitement n'est donc pas validé à l'heure actuelle.

#### 4.5.3 Injections de toxine botulique A

- - Dans le muscle cricopharyngé

Sous anesthésie générale, à l'aide d'un hypolaryngoscope. Di Pede et col. rapportent en 2016 le traitement de 4 patients ayant une MI sporadique avec dysphagie par injection de toxine botulique dans le muscle cricopharyngé (302).

- Dans le sphincter supérieur de l'œsophage

Utilisation d'un œsophago-gastro-duodéroscope. Amélioration de la dysphagie oropharyngée dans l'étude de référence publiée portant sur 2 patients (303). Cependant, les résultats de l'équipe de la Mayo clinique sont moins concluants puisque aucun des 2 patients traités n'a ressenti de bénéfice de cette technique (36).

#### 4.5.4 Gastrostomie per cutanée

Il s'agit du traitement palliatif proposé en cas de difficultés de déglutition majeures occasionnant des fausses routes fréquentes avec pneumopathies d'inhalation, ou perte de poids massive.

Dans l'étude de la Mayo clinique, une gastrostomie per-endoscopique a été réalisée pour 24 % avec un délai de pause de 9 à 138 mois (délai moyen de 69 mois) après le diagnostic de MI. Tous les patients sont décédés pendant l'étude, à 1, 5, 29 et 41 mois après la pause de la gastrostomie (36). Les auteurs concluent à l'absence d'effet de cette procédure en raison du décès de l'ensemble des patients en ayant bénéficié durant l'étude. La question de la pause plus précoce de la gastrostomie est écartée car d'autres études montrent que cette technique ne permet pas de s'affranchir de l'ensemble des fausses routes (304).

## 4.6 Prise en charge paramédicale

### 4.6.1 Kinésithérapie, réadaptation physique

La kinésithérapie doit être prescrite dès le diagnostic posé de MI, le plus précocément possible. La prise en charge sera adaptée aux résultats de l'évaluation clinique et pourra être réalisée à domicile, en cabinet libéral ou en centre spécialisé. La fréquence des séances dépendra du degré d'atteinte motrice du patient, au minimum hebdomadaire.

Il est démontré que la pratique d'un exercice physique régulier via une réadaptation à l'effort avec adaptée améliore le pronostic des patients MI (252,305). La gravité de la maladie évaluée sur l'IBM-FRS est en effet inversement corrélée à la pratique d'une activité physique, en

particulier la natation (15). Une étude a montré le bénéfice sur le gain de la force musculaire d'une activité bi-quotidienne à domicile.

Le programme de rééducation kinésithérapeutique proposé aux atteintes musculaires en général vise à améliorer la force musculaire, l'endurance, et l'activité cardiovasculaire (306). Le travail musculaire proposé est isométrique, isotonique et isocinétique (concentrique ou excentrique).

Une première étude a été réalisée chez 5 patients MI ayant suivi un programme de rééducation 3 fois par semaine pendant 12 semaines ciblant le quadriceps, les fléchisseurs du poignet et biceps (307). Une amélioration de la force motrice des muscles les moins atteints a été notée. L'augmentation du taux de CPK après ces exercices de rééducation était transitoire, et revenait rapidement à son taux initial (307). Il n'y avait pas de majoration de l'infiltration inflammatoire sur les biopsies musculaires réalisées post rééducation/exercice (307).

Une seconde publication a confirmé la sécurité de ces exercices de rééducation réalisés 5 fois par semaine, sans toutefois noter d'amélioration de la force motrice, mais une globale stabilité (308).

L'étude ouverte de Johnson et col. réalisée sur 7 patients a conclu que la réalisation d'un programme d'exercices de 12 semaines en anaérobie (vélo d'appartement 3/semaine) est sécuritaire et bien toléré par les patients MI. Par ailleurs, si ce programme est combiné alternativement à des exercices musculaires contre résistance, la force musculaire de plusieurs groupes de muscles (adduction de l'épaule, flexion de hanche et flexion du genou), les capacités fonctionnelles et les capacités anaérobies sont améliorées (309), sans amélioration des capacités de marche ni pour monter les escaliers toutefois. Il est à noter que la flexion des doigts et extension des genoux ne sont pas améliorés par ce programme rééducatif.

Gualano et col. ont publié une méthode originale de réentraînement physique d'intensité modérée combinée à une occlusion vasculaire partielle (50%) au cours de l'exercice (310). Les effets seraient significatifs sur l'amélioration de la force musculaire, du volume musculaire et de la qualité de vie du patient décrit par cette équipe. L'application de ce programme à une plus grande population de patients est nécessaire avant de conclure à une efficacité formelle.

Une rééducation des muscles respiratoires avec travail isocinétique a aussi été proposée (311).

#### 4.6.2 Orthophonie

L'évaluation et la prise en charge orthophonique précoce est recommandée par le groupe de la Mayo Clinique (248). Les techniques de postures, l'apprentissage des manœuvres facilitatrices et compensatrices de la déglutition dont la manœuvre de Mendelson, la modification des textures alimentaires et la musculation linguale sont particulièrement recommandés

La fréquence des séances de rééducation sera au minimum hebdomadaire.

##### *A] Le positionnement adéquat*

Au moment du repas, une position assise ou semi-assise, idéalement verticale et symétrique permet de réduire le risque de fausses routes.

L'environnement dans lequel le repas est pris devra être adapté en veillant à une ambiance calme sans éléments distrayants externes et en proposant des aides techniques si besoin (rebord d'assiette, antidérapant sous l'assiette, couverts ou verres adaptés) selon les résultats de l'évaluation ergothérapeutique.

L'utilisation de stimuli sensitifs avec le bolus, comme le froid, le chaud ou le gazeux par exemple, peuvent aider la déglutition mais avec un effet souvent limité dans le temps, pour deux ou trois déglutitions successives.

La flexion reste une posture sécuritaire et facilitatrice, qui offre une meilleure protection laryngée et favorise le passage du bol alimentaire dans l'œsophage. Le patient doit se tenir le plus droit possible, mais incline légèrement la tête vers l'avant, rentre le menton sur la poitrine. Si nécessaire, pour assister la flexion, il est possible de placer un oreiller derrière les épaules. La tête ne doit surtout pas être en extension. En effet, dans cette position, la lumière œsophagienne serait rétrécie et les voies aériennes béantes, d'où un risque majeur de fausse route.

### *B) Modification de la texture alimentaire*

L'adaptation du volume et de la consistance du bolus alimentaire sont importants afin d'adapter la taille et la viscosité du bolus.

Le choix et le passage d'une texture à l'autre (lisse, semi-liquide, mou/haché ou normale) se fera sur la base d'observations au cours d'essais alimentaires, avec les critères d'évaluation suivants : présence de toux, de gêne respiratoire ou d'encombrement bronchique pendant et après la prise alimentaire.

### *C) Optimisation des méthodes de déglutition, manœuvres compensatrices*

Ces manœuvres ne sont réalisables qu'en cas de préservation des capacités cognitives et intellectuelles du patient. Ces manœuvres visent à la vidange pharyngée et la protection laryngée.

- La déglutition supra-glottique

La consigne est la suivante : « Inspirer, Bloquer votre respiration, Avaler, Tousser immédiatement » Cette manœuvre assure une protection volontaire des voies aériennes et utilise l'apnée. Cela permet une fermeture précoce et volontaire des cordes vocales avant et pendant la déglutition. Puis, la toux systématique permet d'éliminer une éventuelle pénétration laryngée.

- La déglutition d'effort

Elle consiste à « inspirer puis avaler fort », en contractant tous les muscles de la bouche et de la gorge. Ceci augmente la force de propulsion du bol alimentaire et la contraction pharyngée.

- La manœuvre de Mendelsohn (312–314)

La but de cette manœuvre est de prolonger l'ouverture du sphincter œsophagien supérieur pendant la déglutition en favorisant l'élévation du larynx. Le patient doit avaler en se concentrant sur le mouvement d'ascension de son larynx, le maintenir en position haute quelques secondes après la déglutition, puis le laisser redescendre. Cette manœuvre joue sur la mobilité verticale du larynx. Elle favorise l'élévation laryngée et la durée d'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage. L'ascension et le maintien laryngé en position haute peuvent être aidés manuellement.

- Rétraction de base de langue en post déglutition

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

L'étude de Oh et col. a évalué l'efficacité de ces techniques sur un nombre restreint de patients : 3 avec la technique de Mendelson, 4 avec déglutition d'effort, 2 avec exercices supra-glottiques, 4 avec rétractation de base de langue. La technique de Mendelson semble être la seule à pouvoir maintenir une alimentation orale prolongée (1 à 5 ans) sans perte de poids ni fausse route comparativement aux autres techniques de rééducation orthophonique (36).

#### *D] Musculation linguale*

Les techniques de musculation linguale ont montré leur efficacité dans l'amélioration des troubles de déglutition d'une patiente avec MI et syndrome de Gougerot Sjögren (315), lorsque réalisées de façon intensive pendant 8 semaines, renouvelé 3 ans et 4 ans plus tard.

#### **4.6.3 Nutrition, diététicienne**

Une évaluation diététique sera proposée systématiquement, à fortiori en cas de trouble de déglutition avérés. L'évaluation initiale proposée au début de la prise en charge même sans trouble de déglutition servira de point de référence en cas d'apparition de troubles de déglutition et de perte de poids ultérieurement. Le contrôle du poids avec calcul de l'IMC sera effectué à chaque consultation.

En cas de troubles nutritionnels avérés :

- Enquête alimentaire précoce et conseils délivrés par un diététicien concernant la composition nutritionnelle, la consistance et les textures des aliments. Vérification que l'apports protéino-énergétique soit adapté et suffisant ;
- Compléments nutritionnels hypercaloriques oraux (boissons, crèmes desserts, céréales, plats mixés, etc.) dès l'apparition d'une perte de poids significative ;
- Adaptation des textures, eau gélifiée et épaississants dès l'apparition de troubles de la déglutition ;
- Aide humaine à la prise des repas ;

- Un état bucco-dentaire satisfaisant doit être maintenu grâce à des soins dentaires adaptés si besoin. Bains de bouche avec antiseptiques et antifongiques si besoin.

#### 4.6.4 Ergothérapie, Adaptation du domicile, Appareillage

Elle est indispensable dès qu'une gêne fonctionnelle apparaît :

- Pour évaluer les situations de handicap et le contexte environnemental ;
- Lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (déplacement, toilette, habillage, alimentation, mais aussi écriture, utilisation d'un clavier d'ordinateur, etc.) ;
- Pour la réalisation d'appareillages adaptés et/ou sur mesure (orthèses moulées) ;
- Pour le choix des aides techniques et notamment des fauteuils roulants, manuels et/ou électriques, leur dimensionnement, leur destination d'utilisation et tout l'ensemble des équipements adaptatifs fonctionnels et de confort. Une attention particulière doit être portée au fait que les dossiers de financement des aides techniques coûteuses sont longs à mettre en œuvre et qu'une fois les financements obtenus, le remplacement du matériel ne peut être effectué qu'après plusieurs années.
- Pour les essais de matériel (en centre agréé, avec un médecin MPR), d'aides techniques et leurs mises en place ;
- Pour former les équipes de proximité (conjoint, soignant, aidant...) à l'utilisation du matériel ;

Les attelles de releveurs de cheville sont utiles en cas de steppage pour prévenir les chutes. En cas de déficit moteur proximal des membres inférieurs, une aide à la marche doit être proposée, de façon graduelle selon l'importance du déficit moteur : aide unilatérale ou bilatérale (cannes anglaises, béquilles), déambulateur, fauteuil roulant mécanique, ou encore fauteuil roulant électrique en cas de déficit des membres supérieurs concomitant.

Bernhardt et col. ont étudié en 2011 l'effet bénéfique à long terme sur les chutes et l'évolution de la maladie de l'utilisation d'orthèses de membres inférieurs « stance control orthoses » unilatérales dans la MI, bien que les patients se déplacent moins rapidement avec l'appareillage (316).

L'équipement du domicile pourra par ailleurs être optimisé (barre de douche, rampe d'escalier, monte-escalier, réhausseur de toilettes).

#### **4.6.5 Psychologique, psychiatrique**

73% des patients décrivent une anxiété face à la maladie (162). Pour le groupe de la Mayo clinique, un dépistage précoce des troubles anxio-dépressifs et un soutien psychologique doivent être proposés au patient pour déterminer si une aide psychologique est nécessaire (248).

### **4.7 Prestation sociales, aides financières, humaines et techniques**

L'aide d'une assistante sociale pourra être apportée pour conseiller au mieux patients et familles dans ces démarches.

#### **4.7.1 Prise en charge par l'Assurance maladie**

La MI peut faire l'objet d'une demande de reconnaissance en affection longue durée « hors liste » avec élaboration d'une demande de protocole de soins par le médecin traitant. Grâce à cela, les soins et traitements en rapport avec l'affection sont pris en charge à 100% après validation du Médecin Conseil par l'assurance maladie.

#### **4.7.2 Compensation du handicap, Maison départementale des personnes handicapées (MDPH)**

Un dossier spécifique de demande devra être complété par le patient puis le médecin traitant et les médecins spécialistes en charge du patient, et à retourner par le patient à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) reliée au Conseil Départemental. Certificat médical, avis et préconisations d'assistance sociale et d'ergothérapeute sont demandés.

Il peut être sollicité :

- Carte station debout pénible (réservée aux personnes dont le taux d'invalidité est supérieur à 50%),

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpétrière

Septembre 2021

- Carte d'invalidité (réservée aux personnes dont le taux d'invalidité est au moins de 80% et donne droit à des avantages fiscaux et de tarification de transport),
- Carte européenne de stationnement (accès aux places réservées).
- La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), aménagement du poste de travail
- Adaptation du véhicule et aides aux transports, doit être sollicitée auprès des MDPH (financement AGEFIPH)

D'autres prestations sociales, soumises à plafond de ressources, peuvent être attribuées dans le cadre de l'Allocation Adulte Handicapé (AAH) et/ou de la Prestation de Compensation du Handicap (PCH) selon le statut professionnel aux premières manifestations du handicap. Elles sont attribuées au cas par cas en fonction des revenus et biens possédés. C'est une commission unique, la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH), qui décide de l'orientation des personnes handicapées et de l'attribution de l'ensemble des aides et prestations.

#### *Prestations et allocations versées par la MDPH*

- L'allocation adulte handicapé (AAH) a pour objet de garantir un revenu minimum aux personnes handicapées pour qu'elles puissent faire face aux dépenses de la vie courante. Elle permet ainsi d'assurer l'autonomie financière de personnes n'ayant exercé auparavant aucune activité professionnelle ou ne pouvant prétendre aux prestations d'invalidité de la sécurité sociale. Son versement est subsidiaire : le droit à l'allocation n'est ouvert que lorsque la personne handicapée dispose de ressources modestes et ne peut prétendre à un avantage de vieillesse, d'invalidité ou d'une rente d'accident du travail d'un montant au moins égal à celui de l'AAH. La commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) ouvre les droits et la CAF vérifie les conditions administratives avant son versement.
- La prestation de compensation du handicap (PCH) versée par le Conseil général est destinée à compenser les besoins liés à la perte d'autonomie des patients. Son attribution est personnalisée et fait l'objet d'une évaluation pluridisciplinaire pour

adapter au mieux la réponse aux besoins de la personne handicapée à partir de son projet de vie. Elle peut être affectée à des charges liées à des besoins en aides :

- Humaines : pour les actes essentiels de l'existence (habillage, toilette, alimentation, élimination, déplacements extérieurs), la surveillance régulière les frais supplémentaires liés à l'exercice d'une activité professionnelle.
- Techniques : fauteuil roulant, couverts adaptés, réhausseur WC...
- Liées à l'aménagement du logement ou du véhicule : agrandir les encadrements de portes en cas de fauteuil roulant, remplacer la baignoire par une douche, mise en place d'un contrôle d'environnement, déménagement pour un logement adapté...

- Le Complément de ressources de l'AAH est versé en complément de l'Allocation aux Adultes Handicapés. Ajouté à l'AAH, il constitue la garantie de ressources. Les personnes titulaires de l'allocation supplémentaire du Fonds Spécial Invalidité (FSI) peuvent aussi en bénéficier sous certaines conditions. Il est destiné à compenser l'absence durable de revenu d'activité des personnes handicapées dans l'incapacité de travailler. Il est attribué sous certaines conditions et sur décision de la CDAPH.
- L'allocation compensatrice pour tierce personne (ACTP), devenue Prestation De Compensation depuis le 1er janvier 2006. Cette allocation est versée aux adultes de moins de 60 ans par le Conseil Général. Elle permet aux personnes en situation de handicap d'assumer les frais liés à l'intervention d'une tierce personne pour les aider dans les actes essentiels de la vie quotidienne.
- Majoration pour la vie autonome. Elle est versée en complément de l'Allocation aux adultes handicapés. Ce complément est destiné aux personnes handicapées qui peuvent travailler mais ne travaillent pas. Il est attribué sous certaines conditions et sur décision de la CDAPH.

La liste et coordonnées des MDPH est disponible sur [www.mdph.fr](http://www.mdph.fr)

#### 4.7.3 Allocation personnalisée d'autonomie, APA

Cette prestation ne concerne que les patients de plus de 60 ans, résidant en France de manière stable et régulière, ayant une dépendance rattachée à un des groupes 1 à 4 de la grille Aggir. La demande d'allocation pourra être réalisée par le patient auprès de la mairie (CCAS), du département ou d'un point d'information local dédié aux personnes âgées.

#### 4.8 Recours aux associations de patients

##### **AFM – Téléthon**

1, rue de l'internationale

BP 59

91 002 Evry cedex

Tél : +33 (0) 1 69 47 28 28

myobase@afm-telethon.fr

#### 4.9 Cas particulier : En cas d'anesthésie générale

Une série d'observation de 16 patients avec MI sporadique ayant nécessité une anesthésie générale n'a mis en évidence la survenue d'évènements indésirables peranesthésiques (317). Les anesthésiants inducteurs utilisés étaient dépolarisants (Succinylcholine) ou non. Dans cette même publication les auteurs confirment leurs résultats en réalisant une analyse de cas rapportés d'anesthésies générales dans la littérature : aucun des patients MI ne présente de surmortalité peranesthésique.

## 5 Suivi

Il pourra être réalisé dans le cadre d'hospitalisation de jour ou de courte durée pour permettre au patient de rencontrer l'ensemble des professionnels médicaux et paramédicaux impliqués en un minimum de temps. La fréquence de ces hospitalisations dépendra de l'évolution du patient : elle pourra être annuelle initialement puis semestrielle et enfin trimestrielle en cas de survenue de complications ou de dépendance.

### 5.1 Suivi clinique

#### 5.1.1 Suivi neuromusculaire : tests moteurs et échelles cliniques

La quantification de la force musculaire du quadriceps au dynamomètre est un bon marqueur de l'évolution de la maladie (176,318).

#### 5.1.2 Suivi par un rééducateur fonctionnel et ergothérapeute : appareillage et adaptation du domicile

#### 5.1.3 Suivi ORL

Evaluation des troubles de déglutition et du travail effectué par l'orthophoniste

#### 5.1.4 Suivi nutritionnel

Mesure du poids et calcul de l'IMC à chaque consultation

#### 5.1.5 Suivi psychologique

Entretien proposé à chaque consultation

### 5.2 Suivi paraclinique

## 6 Références bibliographiques citées dans le texte

### 6.1 Articles de revue, Guidelines et Réunions de Consensus

Benveniste O. Inclusion-body myositis. *La Revue de médecine interne*. 2014;35(7):472-9.

Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med*. 2016;280(1):52–62.

Rose MR, ENMC IBM Working Group. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. 2013;23(12):1044–55.

Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):620–31.

Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2016;127(3):1764-73

Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015;22(1):6-13

Weihl CC, Mammen AL. Sporadic inclusion body myositis - a myodegenerative disease or an inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017;43(1):82–91.

Catalan M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):363-6

Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(1):83-105

Greenberg SA. Inclusion body myositis: review of recent literature. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009 Jan;9(1):83-9

Greenberg SA. Inclusion body myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(6):574-8

Greenberg SA. Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):630-9

Machado P.M., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Sporadic inclusion body myositis: new insights and potential therapy. *Curr. Opin. Neurol*. 2014;27:591–598

Machado PM, Ahmed M, Brady S, Gang Q, et al. Ongoing developments in sporadic inclusion body myositis. *Current rheumatology reports*. 2014;16(12):477

Machado P, Brady S, Hanna MG. Update in inclusion body myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(6):763-71

Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 11):3167-75

Solorzano GE, Phillips LH, 2nd. Inclusion body myositis: diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2011;37(2):173-83

Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2013 ;13(1):321

Gallay L, Petiot P. Sporadic inclusion-body myositis: Recent advances and the state of the art in 2016. *Revue neurologique*. 2016;172(10):581-6

Lahouti AH, Amato AA, Christopher-Stine L. Inclusion body myositis: update. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(6):690-6

Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Neurologic clinics*. 2014;32(3):629-46, vii

Greenberg SA. Inclusion Body Myositis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1871-88

Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis. *Brain: a journal of neurology*. 2011;134(Pt 11):3141-5

Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(11):1186-93

## 6.2 Epidémiologie

Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 11):3176–84.

Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*. 2017;88(3):304–13.

Price MA, Barghout V, Benveniste O, et al. Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *Journal of neuromuscular diseases*. 2016;3(1):67-75

Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, et al. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;45(3):301-8.

Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *European journal of neurology*. 2015;22(4):672-841.

Molberg O, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(6):657-60.

Nuno L, Joven B, Carreira P, et al. Multicenter Registry on Inflammatory Myositis From the Rheumatology Society in Madrid, Spain: Descriptive Analysis. *Reumatologia clinica*. 2016

Paltiel AD, Ingvarsson E, Lee DK, et al. Demographic and clinical features of inclusion body myositis in North America. *Muscle & nerve*. 2015 Oct;52(4):527-33

Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology*. 2015;54(1):50-63.

Tan JA, Roberts-Thomson PJ, Blumbergs P, et al. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases. *International journal of rheumatic diseases*. 2013;16(3):331-8.

Nakanishi H, Koike H, Matsuo K, et al. Demographic features of Japanese patients with sporadic inclusion body myositis: a single-center referral experience. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(3):333-7.

Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, et al. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *Journal of neurology*. 2012;259(3):554-6.

Oflazer PS, Deymeer F, Parman Y. Sporadic-inclusion body myositis (s-IBM) is not so prevalent in Istanbul/Turkey: a muscle biopsy based survey. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2011;30(1):34-6.

Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, et al. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 11):3167-75.

Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: variability in prevalence and phenotype and influence of the MHC. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*. 2009;28(2):66-71.

Needham M, Corbett A, Day T, Christiansen F, Fabian V, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2008;15(12):1350-3

## 6.3 Clinique

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol.* 2011 ;134(Pt 11):3176–84.

Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. *Neuromuscular disorders: NMD.* 2010;20(6):414-21

Engel WK, Askanas V. Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology.* 2006; 66(2 Suppl 1):S20-29.

Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2013 ;84(11):1240–6.

Lotz BP, Engel AG, Nishino H, et al. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain J Neurol.* 1989;112:727–47

Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, et al. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology.* 2014;83(5):426–33.

Cortese A, Machado P, Morrow J, et al. Longitudinal observational study of sporadic inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neuromuscular disorders: NMD.* 2013;23(5):404-12.

Cupler EJ, Leon-Monzon M, Miller J, et al. Inclusion body myositis in HIV-1 and HTLV-1 infected patients. *Brain J Neurol.* 1996;119 ( Pt 6):1887–93.

Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, et al. Inclusion body myositis with human

immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol.* 2007;61(5):466–75.

Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2001;32(3):510–4.

Needham M, James I, Corbett A, et al. Sporadic inclusion body myositis: phenotypic variability and influence of HLA-DR3 in a cohort of 57 Australian cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(9):1056–60.

Ringel SP, Kenny CE, Neville HE, et al. Spectrum of inclusion body myositis. *Arch Neurol.* 1987;44(11):1154–7

Hori H, Yamashita S, Tawara N, et al. Clinical features of Japanese patients with inclusion body myositis. *Journal of the neurological sciences.* 2014;346(1-2):133-7

Ma H, McEvoy KM, Milone M. Sporadic inclusion body myositis presenting with severe camptocormia. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia.* 2013;20(11):1628-9

Goodman BP, Liewluck T, Crum BA, et al. Camptocormia due to inclusion body myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease.* 2012;14(2):78-81

## 6.4 Evaluation musculaire

Jørgensen AN, Aagaard P, Nielsen JL, et al. Physical function and muscle strength in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2017

Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 11):3176–84.

Jackson CE, Barohn RJ, Gronseth G, Pandya S, Herbelin L, Muscle Study Group. Inclusion body myositis functional rating scale: a reliable and valid measure of disease severity. *Muscle Nerve*. 2008;37(4):473–6.

van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(3):244–7.

Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, Canal A, Eymard B, Herson S, et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2012;22(11):980–6.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.

Alfano LN, Lowes LP, Dvorchik I, et al. The 2-min walk test is sufficient for evaluating walking abilities in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2014;24(3):222–6.

McCarthy EK, Horvat MA, Holsberg PA, Wisenbaker JM. Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(11):1207–12.

Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61–3.

Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991;13(2):50–4.

DeMuro C, Lewis S, Lowes L, et al. Development of the sporadic inclusion body myositis physical functioning assessment. *Muscle Nerve*. 2016;54(4):653–7.

Williams V, Coles T, Gnanasakthy A, Demuro C, Yarr S, Williams N, et al. Psychometric validation of a patient-reported measure of physical functioning in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2016;54(4):658–65.

## 6.5 Dysphagie

Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, et al. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol*. 2009; 256(12):2009–13.

Murata K-Y, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion

body myositis (s-IBM). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2012 ;33(4):765–70.

Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol.* 1992;19(9):1385–9.

Houser SM, Calabrese LH, Strome M. Dysphagia in patients with inclusion body myositis. *The Laryngoscope.* 1998;108(7):1001–5.

Wintzen AR, Bots GT, de Bakker HM, et al. Dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(12):1542–5.

Danon MJ, Friedman M. Inclusion body myositis associated with progressive dysphagia: treatment with cricopharyngeal myotomy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 1989;16(4):436–8.

## 6.6 Atteinte respiratoire

Voermans NC, Vaneker M, Hengstman GJD, et al. Primary respiratory failure in inclusion body myositis. *Neurology.* 2004;63(11):2191–2.

Rodriguez Cruz PM, Needham M, Hollingsworth P, et al. Sleep disordered breathing and subclinical impairment of respiratory function are common in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscular disorders : NMD.* 2014;24(12):1036-41

Della Marca G, Sancricca C, Losurdo A, et al. Sleep disordered breathing in a cohort of patients with sporadic inclusion body myositis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 2013;124(8):1615-21

Cohen R, Lipper S, Dantzker DR. Inclusion body myositis as a cause of respiratory failure. *Chest.* 1993;104(3):975–7.

Jethava A, Ali S, Dasanu CA. Primary respiratory failure due to inclusion body myositis: think outside the box. *Conn Med.* 2013;77(3):155–8.

Littleton ET, Man WD, Holton JL, et al. Human T cell leukaemia virus type I associated neuromuscular disease causing respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):650–2.

Martin SE, Gondim DD, Hattab EM. Inclusion body myositis involving the diaphragm: report of a pathologically confirmed case. *Neurology India.* 2014;62(1):66-7

Cordeiro de Souza L, Campos JF, et al. Mechanical ventilation weaning in inclusion body myositis: feasibility of isokinetic inspiratory muscle training as an adjunct therapy. *Case reports in critical care.* 2014;2014:902541

## 6.7 Atteinte cardiaque

Cox FM, Delgado V, Verschuuren JJ, et al. The heart in sporadic inclusion body myositis: a study in 31 patients. *Journal of neurology*. 2010;257(3):447-51.

Finsterer J, Stollberger C, Kovacs GG, et al. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction coincidentally found in sporadic inclusion body myositis. *International journal of cardiology*. 2013;20;168(1):610-2.

Lindberg C, Klintberg L, Oldfors A. Raised troponin T in inclusion body myositis is common and serum

levels are persistent over time. *Neuromuscul Disord NMD*. 2006;16(8):495-7.

Inamori Y, Higuchi I, Inoue T, et al. Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy study. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2012;22(8):747-54.

Ballo P, Chiodi L, Cameli M, et al. Dilated cardiomyopathy and inclusion body myositis. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33(2):367-70

## 6.8 Analyses biologiques

Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, et al. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017

Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017

Pluk H, van Hoeve BJA, van Dooren SHJ, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):397-407

van Engelen BGM, Pluk H, Pruijn G. G.O.8 The first inclusion body myositis-specific autoantibody: Anti-MUP44 targets the cytosolic 5'-nucleotidase 1A. *Neuromuscul Disord*. 2012;22(9-10):875.

Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, Lam T, Sauld J, Steen H, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):408-18

Goyal NA, Cash TM, Alam U, Enam S, Tierney P, Araujo N, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(4):373-8

Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 kDa muscle protein in inclusion body myositis. *PLoS One*. 2011;6(5):e2026

Herbert MK, Pruijn GJM. Novel serology testing for sporadic inclusion body myositis: disease-specificity and diagnostic utility. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(6):595-600

Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Inflammatory myopathies and overlap syndromes: Update on

histological and serological profile. Best practice & research Clinical rheumatology. 2015;29(6):810-25

Catalan-Garcia M, Garrabou G, Moren C, et al. BACE-1, PS-1 and sAPPbeta levels are increased in plasma from sporadic inclusion body myositis patients: surrogate biomarkers among inflammatory myopathies. Molecular medicine (Cambridge, Mass). 2015.

Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and diagnostic utility. Muscle & nerve. 2014;50(4):488-92

Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. Annals of neurology. 2013;73(3):408-18

## 6.9 Anatomopathologie

Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2013;84(11):1240-6

Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle Nerve. 2013;48(4):477-83.

Rodríguez Cruz PM, Luo Y-B, Miller J, Junckerstorff RC, Mastaglia FL, Fabian V. An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies for the diagnosis of inflammatory myopathies. Neuromuscul Disord NMD. 2014;24(12):1025-35.

Kuiperij HB, Abdo WF, van Engelen BG, et al. Acta neuropathologica. 2010;120(6):825-6

Abdo WF, van Mierlo T, Hengstman GJ, et al. Increased plasma amyloid-beta42 protein in sporadic inclusion body myositis. Acta neuropathologica. 2009;118(3):429-31

Goyal NA, Cash TM, Alam U, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(4):373-8.

Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. BMJ Open. 2014;4(4):e004552.

Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. Neuropathol Appl Neurobiol. 2015;41(3):288-303.

Rygiel KA, Tuppen HA, Grady JP, Vincent A, Blakely EL, Reeve AK, et al. Complex mitochondrial DNA rearrangements in individual cells from patients with sporadic inclusion body myositis. Nucleic Acids Res. 2016;44(11):5313-29.

Lindgren U, Roos S, Hedberg Oldfors C, Moslemi A-R, Lindberg C, Oldfors A. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2015;25(4):281–8.

Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*. 2008;70(6):418–24.

Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Visser M. Myositis with endomysial cell invasion indicates inclusion body myositis even if other criteria are not fulfilled. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2015;25(6):451–6

Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Inflammatory myopathies and overlap syndromes: Update on histological and serological profile. Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2015;29(6):810–25.

Vattemi G, Mirabella M, Guglielmi V, et al. Muscle biopsy features of idiopathic inflammatory myopathies and differential diagnosis. *Auto-immunity highlights*. 2014;5(3):77–85

## 6.10 Imagerie

Tasca G, Monforte M, De Fino C, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015;52(6):956–62

Cox FM, Reijnierse M, van Rijswijk CSP, et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011;50(6):1153–61.

Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Seminars in neurology*. 2012;32(3):237–45

Katzberg HD, Munoz DG. Tubuloreticular inclusions in inclusion body myositis. *Clinical neuropathology*. 2010;29(4):262–6

Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2010;20(6):414–21

Fréret M, Drouot L, Obry A, Ahmed-Lacheheb S, Daully C, Adriouch S, et al. Overexpression of MHC class I in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. *Am J Pathol*. 2013;183(3):893–904.

Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28(6):461–70.

Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, et al. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve*. 2001;24(11):1526–34.

Noto Y-I, Shiga K, Tsuji Y, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):745–8

Vu Q, Cartwright M. Neuromuscular ultrasound in the evaluation of inclusion body myositis. BMJ case reports. 2016;2016

Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, et al. Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis. European journal of neurology. 2016;23(3):588-96

#### Articles diagnostiques, imagerie musculaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Population étudiée	Technique étudiée	Résultats (avec sensibilité et spécificité)
Tasca et al. 2015, Magnetic resonance imaging pattern recognition in sIBM, Italy	Définir le pattern d'imagerie musculaire en IRM dans la MI sporadique	MI sporadique critères de Griggs et Hiltons-Jones	IRM 1,5-T séquence T1, T1 gado, STIR	Involution graisseuse, atrophie, hypersignal STIR <ul style="list-style-type: none"> <li>- cuisse gradient disto-proximal, atteinte des vaste intermédiaire et vaste médial. Sartorius</li> <li>- gastrocnémiens</li> <li>- paravertébraux lombaires et abdominaux</li> </ul> Sensibilité 94 % Spécificité 97% VPP 84% VPN 99%

## 6.11 Electroneuromyogramme

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Barkhaus PE, Nandedkar SD. Serial quantitative electrophysiologic studies in sporadic inclusion body myositis. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 2007;47(2):97-104.

Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, et al. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle & nerve*. 2012;46(2):181-6

Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. 1996;40(4):581-6.

Simmons Z, Towfighi J. Sporadic inclusion body myositis and hereditary inclusion body myopathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;3(3):122-32.

Kazamel M, Sorenson EJ, Milone M. Clinical and Electrophysiological Findings in Hereditary Inclusion Body Myopathy Compared With Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2016 ;17(4):190-6.

## 6.12 Diagnostics différentiels

Lavian M, Goyal N, Mozaffar T. Sporadic inclusion body myositis misdiagnosed as idiopathic granulomatous myositis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2016;26(11):741-3

Kazamel M, Sorenson EJ, Milone M. Clinical and Electrophysiological Findings in Hereditary Inclusion Body Myopathy Compared With Sporadic Inclusion Body Myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2016;17(4):190-6

## 6.13 Critères diagnostiques

Rose MR, ENMC IBM Working Group. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. 2013;23(12):1044-55.

Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol*. 1995;38(5):705-13.

Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010;20(6):414-21

Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, et al. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord NMD*. 2010;20(2):142-7.

Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1240-6.

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med*. 2016;280(1):52–62.

Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014;83(5):426–33.

Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*. 2008;70(6):418–24.

Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(4):723–41.

Tawil R, Griggs RC. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(6):653–7.

Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000;55(9):1385–7.

## 6.14 Outils et échelles d'évaluation de la dysphagie et de la force motrice

Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(4):441–7

Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, et al. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol*. 2009;256(12):2009–13.

Murata K-Y, Kouda K, Tajima F, et al. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2012;33(4):765–70.

Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 11):3176–84

Jackson CE, Barohn RJ, Gronseth G, Muscle Study Group. Inclusion body myositis functional rating scale: a reliable and valid measure of disease severity. *Muscle Nerve*. 2008;37(4):473–6

DeMuro C, Lewis S, Lowes L, et al. Development of the sporadic inclusion body myositis physical functioning assessment. *Muscle Nerve*. 2016;54(4):653–7.

Williams V, Coles T, Gnanasakthy A, et al. Psychometric validation of a patient-reported measure of physical functioning in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2016;54(4):658–65.

Van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(3):244–7.

Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2012;22(11):980–6.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142–8.

Jørgensen AN, Aagaard P, Nielsen JL, et al. Physical function and muscle strength in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2017; doi: 10.1002/mus.25603

Alfano LN, Lowes LP, Dvorchik I, et al. The 2-min walk test is sufficient for evaluating walking abilities in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2014;24(3):222–6.

McCarthy EK, Horvat MA, Holtsberg PA, et al. Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Nov;59(11):1207–12.

Collin C, Wade DT, Davies Se, et al. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61–3.

Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991;13(2):50–4.

Sadjadi R, Rose MR, Muscle Study Group. What determines quality of life in inclusion body myositis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1164–6.

Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, et al. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neurology*.

## 6.15 Physiopathologie

Greenberg SA. Theories of the pathogenesis of inclusion body myositis. *Current rheumatology reports*. 2010;12(3):221-8

Mastaglia F. Sporadic inclusion body myositis: evidence of a link between inflammation, cell stress and beta-amyloid deposition. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009;80(12):1301

Karpati G, O'Ferrall EK. Sporadic inclusion body myositis: pathogenic considerations. *Annals of neurology*. 2009;65(1):7-11

Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: A degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1852(4):633-43

Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Pathogenic considerations in sporadic inclusion-body myositis, a degenerative muscle disease associated with aging and abnormalities of myoproteostasis. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2012;71(8):680-93

Nogalska A, D'Agostino C, Engel WK, Askanas V. Novel demonstration of conformationally modified tau in sporadic inclusion-body myositis muscle fibers. *Neuroscience letters*. 2011;503(3):229-33.

Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis: conformational multifactorial ageing-related degenerative muscle disease associated with proteasomal and lysosomal inhibition, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of amyloid-beta42 oligomers and phosphorylated tau. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2011;40(4 Pt 2):e219-35

Nogalska A, Engel WK, Askanas V. Increased BACE1 mRNA and noncoding BACE1-antisense transcript in sporadic inclusion-body myositis muscle fibers—possibly caused by endoplasmic reticulum stress. *Neuroscience letters*. 2010;474(3):140-3

Nogalska A, D'Agostino C, Engel WK, Klein WL, Askanas V. Novel demonstration of amyloid-beta oligomers in sporadic inclusion-body myositis muscle fibers. *Acta neuropathologica*. 2010;120(5):661-6

Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2009;19(3):493-506.

Weihl CC, Pestronk A. Sporadic inclusion body myositis: possible pathogenesis inferred from biomarkers. *Current opinion in neurology*. 2010;23(5):482-8

Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: a continuing puzzle. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2008;18(1):6-16.

Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, et al. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta neuropathologica*. 2015 May;129(5):611-24

Temiz P, Weihl CC, Pestronk A. Inflammatory myopathies with mitochondrial pathology and protein aggregates. *Journal of the neurological sciences*. 2009;278(1-2):25-9

Schmidt K, Wienken M, Keller CW, et al. IL-1beta-Induced Accumulation of Amyloid: Macroautophagy in Skeletal Muscle Depends on ERK. *Mediators of inflammation*. 2017;2017:5470831

Rygiel KA, Tuppen HA, Grady JP, et al. Complex mitochondrial DNA rearrangements in individual cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Nucleic acids research*. 2016;44(11):5313-29

Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, et al. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 5):1348-60

Hohlfeld R, Schulze-Koops H. Cytotoxic T cells go awry in inclusion body myositis. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 5):1312-4

Güttsches A-K, Brady S, Krause K et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017;81(2):227–39

Cortese A, Plagnol V, Brady S, et al. Widespread RNA metabolism impairment in sporadic inclusion body myositis TDP43-proteinopathy. *Neurobiology of aging*. 2014;35(6):1491-8

Wanschitz JV, Dubourg O, Lacene E, et al. Expression of myogenic regulatory factors and myo-endothelial remodeling in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2013 ;23(1):75-83

Greenberg SA. Biomarkers of inclusion body myositis. *Current opinion in rheumatology*. 2013 ;25(6):753-62

Cacciottolo M, Nogalska A, D'Agostino C, et al. Chaperone-mediated autophagy components are upregulated in sporadic inclusion-body myositis muscle fibres. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2013;39(7):750-61

Garlepp MJ, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: new insights into pathogenesis. *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(6):662-8.

## 6.16 Traitement médicamenteux

Saltychev M, Mikkelsen M, Laimi K. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2015;

Alfano LN, Lowes LP. Emerging therapeutic options for sporadic inclusion body myositis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1459-67

### Immunoglobulines intraveineuses

Cherin P, Belizna C, Cartry O, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(3):281-6.

Cherin P, Delain JC, de Jaeger C, Crave JC. Subcutaneous Immunoglobulin Use in Inclusion Body Myositis: A Review of 6 Cases. *Case reports in neurology*. 2015;7(3):227-32.

Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg O. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(6):838-42.

Foreman C, Russo P, Davies N, et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients. *Internal medicine journal*. 2017;47(1):112-5.

Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. 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*. 2012;78(13):1009-15.

### Immunosuppresseurs

Quartuccio L, De Marchi G, Scott CA, et al. Treatment of inclusion body myositis with cyclosporin-A or tacrolimus: successful long-term management in patients with earlier active disease and concomitant autoimmune features. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(2):246-51.

Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(3):129-37.

Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. *Neuromuscular disorders: NMD*. 2010;20(6):414-21. [Autres](#)

Kosmidis ML, Alexopoulos H, Tzioufas AG, Dalakas MC. The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study. *Journal of the neurological sciences*. 2013;334(1-2):123-5

Sancricca C, Mora M, Ricci E, et al. Pilot trial of simvastatin in the treatment of sporadic inclusion-body myositis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2011;32(5):841-7

Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. *Brain: a journal of neurology*. 2009;132(Pt 6):1536-44

## 6.17 Traitement de la dysphagie

Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(1):83-105

Oh TH, Brumfield TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007 ;82(4):441-7.

Jones K, Pitceathly RDS, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD004303.

Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inclusion body myositis: clinical features, management, and clinical outcome. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2008;87(11):883-9

Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, et al. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *Journal of neurology*. 2009;256(12):2009-13

Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(4):441-7

Olthoff A, Carstens PO, Zhang S, et al. Evaluation of dysphagia by novel real-time MRI. *Neurology*. 2016;87(20):2132-8.

Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2:CD004303

Di Pede C, Masiero S, Bonsangue V, et al. Botulinum toxin and rehabilitation treatment in inclusion body myositis for severe oropharyngeal dysphagia. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2016;37(10):1743-5.

Jones K, Pitceathly RD, Rose MR, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016 ;2:CD004303

Ko EH, Rubin AD. Dysphagia due to inclusion body myositis: case presentation and review of the literature. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2014 ;123(9):605-8

Sanei-Moghaddam A, Kumar S, Jani P, Brierley C. Cricopharyngeal myotomy for cricopharyngeus stricture in an inclusion body myositis patient with hiatus hernia: a learning experience. *BMJ case reports*. 2013;2013

Pars K, Garde N, Skripuletz T, Pul R, Dengler R, Stangel M. Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia. *Muscle & nerve*. 2013;48(5):838-9

Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. *Clinical medicine insights Case reports*. 2013;6:1-7

Murata KY, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33(4):765-70

Mulcahy KP, Langdon PC, Mastaglia F. Dysphagia in inflammatory myopathy: self-report, incidence, and prevalence. *Dysphagia*. 2012;27(1):64-9

## 6.18 Suivi

Dunlap HV, Macneil LG, Tarnopolsky MA. Functional impairment in patients with sporadic Inclusion Body

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et  
Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Myositis. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques. 2014;41(2):253-9

Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, Canal A, Eymard B, Herson S, et al. Quadriceps strength is a

sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. Neuromuscul Disord NMD. 2012;22(11):980-6.

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lloyd et col., 2014, neurology	Evaluer les performances diagnostiques des critères publiés	oui	Tous les articles d'élaboration de critères diagnostiques	MI sporadique		Critères ENMC 2011 : « probable » <ul style="list-style-type: none"> <li>- spécificité &gt;97%</li> <li>- sensibilité de 84%</li> </ul> La présence des trois critères suivants font état d'une sensibilité de 90% et une spécificité de 96% : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faiblesse d'un muscle quadriceps ou fléchisseur des doigts</li> <li>- Inflammation endomysiale</li> <li>- Invasión non nécrotique des fibres</li> </ul>

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
Jones et al., 2016, England <b>(247)</b>	Proposer des Guidelines	Oui CINAHL (January 1981 to present), EMBASE (January 1980 to present), MEDLINE (1946 to present), and PsychINFO (1806 to present), with filters for English language and human studies. Ongoing trials will be identified through ClinicalTrials.gov ( <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> ) and the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ( <a href="http://www.who.int/ictcp/en/">http://www.who.int/ictcp/en/</a> )	oui	oui	Myosite à inclusion sporadique, exclusion des myopathies héréditaires avec inclusions « h-IBM »	En cours

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						musculaires ou vacuoles bordées

**Tableau 5. Articles thérapeutiques**

Auteur, année, référence pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation <sup>n</sup>	Résultats et signification
Saltychev M et al. 2015. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. Acta neurologica Scandinavica.	Evaluer les preuves scientifiques pour proposer un traitement médicamenteux dans la MI	Oui, tout est détaillé. Pas de limite temporelle.	détaillé	MI sporadique, traitements par IgIV, methotrexate, etanercept or interferon		Pas d'indication à un traitement médicamenteux spécifique de ma MI

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	<p>Bases de données :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medline <a href="http://www.pubmed.org/">http://www.pubmed.org/</a></li> <li>- Myobase <a href="http://www.myobase.org/">http://www.myobase.org/</a></li> <li>- Orphanet <a href="http://www.orpha.net/">http://www.orpha.net/</a></li> <li>- Banque de données en santé publique (BDSP) : <a href="http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp">http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/QbeA.asp</a></li> <li>- Rare Diseases Database <a href="http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html">http://www.rarediseases.org/search/rdbsearch.html</a></li> </ul> <p>Sites internet :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haute Autorité de Santé <a href="http://www.has-sante.fr">http://www.has-sante.fr</a></li> <li>- Afssaps <a href="http://www.afssaps.fr/">http://www.afssaps.fr/</a></li> <li>- Cochrane Library, CENTRAL (Cochrane Controlled Trials Register)</li> <li>- Guidelines Finder (National Library for Health) <a href="http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/">http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/</a></li> <li>- CRD databases <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a></li> <li>- Bibliothèque médicale Lemanissier <a href="http://www.bmlweb.org/consensus.html">http://www.bmlweb.org/consensus.html</a></li> <li>- Neuromuscular homepage <a href="http://neuromuscular.wustl.edu/">http://neuromuscular.wustl.edu/</a></li> </ul>
Fin de la recherche	Mai 2017
Période de recherche	2007-2017, étendue aux articles antérieurs pour les articles pionniers (recherche étendue jusqu'en 1990)

Langues retenues	Anglais, français
Mots clés utilisés	<p>[Myositis classification]</p> <p>[Inclusion body myositis] OR [Inclusion Body] AND :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- [Review]</li> <li>- [Guidelines]</li> <li>- [Management]</li> <li>- [Diagnosis]</li> <li>- [Epidemiology], [Incidence], [prevalence]</li> <li>- [Mortality]</li> <li>- [Quality of life]</li> <li>- [Criteria]</li> <li>- [Sporadic]</li> <li>- [Familial] OR [Genetic]</li> <li>- [Histopathology] OR [pathology] OR [neuropathology]</li> <li>- [Dysphagia ]</li> <li>- [Respiratory] OR [respiratory involvement]</li> <li>- [camptocormia]</li> <li>- [Clinical features]</li> <li>- [ENMG] OR [EMG]</li> <li>- [Imagery] OR [MRI] OR [echography] OR [TDM]</li> <li>- [Anesthesia] OR [anesthetic]</li> <li>- [Misdiagnosis] OR [differential diagnosis]</li> <li>- [Treatment] OR [IVIg] OR [Corticosteroid] OR [immunosuppressive drugs]</li> <li>- [Management]</li> <li>- [Cricopharyngeal myotomy]</li> <li>- [Exercice] OR [Rehabilitation]</li> <li>- [Clinical trial] OR [Randomized controlled trials]</li> </ul>

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et  
Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Nombre d'études recensées	1654
Nombre d'études retenues	423

## Critères de sélection des articles

Selon

- le type de la publication :
  - o tous les articles de revue, de consensus d'experts, de recommandations ont été retenus
  - o les case report isolés n'ont été retenus que si la particularité clinique du patient rapporté était significative.
  - o exclusion des doublons, des posters
- le thème et la pertinence par rapport au sujet traité (myosite à inclusion).

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

-Dr Emmanuelle Salort-Campana, du Centre de référence neuromusculaire PACA Réunion Rhone Alpes, site de Marseille, CHU La Timone **et**

-Pr Olivier Benveniste du Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique et du Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France, Hopital de la Pitié Salpêtrière, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Yves Allenbach, Interniste, Paris
- Dr Fanny Duval, neurologue, Bordeaux
- Pr Andoni Echaniz-Laguna, neurologue, Le Kremlin-Bicêtre
- Dr Armelle Finet-Monnier, pneumologue, Marseille
- Dr Laure Gallay, interniste, Lyon
- Dr Danielle Robert, ORL, Marseille
- Dr Amandine Sevy, neurologue, Marseille
- Dr Nathalie Streichenberger, anatomopathologiste, Bron

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Mme Anne Alcocer, directrice de service régional AFM-Téléthon, PACA
- Pr Jean-Christophe Antoine, Neurologue, Saint-Etienne
- Mme Carole Belingher, psychologue clinicienne, Marseille
- Dr Françoise Bouhour, neurologue, Lyon
- Dr Pascal Cintas, neurologue, Toulouse
- Dr Virginie Milhe de Bovis, MPR, Marseille
- Dr Teresinha Evangelista, neurologue, Paris
- Mr François Faury, groupe d'intérêt myopathies inflammatoires
- Pr Marcela Gargiulo, psychologue clinicienne, Paris
- Pr Eric Hachulla, interniste, Lille
- Mme Anne-Elisabeth Launay, groupe d'intérêt myopathies inflammatoires
- Pr Pascale Marcorelles, anatomopathologiste, Brest
- Dr André Maues de Paula, anatomopathologiste, Marseille
- Dr Alain Meyer, rhumatologue, Strasbourg
- Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza, neurologue, Strasbourg
- Pr Héléne Prigent, pneumologue, Paris
- Mme Nicole Rousset, directrice de service régional AFM-Téléthon, PACA
- Mme Brigitte Sery, groupe d'intérêt myopathies inflammatoires
- Dr Bénédicte Rysman, ORL, Lille
- Dr Guilhem Solé, neurologue, Bordeaux
- Dr Tanya Stojkovic, neurologue, Paris
- Dr Céline Tard, neurologue, Lille

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des Filières Maladies Rares.

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

## **Annexe 3. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients**

### **Associations de patients**

Association Française contre les Myopathies  
1 rue de l'Internationale, BP 59  
91002 EVRY CEDEX  
Tél: +33 (0) 1 69 47 28 28  
site web : <http://www.afm-telethon.f>

### **Informations générales**

Sites web :

- <http://www.orphanet.net/> rubrique myosite à inclusion
- <http://www.myobase.org/> rubrique myosite à inclusion

## Centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires

### Centres de référence et de compétences neuromusculaires de la Filière de Santé FILNEMUS :

#### 1. Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA- Réunion- Rhône Alpes

##### Site coordonnateur :

- AP-HM - CHU de La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)

##### Sites constitutifs :

1. CHU de La Réunion SUD (Dr Ariane Choumert)
2. HC Lyon (Dr Carole Vuillerot)
3. CHU de Saint-Etienne (Pr Jean Christophe Antoine)
4. CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)

##### Centres de compétence :

1. CHU de Grenoble (Dr Klaus Dieterich)
2. CH de Cannes (Dr Christophe Perrin)
3. Hôpital d'Enfants - Association Saint François d'Assise Saint Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)
4. Hôpital d'Instruction des Armées de Toulon (Dr Anthony Faivre)
5. CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)

#### 2. Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

##### Site coordonnateur :

- APHP- Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Lafôret)

##### Sites constitutifs :

1. APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Dr Tanya Stojkovic)
2. APHP- Trousseau Paris (Dr Arnaud Isapof)
3. APHP- Pitié Salpêtrière Paris (Pr Bertrand Fontaine)
4. APHP- Necker Paris (Pr Isabelle Desguerre)
5. APHP- Cochin Paris (Dr Karim Wahbi)
6. APHP- Henri Mondor Paris (Dr François Jérôme Authier)
7. CHU de Lille (Pr Sylvie Nguyen The Tich)

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

8. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)
9. CHU de Nancy (Dr Marc Debouverie)
10. CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)

**Centres de compétences :**

3. APHP- Rothschild Paris (Dr Philippe Thoumie)
  4. APHP- Tenon Paris (Pr Sophie Périé)
  5. APHP- Hôpital Marin d'Hendaye (Dr Brigitte Soudrie)
  6. CHU de Rouen (Dr Lucie Guyant Marechal)
  7. CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)
  8. CHU de Côte de Nacre – Caen (Dr Nathalie Bach)
  9. CHU d'Amiens (Dr Anne Gaëlle Le Moing)
  10. CHU de Dijon (Dr Agnès Jacquin-Piques)
  11. CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)
  12. Centre de soins de suite et de réadaptation Marc Sautelet de Villeneuve-d'Ascq (Dr Marie Céline Gellez)
- 13. Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)**

**Site coordonnateur :**

- CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

**Sites constitutifs :**

1. CHU de Toulouse (Pr Pascal Cintas)
2. CHU de Montpellier (Pr François Rivier)
3. CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)
4. CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
5. CHRU de Brest (Dr Sylvain Brochard)
6. CHU de la Martinique (Dr Rémi Bellance)

**Centres de compétences :**

1. CHU de Pointe à Pitre/ Abymes (Pr Annie Lannuzel)
2. CH de la Côte Basque (Dr Olivier Flabeau)
3. CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
4. CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
5. CHRU de Tours (Dr Sylvie Pellieux)
6. CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)
7. CHU de Poitiers (Pr Jean Philippe Neau)

## **Centres de référence et de compétences de la Filière de Santé Fai2R:**

Centres de référence - sites coordonnateurs et sites constitutifs ADULTES			
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site coordonnateur)	Lille, CHU	HACHULLA	Éric
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares du Nord et Nord-Ouest (site constitutif)	Brest, CHU	DEVAUCHELLE-PENSEC	Valérie
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	AMOURA	Zahir
Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares (site constitutif)	Martinique, CHU	DELIGNY	Christophe
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site coordonnateur)	Paris, AP-HP	MOUTHON	Luc
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Le Kremlin-Bicêtre, AP-HP	MARIETTE	Xavier
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	CACOUB	Patrice
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile-de-France (site constitutif)	Paris, AP-HP	FARGE-BANCEL	Dominique

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site coordonnateur)	Strasbourg, CHRU	MARTIN	Thierry
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest (site constitutif)	Bordeaux, CHU	RICHEZ	Christophe
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	GRATEAU	Gilles
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire CEREMAIA (site constitutif)	Paris, AP-HP	SAADOUN	David

## Annexe 4. Critères diagnostiques

### 1/ Critères de Griggs et col. Publié en 1995. (157)

**Table 1** 'Griggs criteria' for IBM (simplified from [5])

- 
1. Characteristic features
    - A. Clinical
      1. Duration > 6 months
      2. Age of onset > 30 years
      3. Weakness  
Proximal and distal of arms and legs and must exhibit at least one of:
        - a. Finger flexor weakness
        - b. Wrist flexor > extensor weakness
        - c. Quadriceps weakness  $\leq$  Grade 4 MRC
    - B. Laboratory features
      1. Creatine kinase < 12 $\times$  normal
      2. Muscle biopsy
        - a. Inflammatory myopathy (with partial invasion)
        - b. Rimmed vacuoles
        - c. Either
          - i. Intracellular amyloid deposits, or
          - ii. 15- to 18-nm tubulofilaments by EM

---

Diagnostic criteria: (i) Definite IBM = all muscle biopsy features. None of the clinical/laboratory features are mandatory and (ii) Possible IBM = partial invasion without other pathological features + characteristic clinical and other laboratory features.  
IBM, inclusion body myositis; EM, electron microscopy.

## 2/ Les critères ENMC 2011, publié en 2013 par Rose et col. (3)

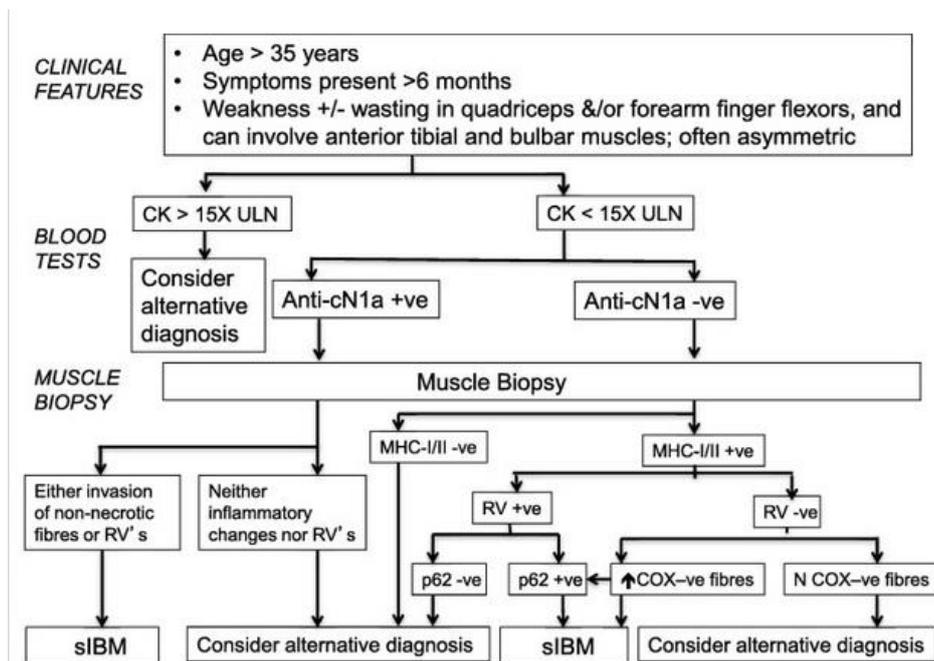
**Table 2** *The ENMC IBM research diagnostic criteria 2011*

Clinical and Laboratory features	Classification	Pathological features
Duration > 12 months	Clinico-pathologically defined IBM	All of the following:
Age at onset > 45 years		Endomysial inflammatory infiltrate
Knee extension weakness $\geq$ hip flexion weakness and/or finger flexion		Rimmed vacuoles
weakness > shoulder abduction weakness		Protein accumulation* or
sCK no greater than 15 $\times$ ULN		15- to 18-nm filaments
Duration > 12 months	Clinically defined IBM	One or more, but not all, of:
Age at onset > 45 years		Endomysial inflammatory infiltrate
Knee extension weakness $\geq$ hip flexion weakness and finger flexion		Upregulation of MHC class I
weakness > shoulder abduction weakness		Rimmed vacuoles
sCK no greater than 15 $\times$ ULN		Protein accumulation* or 15- to 18-nm filaments
Duration > 12 months	Probable IBM	One or more, but not all, of:
Age at onset > 45 years		Endomysial inflammatory infiltrate
Knee extension weakness $\geq$ hip flexion weakness or finger flexion		Upregulation of MHC class I
weakness > shoulder abduction weakness		Rimmed vacuoles
sCK no greater than 15 $\times$ ULN		Protein accumulation* or 15- to 18-nm filaments

\*Demonstration of amyloid or other protein accumulation by established methods (e.g. for amyloid Congo red, crystal violet, thioflavin T/S, for other proteins p62, SMI-31, TDP-43). Current evidence favours p62 in terms of sensitivity and specificity, but the literature is limited and further work required. Reproduced, with permission, from: 188th European Neuromuscular Centre International Workshop: Inclusion Body Myositis [31].

3/ Algorithme décisionnel proposé pour le diagnostic de MI sporadique par Mastaglia et col.

(253)



## Annexe 5 : aspects cliniques et paracliniques des patients

### 1/ Aspect des mains lors de la flexion volontaire des doigts. (156)



### 2/ Atrophie quadricipitale asymétrique (156)



---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

132

### 3/ Anomalies anatomopathologiques

(Mastaglia et col., 2015) (41)

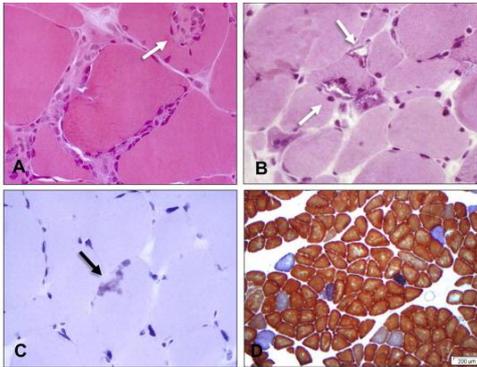


Fig. 5.  
Histological findings in sporadic inclusion body myositis muscle biopsies: (A) Endomysial mononuclear cell infiltrate and invasion of non-necrotic muscle fibre (arrow) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 640$ ). (B) Rimmed vacuoles in muscle fibres (arrows) (haematoxylin and eosin, original magnification  $\times 400$ ). (C) Amyloid protein deposit in muscle fibre (arrow) (crystal violet stain, original magnification  $\times 400$ ). (D) Cytochrome oxidase stain with counterstaining for succinic dehydrogenase showing increased numbers of cytochrome oxidase deficient muscle fibres (blue).

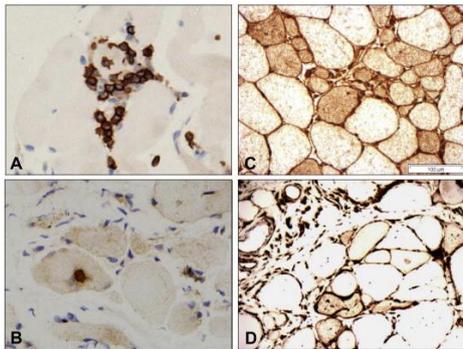


Fig. 6.  
Immunohistochemical staining: (A) CD8+ T cells surrounding and invading muscle fibres (original magnification  $\times 640$ ). (B) Focal and more diffuse staining for p62 protein in muscle fibres (original magnification  $\times 400$ ). (C) Diffuse sarcolemmal and sarcoplasmic staining for major histocompatibility complex (MHC) I (original magnification  $\times 400$ ). (D) Sarcolemmal and sarcoplasmic staining for MHC-II (original magnification  $\times 400$ ).

#### 4/ Les différents patterns d'immunomarquage p62, le type I est retrouvé dans la myosite à inclusions

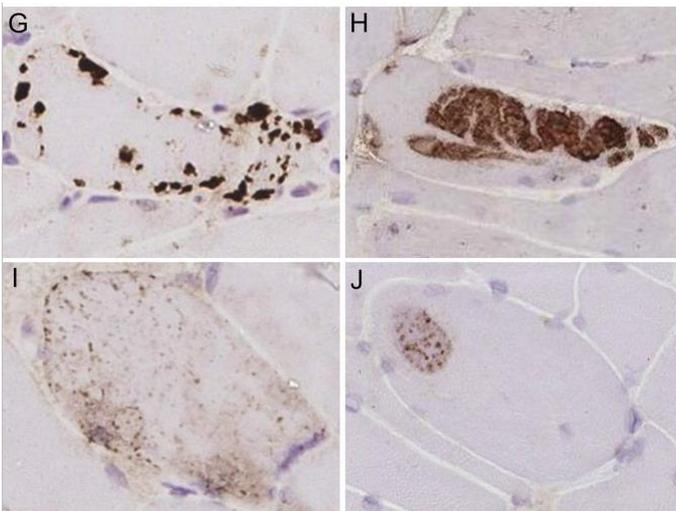
(148)

Pattern I (G) : strongly stained, discreet and clearly delineated, round or angular aggregates, variable in number and size within a muscle fibre but rarely filling it and predominantly located subsarcolemmal, but also perinuclear and adjacent to vacuoles.

Pattern II (H) large aggregates of variable staining intensity.

Pattern III (I) fine granular aggregates dispersed throughout the fibre.

Pattern IV (J) fine granules and wisps of p62 immunoreactivity set within weakly basophilic inclusions.



## Annexe 6. Scores

### 1) Testing manuel (échelle MRC)

La force des groupes musculaires impliqués dans les mouvements mentionnés ci-après sera évaluée en réalisant le MMT. La position du patient est variable pendant le test :

#### En position assise :

Abduction de l'épaule

Flexion du coude

Flexion du poignet

Extension du poignet

Flexion de la hanche

Extension du genou

Dorsiflexion de la cheville

Flexion du tronc

#### En décubitus ventral :

Flexion du genou

Flexion plantaire de la cheville

Extension de la hanche

#### En décubitus latéral :

Adduction de la hanche

#### En décubitus dorsal :

Extension du coude

Flexion du cou

## 2) Test de marche de deux minutes

Le test de marche de six minutes est un test chronométré consistant à déterminer la distance maximale que le patient est capable de parcourir à pied en deux minutes. Le recours à appareillage orthopédique tel qu'une canne ou un déambulateur est autorisé. Il s'agit d'une alternative pour les patients avec MI au test de marche des 6 minutes utilisé habituellement dans les maladies neuromusculaires.

## 3) Test de marche de 10 mètres

Pour ce test, le patient doit se tenir au début d'un parcours de 10 mètres ménagé dans un couloir. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais est capable de s'en passer pour marcher, il pourra effectuer le test, selon son choix, avec ou sans cette aide. Si le patient est porteur d'orthèses ou utilise une aide de marche (déambulateur, canne, cannes anglaises), mais ne peut s'en passer pour marcher, le test sera effectué avec cette assistance. L'examineur pourra marcher à côté du patient pour l'assister en cas de besoin. Il devra toutefois s'abstenir de soutenir le patient ou de fournir une quelconque autre assistance manuelle. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient entame le parcours jusqu'à l'accomplissement des 10 mètres requis.

## 4) Montée de 4 marches d'escalier

L'évaluation porte sur le gravissement de quatre marches d'escalier standard. Pour ce test, le patient doit se tenir au pied de la partie centrale de la première marche, puis gravir les quatre marches sans se tenir à la rampe ; il doit ensuite s'arrêter et placer ses bras le long du corps. Le patient peut se tenir à la rampe si nécessaire, mais ne doit sauter aucune marche. Le temps est chronométré depuis l'instant où le patient commence l'exercice jusqu'à son arrivée au point final. L'utilisation d'aides de marche n'est pas autorisée pendant le test.

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

## 5) Tests fonctionnels

- Temps de Barré et de Mingazzini
- Temps pour passer de la position allongée à la position debout (temps de lever de decubitus)
- Temps pour passer de la position assise à la position debout (temps de lever de chaise)
- Amplitudes d'abduction et d'antéflexion des épaules

## 6) Echelle de Brooke et Vignos

### Test d'évaluation de la fonction des bras (Brooke)

Score 1 : Ses bras étant initialement placés le long du corps, le patient est capable de les élever en décrivant un cercle complet jusqu'à ce que les dos de ses mains se touchent au-dessus de sa tête.

Score 2 : Le patient est capable d'élever ses bras au-dessus de sa tête uniquement en fléchissant les coudes (c'est-à-dire en raccourcissant le cercle décrit) ou en se servant de muscles accessoires.

Score 3 : Le patient est incapable d'élever ses bras au-dessus de sa tête, mais il est capable de porter à sa bouche une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau (en se servant des deux mains si nécessaire). Lorsqu'il porte la bouteille à sa bouche, le patient est incapable de fléchir sa tête pour atteindre la bouteille.

Score 4 : Le patient peut porter ses mains à sa bouche, mais il est incapable d'y porter une bouteille en plastique contenant environ 230 g d'eau.

Score 5 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche, mais peut utiliser ses mains pour tenir un stylo ou saisir des pièces de monnaie sur une table.

Score 6 : Le patient est incapable de porter ses mains à sa bouche et est dans l'incapacité de se servir utilement de ses mains.

### Test d'évaluation de la fonction des jambes (Vignos)

Score 1 : Marche et gravit des marches d'escalier sans assistance.

Score 2 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe.

Score 3 : Marche et gravit des marches d'escalier en se tenant à la rampe et avec lenteur (plus de 12 secondes pour quatre marches standard).

Score 4 : Marche sans aide et peut se lever d'une chaise, mais est incapable de gravir des marches d'escalier.

Score 5 : Marche sans aide, mais ne peut se lever d'une chaise ni gravir des marches d'escalier.

Score 6 : Marche uniquement avec une aide.

Score 7 : Se déplace uniquement en fauteuil roulant.

Score 8 : Est contraint de demeurer alité.

## 7) Echelle de mesure de la fonction motrice (MFM) :

L'échelle comporte 32 items cotés selon une échelle de Likert en 4 points. Trois dimensions sont explorées :

- la station debout et les transferts
- la station assise et la motricité proximale des membres,
- la motricité distale.

Sous chaque item, indiquer dans les commentaires si refus, douleur, appareillage lors de la passation.

La cotation générique s'établit ainsi :

0 = ne peut initier la tâche ou la position de départ ne peut être tenue

1 = réalise partiellement l'exercice

2 = réalise incomplètement le mouvement demandé ou complètement mais de façon imparfaite (compensations, durée de maintien de la position insuffisante, lenteur, sans contrôle du mouvement...)

3 = réalise complètement, « normalement » l'exercice, le mouvement étant contrôlé, maîtrisé, dirigé, réalisé à vitesse constante

Plusieurs scores peuvent être calculés :

- un score total (somme de la cote de tous les items)
- un score par domaine.

N° POSITION DE DEPART	COTATION MAXIMALE DE L'ITEM	0	1	2	3
1 Couché sur le dos	Tête dans l'axe : maintient la tête dans l'axe puis la tourne complètement d'un côté puis de l'autre (D2)				
2	soulève la tête et maintient soulevée (D2)				
3	fléchit la hanche et le genou de plus de 90° en décollant le pied du tapis (D2)				
4	Jambe soutenue par l'examineur : de la position du pied relâché en flexion plantaire, réalise une flexion dorsale du pied à 90° par rapport à la jambe (D3)				
5	soulève une main du tapis et la porte jusqu'à l'épaule opposée (D2)				
6	Membres inférieurs demi-fléchis, rotules au zénith, et pieds reposant sur le tapis : soulève le bassin, colonne lombaire, bassin et cuisses alignés et pieds légèrement écartés (D1)				
7	se retourne sur le ventre et dégage les membres supérieurs de dessous le corps (D2)				
8	sans appui des membres supérieurs s'assied sur le tapis (D1)				
9 Assis sur le tapis	sans appui des membres supérieurs, maintient la station assise puis est capable de maintenir un contact entre les 2 mains (D2)				
10	La balle de tennis placée devant le sujet : sans appui des membres supérieurs se penche en avant, touche la balle puis se redresse (D2)				
11	se met debout sans appui des membres supérieurs (D1)				
12 Debout	sans appui des membres supérieurs, s'assied sur la chaise en gardant les pieds légèrement écartés (D1)				
13 Assis sur la chaise	sans appui des membres supérieurs et sans appui contre le dossier de la chaise maintient la position assise, tête et tronc dans l'axe (D2)				
14 Assis sur la chaise ou dans son fauteuil	Tête positionnée en flexion : de la position tête fléchie complètement, relève la tête puis la maintient relevée, le mouvement et le maintien se faisant tête dans l'axe (D2)				
15	Avant-bras posés sur la table, coudes en dehors de la table : porte en même temps les 2 mains sur le sommet du crâne, la tête et le tronc restant dans l'axe (D2)				
16	Le crayon posé sur la table : atteint le crayon avec une main, coude en extension complète en fin de mouvement (D2)				
17	10 pièces de monnaie placées sur la table : prend successivement et stocke 10 pièces de monnaie de 10 centimes dans une main au bout de 20 secondes (D3)				
18	Un doigt posé au centre d'un CD fixe : fait le tour complet du CD avec un doigt, sans appui de la main				
19	Le crayon placé sur la table : prend le crayon placé à côté de sa main puis dessine une série continue de boucles de 1 cm de hauteur dans un cadre de 4 cm de longueur (D3)				
20	La feuille de papier placée dans les mains : déchire la feuille pliée en 4 en commençant par le pli (D3)				
21	La balle de tennis placée sur la table : prend la balle puis retourne sa main complètement en tenant la balle (D3)				
22	Un doigt posé au centre d'un carré fixe : soulève le doigt puis le pose successivement au centre des 8 cases du carré sans toucher le quadrillage (D3)				
23	membres supérieurs le long du corps : pose en même temps les 2 avant-bras et/ou les mains sur la table (D2)				
24 Assis sur la chaise	se met debout, sans appui des membres supérieurs, les pieds légèrement écartés (D1)				
25 Debout avec appui des membres supérieurs sur un matériel	Se lâche puis maintient la station debout pieds légèrement écartés, tête, tronc et membres dans l'axe (D1)				
26	sans appui des membres supérieurs lève un pied, 10 secondes (D1)				
27 Debout	sans appui, se baisse ou se penche, touche le sol avec une main puis se relève (D1)				
28 Debout sans appui	fait 10 pas en avant sur les 2 talons (D1)				
29	fait 10 pas en avant sur une ligne droite (D1)				
30	court sur 10 mètres (D1)				
31	Sur un pied saute sur place 10 fois de suite (D1)				
32	sans appui des membres supérieurs atteint la position accroupie puis se relève, 2 fois de suite (D1)				

## 8) Inclusion Body Myositis-Functional Rating Scale (IBM-FRS)

Echelle disponible exclusivement en anglais. Sources: (164,169)

### 1. Swallowing

- 4 Normal
- 3 Early eating problems-occasional choking
- 2 Dietary consistency changes
- 1 Frequent choking
- 0 Needs tube feeding

### 2. Handwriting (with dominant hand prior to IBM onset)

- 4 Normal
- 3 Slow or sloppy; all words are legible
- 2 Not all words are legible
- 1 Able to grip pen but unable to write
- 0 unable to grip pen

### 3. Cutting food and handling utensils

- 4 Normal
- 3 Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed
- 1 Food must be cut by someone, but can still feed slowly
- 0 Needs to be fed

### 4. Fine motor tasks (opening doors, using keys, picking up small objects)

- 4 Independent
- 3 Slow or clumsy in completing task
- 2 Independent but requires modified techniques or assistive devices
- 1 Frequently requires assistance from caregiver
- 0 Unable

## **5. Dressing**

- 4 Normal
- 3 Independent but with increased effort or decreased efficiency
- 2 Independent but requires assistive devices or modified techniques (Velcro snaps, shirts without buttons, etc)
- 1 Requires assistance from caregiver for some clothing items
- 0 total dependence

## **6. Hygiene (bathing and toileting)**

- 4 Normal
- 3 Independent but with increased effort or decreased activity
- 2 Independent but requires use of assistive devices (shower chair, raised toilet seat, etc)
- 1 Requires occasional assistance from caregiver
- 0 Completely dependent

## **7. Turning in bed and adjusting covers**

- 4 Normal
- 3 Somewhat slow and clumsy but no help needed
- 2 Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty
- 1 Can initiate, but not turn or adjust sheets alone
- 0 Unable or requires total assistance

## **8. Sit to stand**

- 4 Independent (without use of arms)
- 3 Performs with substitute motions (leaning forward, rocking) but without use of arms
- 2 Requires use of arms
- 1 requires assistance from a device or person
- 0 Unable to stand

## **9. Walking**

- 4 Normal
- 3 Slow or mild unsteadiness
- 2 Intermittent use of an assistive device (ankle-foot orthosis, cane, walker)
- 1 Dependent on assistive device
- 0 Wheelchair dependent

## **10. Climbing stairs**

- 4 Normal
- 3 Slow with hesitation or increased effort; uses hand rail intermittently
- 2 Dependent on hand rail
- 1 Dependent on hand rail and additional support (cane or person)
- 0 Cannot climb stairs

The maximum score is 40, and the higher the score the better the functional status of the patient. The IBM-FRS addresses swallowing, handwriting, cutting food, handling utensils, dressing, hygiene, turning in bed, adjusting covers, sit to stand, walking and climbing stairs. The IBM-FRS correlates well with isometric strength and manual muscle testing, and we believe it should be utilized as an end point measurement in future IBM trials.

Source: Amato and Baroh. Inclusion body myositis: old and new concepts. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2009;80;1186-1193 (164).

## Traduction française IBM FRS

### Déglutition

- 4 normal
- 3 problèmes d'alimentation débutants – quelques fausses routes
- 2 changement de consistance des aliments
- 1 fausses routes fréquentes
- 0 nécessité d'une gastrostomie

### Écriture (avec la main dominante avant le début de la maladie)

- 4 normale
- 3 lente ou peu soignée - Tous les mots sont lisibles
- 2 tous les mots ne sont pas lisibles
- 1 capable de tenir un stylo mais incapable d'écrire
- 0 incapable de tenir un stylo

### Coupe des aliments et tenue des couverts

- 4 normale
- 3 lent et malhabile mais sans aide
- 2 peut couper certains aliments de façon lente et malhabile, nécessite de l'aide
- 1 Coupe des aliments par un tiers mais peut s'alimenter lentement
- 0 doit être nourri

### Tâches motrices fines (ouverture des portes, utilisation de clés, de petits objets)

- 4 indépendant
- 3 lent ou malhabile
- 2 indépendant mais nécessite une adaptation
- 1 nécessite une assistance fréquente d'un tiers
- 0 incapable

### Habillage

- 4 normal
- 3 indépendant mais avec effort ou efficacité diminuée
- 2 indépendant mais nécessite des aides techniques (velcro, T-shirt, chemise sans bouton...)
- 1 nécessite l'aide d'un tiers pour certains vêtements
- 0 totalement dépendant

### Hygiène (bain et toilette)

- 4 normal
- 3 indépendant mais avec effort ou efficacité diminuée
- 2 indépendant mais nécessite des aides techniques (siège de douche, rehausseur de toilette..)

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

1 nécessite l'aide d'un tiers de façon occasionnelle  
0 totalement dépendant

### **Se tourner dans le lit et ajuster les couvertures**

4 normal  
3 lent et malhabile mais sans aide  
2 peut se tourner seul et ajuster les draps mais avec grande difficulté  
1 peut initier mais ne peut se tourner ou ajuster les draps seul  
0 incapable ou nécessite une aide totale

### **Se relever de la position assise**

4 indépendant (sans l'aide des bras)  
3 peut le faire avec des mouvements d'aide (balancement, penché en avant) sans l'aide des bras  
2 nécessite l'aide des bras  
1 nécessite une aide technique ou l'aide d'un tiers  
0 incapable

### **Marche**

4 normal  
3 lente ou avec un léger déséquilibre  
2 utilisation intermittente d'une aide technique ( canne, cadre de marche)  
1 dépendant de l'aide technique  
0 dépendant d'un fauteuil roulant

### **Montée des escaliers**

4 normal  
3 lent avec hésitation ou effort accru, utilisation de la rampe intermittent  
2 dépendant de la rampe  
1 dépendant de la rampe et d'une aide (canne, personne)  
0 ne peut pas monter les escaliers

## 9) Echelle d'évaluation des myosites à inclusion, IWCI

Source : (18)

<u>Manoeuvre de Barré</u>	
150 s	15
100 s	10
50 s	5
<50 s	0
<u>Manoeuvre de Mingazzini</u>	
75 s	15
50 s	10
25 s	5
<25 s	0
<u>Flexion nuque, allongé dans le lit</u>	
Contre résistance	10
Sans résistance	5
Impossible	0
<u>De la position allongé dans le lit à debout</u>	
Sans aide des mains	10
Avec aide des mains	5
Impossible	0
<u>Marche</u>	
Normale	10
Avec une canne ou un déambulateur	5
Impossible (fauteuil roulant)	0
<u>De la position assis sur une chaise à debout</u>	
Sans aide des mains	10
Avec aide des mains	5
Impossible	0
<u>Testing musculaire de la flexion des doigts</u>	
MRC=5	10
MRC=3 ou 4	5

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

MRC= 0, 1 ou 2	0
<u>Testing musculaire du quadriceps</u>	
MRC=5	10
MRC=3 ou 4	5
MRC= 0, 1 ou 2	0
<u>Déglutition</u>	
Normale	10
Difficultés mineures ou intermittentes	5
Difficultés sévères ou permanentes	0
<b>Total</b>	<b>..... /100</b>

## 10) Sporadic inclusion body myositis Physical Functioning Assessment (sIFA)

Permet d'évaluer la progression clinique de maladie et son impact sur les fonctions physiques, et les potentiels effets thérapeutiques des essais. Ce score a été élaboré selon les recommandations de « l'United States Food and Drug Administration (FDA) Patient-Reported Outcome Measures (PRO) (171).

L'étude Williams et col. confirment la validité de cette échelle (172).

Le score consiste en 11 items côtés de 0 (absence de difficulté) à 10 (impossible à réaliser):

- 1 Stand from ordinary chair **se lever d'une chaise**
- 2 Get up from the floor **se relever du sol**
- 3 Get on and off toilet **s'asseoir sur et se relever des toilettes**
- 4 Walk on a flat, firm surface **marcher sur le plancher**
- 5 Walk outdoors **marcher à l'extérieur**
- 6 Go up or down 5 steps **monter ou descendre 5 marches d'escalier**
- 7 Step up and down **monter ou descendre un trottoir**
- 8 Swallow liquids **avaler des liquides**
- 9 Swallow solids **avaler des solides**
- 10 Carry a 5-pound object **porter un objet de 5 pounds**
- 11 Grip and use small objects **attraper et utiliser un petit objet**

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

## 11) Echelle de handicap à 9 niveaux de Rotterdam

Veillez cocher le chiffre correspondant le mieux à votre situation actuelle.

Attention aux questions 1 et 2 : Votre déplacement d'une pièce à l'autre ou à l'extérieur n'implique pas forcément le fait que vous soyez capable de marcher. Il est également possible que vous vous déplaçiez en fauteuil roulant par exemple.

### 1. Mobilité à l'intérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer d'une pièce à l'autre, en passant par des portes, seuils, tapis et/ou sols lisses ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer d'une pièce à l'autre

2 = généralement, je me déplace d'une pièce à l'autre avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer d'une pièce à l'autre sans aucune aide

### 2. Mobilité à l'extérieur de la maison

Êtes-vous capable de vous déplacer à l'extérieur, en passant par des trottoirs et autres inégalités de terrain ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de me déplacer à l'extérieur

2 = généralement, je me déplace à l'extérieur avec l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur pratiquement sans aide

4 = je suis capable de me déplacer à l'extérieur sans aucune aide

### 3. Tâches de cuisine

Êtes-vous capable d'effectuer des tâches de cuisine, comme par exemple préparer du thé ou café et le server ? Pour ce faire, êtes-vous capable de prendre des objets d'un placard/tiroir, réfrigérateur, etc. ? (Il peut également s'agir d'autres tâches de cuisine.)

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable d'effectuer ces tâches

2 = je suis capable d'effectuer une partie de ces tâches, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable d'effectuer la plupart de ces tâches pratiquement sans aide

4 = je suis capable d'effectuer toutes ces tâches sans aucune aide

#### **4. Travaux ménagers (à l'intérieur de la maison)**

Êtes-vous capable de faire des travaux ménagers, comme passer l'aspirateur, faire la vaisselle, épousseter, faire la lessive, ... ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

#### **5. Travaux ménagers (à l'extérieur de la maison)**

Êtes-vous capable de faire des courses, jardiner, laver les carreaux, laver la voiture, ... ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces travaux

2 = je suis capable de faire une partie de ces travaux, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

3 = je suis capable de faire la plupart de ces travaux pratiquement sans aide

4 = je suis capable de faire tous ces travaux sans aucune aide

#### **6. Loisirs (à l'intérieur de la maison)**

Êtes-vous capable, par exemple, de lire un journal ou un livre, de téléphoner, de pratiquer un hobby ?

0 = non applicable

1 = je ne suis pas capable de faire ces activités

2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne

- 3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide
- 4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

### **7. Loisirs (à l'extérieur de la maison)**

Êtes-vous capable d'aller à une fête, au théâtre, au cinéma, au concert, au musée ou à une réunion? Êtes-vous capable de faire du sport ?

- 0 = non applicable
- 1 = je ne suis pas capable de faire ces activités
- 2 = je suis capable de faire une partie de ces activités, mais le plus souvent j'ai besoin de l'aide d'une autre personne
- 3 = je suis capable de faire la plupart de ces activités pratiquement sans aide
- 4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

Attention à la question 8 : Lorsque vous n'avez pas de permis de conduire par exemple, répondez à la question comme si c'était faisable, sauf s'il est évident que votre maladie vous empêche de conduire.

### **8. Conduire / prendre le bus ou métro / faire du vélo**

Êtes-vous capable de conduire, prendre le bus ou métro et/ou faire du vélo?

- 0 = non applicable
- 1 = je ne suis pas capable de faire ces activités
- 2 = je ne suis capable de faire qu'une seule de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)
- 3 = je suis capable de faire deux de ces activités (éventuellement avec l'aide d'une autre personne)
- 4 = je suis capable de faire toutes ces activités sans aucune aide

### **9. Travail / études**

Êtes-vous capable de reprendre votre travail/vos études (c'est-à-dire celui ou celles que vous faisiez avant votre maladie) ?

- 0 = non applicable
- 1 = je ne suis pas capable de reprendre mon travail/mes études

---

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

2 = je suis capable de reprendre (partiellement) mon travail/mes études sous une forme adaptée

3 = je suis capable de reprendre partiellement mon travail/mes études  
4 = je suis capable de reprendre entièrement mon travail/mes études

## 12) Index de Barthel

La valeur 0 indique une dépendance totale du patient. La valeur 100 correspond à une complète autonomie.(181)

Item	Description	Score	Dates	
1. Alimentation	Autonome. Capable de se servir des instruments nécessaires. Prend ses repas en un temps raisonnable	10		
	A besoin d'aide, par exemple pour couper	5		
2. Bain	Possible sans aide	5		
3. Continence rectale	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
4. Continence urinaire	Aucun accident	10		
	Accidents occasionnels	5		
5. Déplacements	N'a pas besoin de fauteuil roulant. Autonome sur une distance de 50 m, éventuellement avec des cannes.	15		
	Peut faire 50 mètres avec aide	10		
	Autonome dans un fauteuil roulant, si incapable de marcher.	5		
6. Escaliers	Autonome. Peut se servir de cannes.	10		
	A besoin d'aide et de surveillance.	5		
7. Habillement	Autonome. Lace ses chaussures. Attache ses boutons. Met ses bretelles.	10		
	A besoin d'aide, mais fait au moins la moitié de la tâche dans un temps raisonnable.	5		
8. Soins personnels	Se lave le visage, se coiffe, se brosse les dents, se rase. Peut brancher un rasoir électrique	5		
9. Usage des WC	Autonome. Se sert seul du papier hygiénique, de la chasse d'eau.	10		
	A besoin d'aide pour l'équilibre, pour ajuster ses vêtements et se servir du papier hygiénique.	5		
10. Transfert du lit au fauteuil	Autonome, y compris pour faire fonctionner un fauteuil roulant.	15		
	Surveillance ou aide minime.	10		
	Capable de s'asseoir, mais a besoin d'une aide maximum pour le transfert.	5		
	Score :			

### 13) The Rivermead Mobility Index (182)

	Day						
	Month						
	Year						
<b>Topic and Question:</b>							
<b>Turning over in bed:</b> Do you turn over from your back to your side without help?							
<b>Lying to sitting:</b> From lying in bed, do you get up to sit on the edge of the bed on your own?							
<b>Sitting balance:</b> Do you sit on the edge of the bed without holding on for 10 seconds?							
<b>Sitting to standing:</b> Do you stand up from any chair in less than 15 seconds and stand there for 15 seconds, using hands and/or an aid if necessary?							
<b>Standing unsupported:</b> (Ask to stand) Observe standing for 10 seconds without any aid							
<b>Transfer:</b> Do you manage to move from bed to chair and back without any help?							
<b>Walking inside:</b> (with an aid if necessary): Do you walk 10 meters, with an aid if necessary, but with no standby help?							
<b>Stairs:</b> Do you manage a flight of stairs without help?							
<b>Walking outside:</b> (even ground): Do you walk around outside, on pavements, without help?							
<b>Walking inside:</b> (with no aid): Do you walk 10 meters inside, with no caliper, splint, or other aid (including furniture or walls) without help?							
<b>Picking up off floor:</b> Do you manage to walk five meters, pick something up from the floor, and then walk back without help?							
<b>Walking outside:</b> (uneven ground): Do you walk over uneven ground (grass, gravel, snow, ice etc) without help?							
<b>Bathing:</b> Do you get into/out of a bath or shower and to wash yourself unsupervised and without help?							
<b>Up and down four steps:</b> Do you manage to go up and down four steps with no rail, but using an aid if necessary?							
<b>Running:</b> Do you run 10 meters without limping in four seconds (fast walk, not limping, is acceptable)?							
<b>Total</b>							

Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires PACA Réunion Rhône alpes, site de Marseille et

Centre de référence de Nord Est Ile de France, site de la pitié salpêtrière

Septembre 2021

## Références bibliographiques citées dans le texte

1. Needham M, Mastaglia FL. Inclusion body myositis: current pathogenetic concepts and diagnostic and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2007 Jul;6(7):620–31.
2. Molberg Ø, Dobloug C. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Nov;28(6):657–60.
3. Rose MR, ENMC IBM Working Group. 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2-4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* 2013 Dec;23(12):1044–55.
4. Tasca G, Monforte M, De Fino C, Kley RA, Ricci E, Mirabella M. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic

- inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):956–62.
5. Callan A, Capkun G, Vasanthaprasad V, Freitas R, Needham M. A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies of Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Neuromuscul Dis*. 2017 May 6;
  6. Needham M, Corbett A, Day T, Christiansen F, Fabian V, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis and factors contributing to delayed diagnosis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2008 Dec;15(12):1350–3.
  7. Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):304–13.
  8. Oflazer PS, Deymeer F, Parman Y. Sporadic-inclusion body myositis (s-IBM) is not so prevalent in Istanbul/Turkey: a muscle biopsy based survey. *Acta Myol Myopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2011 Jun;30(1):34–6.

9. Badrising UA, Maat-Schieman M, van Duinen SG, Breedveld F, van Doorn P, van Engelen B, et al. Epidemiology of inclusion body myositis in the Netherlands: a nationwide study. *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1385–7.
10. Suzuki N, Aoki M, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I. Increase in number of sporadic inclusion body myositis (sIBM) in Japan. *J Neurol*. 2012 Mar;259(3):554–6.
11. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, Garen T, Bitter H, Stjärne J, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol*. 2015 Apr;22(4):672-e41.
12. Nakanishi H, Koike H, Matsuo K, Tanaka F, Noda T, Fujikake A, et al. Demographic features of Japanese patients with sporadic inclusion body myositis: a single-center referral experience. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(3):333–7.
13. Tan JA, Roberts-Thomson PJ, Blumbergs P, Hakendorf P, Cox SR,

- Limaye V. Incidence and prevalence of idiopathic inflammatory myopathies in South Australia: a 30-year epidemiologic study of histology-proven cases. *Int J Rheum Dis.* 2013 Jun;16(3):331–8.
14. De Bleecker JL, De Paepe B, Aronica E, de Visser M, ENMC Myositis Muscle Biopsy Study Group, Amato A, et al. 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28-30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD.* 2015 Mar;25(3):268–72.
15. Paltiel AD, Ingvarsson E, Lee DKK, Leff RL, Nowak RJ, Petschke KD, et al. Demographic and clinical features of inclusion body myositis in North America. *Muscle Nerve.* 2015 Oct;52(4):527–33.
16. Dimachkie MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Jan;13(1):321.
17. Phillips BA, Zilko PJ, Mastaglia FL. Prevalence of sporadic inclusion body myositis in Western Australia. *Muscle Nerve.* 2000 Jun;23(6):970–2.

18. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonobe T, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain J Neurol.* 2011 Nov;134(Pt 11):3176–84.
19. Ringel SP, Kenny CE, Neville HE, Giorno R, Carry MR. Spectrum of inclusion body myositis. *Arch Neurol.* 1987 Nov;44(11):1154–7.
20. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, Stevens JC, Litchy WJ. Inclusion body myositis. Observations in 40 patients. *Brain J Neurol.* 1989 Jun;112 ( Pt 3):727–47.
21. Sayers ME, Chou SM, Calabrese LH. Inclusion body myositis: analysis of 32 cases. *J Rheumatol.* 1992 Sep;19(9):1385–9.
22. Beyenburg S, Zierz S, Jerusalem F. Inclusion body myositis: clinical and histopathological features of 36 patients. *Clin Investig.* 1993 May;71(5):351–61.
23. Lindberg C, Persson LI, Björkander J, Oldfors A. Inclusion body myositis: clinical, morphological, physiological and laboratory findings in 18 cases. *Acta Neurol Scand.* 1994 Feb;89(2):123–31.

24. Amato AA, Gronseth GS, Jackson CE, Wolfe GI, Katz JS, Bryan WW, et al. Inclusion body myositis: clinical and pathological boundaries. *Ann Neurol*. 1996 Oct;40(4):581–6.
25. Peng A, Koffman BM, Malley JD, Dalakas MC. Disease progression in sporadic inclusion body myositis: observations in 78 patients. *Neurology*. 2000 Jul 25;55(2):296–8.
26. Felice KJ, North WA. Inclusion body myositis in Connecticut: observations in 35 patients during an 8-year period. *Medicine (Baltimore)*. 2001 Sep;80(5):320–7.
27. Badrising UA, Maat-Schieman MLC, van Houwelingen JC, van Doorn PA, van Duinen SG, van Engelen BGM, et al. Inclusion body myositis. Clinical features and clinical course of the disease in 64 patients. *J Neurol*. 2005 Dec;252(12):1448–54.
28. Cortese A, Machado P, Morrow J, Dewar L, Hiscock A, Miller A, et al. Longitudinal observational study of sporadic inclusion body myositis: implications for clinical trials.

- Neuromuscul Disord NMD.  
2013 May;23(5):404–12.
29. Dobloug GC, Garen T, Brunborg C, Gran JT, Molberg Ø. Survival and cancer risk in an unselected and complete Norwegian idiopathic inflammatory myopathy cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Dec;45(3):301–8.
30. Needham M, James I, Corbett A, Day T, Christiansen F, Phillips B, et al. Sporadic inclusion body myositis: phenotypic variability and influence of HLA-DR3 in a cohort of 57 Australian cases. *J Neurol*
- Neurosurg Psychiatry.  
2008 Sep;79(9):1056–60.
31. Cox FM, Titulaer MJ, Sont JK, Wintzen AR, Verschuuren JJGM, Badrising UA. A 12-year follow-up in sporadic inclusion body myositis: an end stage with major disabilities. *Brain J Neurol.* 2011 Nov;134(Pt 11):3167–75.
32. Cupler EJ, Leon-Monzon M, Miller J, Semino-Mora C, Anderson TL, Dalakas MC. Inclusion body myositis in HIV-1 and HTLV-1 infected patients. *Brain J Neurol.* 1996 Dec;119 ( Pt 6):1887–93.

33. Dalakas MC, Rakocevic G, Shatunov A, Goldfarb L, Raju R, Salajegheh M. Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. *Ann Neurol*. 2007 May;61(5):466–75.
34. Ozden S, Gessain A, Gout O, Mikol J. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Feb 1;32(3):510–4.
35. Brady S, Squier W, Hilton-Jones D. Clinical assessment determines the diagnosis of inclusion body myositis independently of pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Nov;84(11):1240–6.
36. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc*. 2007 Apr;82(4):441–7.

37. Capkun G, Callan A, Tian H, Wei Z, Zhao C, Agashivala N, et al. Burden of illness and healthcare resource use in United States patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2017 May 10;
38. Engel WK, Askanas V. Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S20-29.
39. Lloyd TE, Mammen AL, Amato AA, Weiss MD, Needham M, Greenberg SA. Evaluation and construction of diagnostic criteria for inclusion body myositis. *Neurology*. 2014 Jul 29;83(5):426–33.
40. Milone M. Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies. *Mayo Clin Proc*. 2017 May;92(5):826–37.
41. Needham M, Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: A review of recent clinical advances and current approaches to diagnosis and treatment. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016 Mar;127(3):1764–73.
42. Ghosh PS, Laughlin RS, Engel AG. Inclusion-body

- myositis presenting with facial diplegia. *Muscle Nerve*. 2014 Feb;49(2):287–9.
43. Goodman BP, Liewluck T, Crum BA, Spinner RJ. Camptocormia due to inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012 Dec;14(2):78–81.
44. Ma H, McEvoy KM, Milone M. Sporadic inclusion body myositis presenting with severe camptocormia. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2013 Nov;20(11):1628–9.
45. Benveniste O. [Inclusion-body myositis]. *Rev Med Interne*. 2014 Jul;35(7):472–9.
46. Hund E, Heckl R, Goebel HH, Meinck HM. Inclusion body myositis presenting with isolated erector spinae paresis. *Neurology*. 1995 May;45(5):993–4.
47. Ghosh PS, Milone M. Camptocormia as presenting manifestation of a spectrum of myopathic disorders. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):1008–12.
48. Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, Bryan WW, Fleckenstein JL, Barohn RJ. Isolated neck extensor myopathy: a common

- cause of dropped head syndrome. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):917–21.
49. Houser SM, Calabrese LH, Strome M. Dysphagia in patients with inclusion body myositis. *The Laryngoscope*. 1998 Jul;108(7):1001–5.
50. Cox FM, Verschuuren JJ, Verbist BM, Niks EH, Wintzen AR, Badrising UA. Detecting dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol*. 2009 Dec;256(12):2009–13.
51. Mulcahy KP, Langdon PC, Mastaglia F. Dysphagia in inflammatory myopathy: self-report, incidence, and prevalence. *Dysphagia*. 2012 Mar;27(1):64–9.
52. Murata K-Y, Kouda K, Tajima F, Kondo T. A dysphagia study in patients with sporadic inclusion body myositis (s-IBM). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2012 Aug;33(4):765–70.
53. Wintzen AR, Bots GT, de Bakker HM, Hulshof JH, Padberg GW. Dysphagia in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Dec;51(12):1542–5.

54. Danon MJ, Friedman M. Inclusion body myositis associated with progressive dysphagia: treatment with cricopharyngeal myotomy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 1989 Nov;16(4):436–8.
55. Rodríguez Cruz PM, Needham M, Hollingsworth P, Mastaglia FL, Hillman DR. Sleep disordered breathing and subclinical impairment of respiratory function are common in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD.* 2014 Dec;24(12):1036–41.
56. Della Marca G, Sancricca C, Losurdo A, Di Blasi C, De Fino C, Morosetti R, et al. Sleep disordered breathing in a cohort of patients with sporadic inclusion body myositis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2013 Aug;124(8):1615–21.
57. Cohen R, Lipper S, Dantzker DR. Inclusion body myositis as a cause of respiratory failure. *Chest.* 1993 Sep;104(3):975–7.
58. Voermans NC, Vaneker M, Hengstman GJD, ter Laak HJ, Zimmerman C, Schelhaas HJ, et al. Primary respiratory failure

- in inclusion body myositis. *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11):2191–2.
59. Jethava A, Ali S, Dasanu CA. Primary respiratory failure due to inclusion body myositis: think outside the box. *Conn Med*. 2013 Mar;77(3):155–8.
60. Martin SE, Gondim DD, Hattab EM. Inclusion body myositis involving the diaphragm: report of a pathologically confirmed case. *Neurol India*. 2014 Feb;62(1):66–7.
61. Littleton ET, Man WD, Holton JL, Landon DN, Hanna MG, Polkey MI, et al. Human T cell leukaemia virus type I associated neuromuscular disease causing respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):650–2.
62. Hallowell RW, Ascherman DP, Danoff SK. Pulmonary manifestations of polymyositis/dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35(2):239–48.
63. Zhang L, Wu G, Gao D, Liu G, Pan L, Ni L, et al. Factors Associated with Interstitial Lung Disease in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016;11(5):e0155381.
64. Cox FM, Delgado V, Verschuur JJ, Ballieux BE, Bax JJ, Wintzen AR, et al. The heart in sporadic inclusion body myositis: a study in 51 patients. *J Neurol*. 2010 Mar;257(3):447–51.
65. Lindberg C, Klintberg L, Oldfors A. Raised troponin T in inclusion body myositis is common and serum levels are persistent over time. *Neuromuscul Disord NMD*. 2006 Aug;16(8):495–7.
66. Bodor GS, Survant L, Voss EM, Smith S, Porterfield D, Apple FS. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. *Clin Chem*. 1997 Mar;43(3):476–84.
67. Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001 Aug;44(1):55–67.
68. Prutkin JM, Patton KK. Ventricular tachycardia in a patient with inclusion-body myositis. *Pacing Clin*

- Electrophysiol PACE. 2009 Dec;32(12):e36-39.
69. Stefano G, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. Prevalence of unsuspected and significant mitral and aortic regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2008 Jan;21(1):38–42.
70. Finsterer J, Stöllberger C, Kovacs GG, Sehnel E. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction coincidentally found in sporadic inclusion body myositis. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 20;168(1):610–2.
71. Finsterer J, Stöllberger C, Höftberger R. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in hereditary inclusion body myopathy. *Int J Cardiol.* 2011 Jul 15;150(2):e67-69.
72. Inamori Y, Higuchi I, Inoue T, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Higashi K, et al. Inclusion body myositis coexisting with hypertrophic cardiomyopathy: an autopsy study. *Neuromuscul Disord NMD.* 2012 Aug;22(8):747–54.
73. Ballo P, Chiodi L, Cameli M, Malandrini A, Federico A, Mondillo S, et al. Dilated

- cardiomyopathy and inclusion body myositis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2012 Apr;33(2):367–70.
74. Guerra F, Gelardi C, Capucci A, Gabrielli A, Danieli MG. Subclinical Cardiac Dysfunction in Polymyositis and Dermatomyositis: A Speckle-tracking Case-control Study. *J Rheumatol.* 2017 Apr 1;
75. Badrising UA, Schreuder GMT, Giphart MJ, Geleijns K, Verschuuren JJGM, Wintzen AR, et al. Associations with autoimmune disorders and HLA class I and II antigens in inclusion body myositis. *Neurology.* 2004 Dec 28;63(12):2396–8.
76. Rojana-Udomsart A, Bundell C, James I, Castley A, Martinez P, Christiansen F, et al. Frequency of autoantibodies and correlation with HLA-DRB1 genotype in sporadic inclusion body myositis (s-IBM): a population control study. *J Neuroimmunol.* 2012 Aug 15;249(1–2):66–70.
77. Koffman BM, Rugiero M, Dalakas MC. Immune-mediated conditions and

- antibodies associated with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 1998 Jan;21(1):115–7.
78. Vattemi G, Tonin P, Marini M, Guadagnin ML, Dal Pra B, Simonati A, et al. Sarcoidosis and inclusion body myositis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2008 Sep;47(9):1433–5.
79. Clerici AM, Bono G, Delodovici ML, Azan G, Cafasso G, Micieli G. A rare association of early-onset inclusion body myositis, rheumatoid arthritis and autoimmune thyroiditis: a case report and literature review. *Funct Neurol*. 2013 May;28(2):127–32.
80. Derk CT, Vivino FB, Kenyon L, Mandel S. Inclusion body myositis in connective tissue disorders: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2003 Oct;22(4–5):324–8.
81. Vordenbäumen S, Neuen-Jacob E, Richter J, Schneider M. Inclusion body myositis in a patient with long standing rheumatoid arthritis treated with anti-TNFalpha and rituximab. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):555–8.

82. Dalakas MC. Inflammatory, immune, and viral aspects of inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S33-38.
83. Dalakas MC, Illa I, Gallardo E, Juarez C. Inclusion body myositis and paraproteinemia: incidence and immunopathologic correlations. *Ann Neurol*. 1997 Jan;41(1):100–4.
84. Nakayama T, Horiuchi E, Watanabe T, Murayama S, Nakase H. A case of inclusion body myositis with benign monoclonal gammopathy successfully responding to repeated immunoabsorption. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):230–3.
85. Beck EH, Amato AA, Greenberg SA. Inclusion body myositis and chronic lymphocytic leukemia: a case series. *Neurology*. 2014 Jul 1;83(1):98–9.
86. Arnardottir S, Ansved T, Nennesmo I, Borg K. Report of a patient with inclusion body myositis and CD8+ chronic lymphocytic leukaemia--post-mortem analysis of muscle and brain. *Acta Neurol Scand*. 2001 Feb;103(2):131–5.

87. Greenberg SA, Pinkus JL, Amato AA, Kristensen T, Dorfman DM. Association of inclusion body myositis with T cell large granular lymphocytic leukaemia. *Brain J Neurol.* 2016 May;139(Pt 5):1348–60. *Neurol.* 1995 Jun;37(6):806–10.
88. Hohlfeld R, Schulze-Koops H. Cytotoxic T cells go awry in inclusion body myositis. *Brain J Neurol.* 2016 May;139(Pt 5):1312–4.
89. Dalakas MC, Illa I. Common variable immunodeficiency and inclusion body myositis: a distinct myopathy mediated by natural killer cells. *Ann Neurol.* 2016 Jun;79(6):937–44.
90. Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK, Tsuburaya RS, Yonekawa T, Nonaka I, et al. Hepatitis C virus infection in inclusion body myositis: A case-control study. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):211–7.
91. Lloyd TE, Pinal-Fernandez I, Michelle EH, Christopher-Stine L, Pak K, Sacktor N, et al. Overlapping features of polymyositis and inclusion body myositis in HIV-infected patients. *Neurology.* 2017 Apr 11;88(15):1454–60.

92. Hiniker A, Daniels BH, Margeta M. T-Cell-Mediated Inflammatory Myopathies in HIV-Positive Individuals: A Histologic Study of 19 Cases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016 Mar;75(3):239–45.
93. Herbert MK, Pruijn GJM. Novel serology testing for sporadic inclusion body myositis: disease-specificity and diagnostic utility. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Nov;27(6):595–600.
94. Salajegheh M, Lam T, Greenberg SA. Autoantibodies against a 43 KDa muscle protein in inclusion body myositis. *PloS One.* 2011;6(5):e20266.
95. Pluk H, van Hoeve BJA, van Dooren SHJ, Stammen-Vogelzangs J, van der Heijden A, Schelhaas HJ, et al. Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2013 Mar;73(3):397–407.
96. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, Lam T, Sauld J, Steen H, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis.

- Ann Neurol. 2013  
Mar;73(3):408–18.
97. Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol.* 1984 Aug;16(2):193–208.
98. Salajegheh M, Pinkus JL, Amato AA, Morehouse C, Jallal B, Yao Y, et al. Permissive environment for B-cell maturation in myositis muscle in the absence of B-cell follicles. *Muscle Nerve.* 2010 Oct;42(4):576–83.
99. Bradshaw EM, Orihuela A, McArde SL, Salajegheh M, Amato AA, Hafler DA, et al. A local antigen-driven humoral response is present in the inflammatory myopathies. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2007 Jan 1;178(1):547–56.
100. Greenberg SA, Bradshaw EM, Pinkus JL, Pinkus GS, Burleson T, Due B, et al. Plasma cells in muscle in inclusion body myositis and polymyositis. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1782–7.

101. Greenberg SA, Sanoudou D, Haslett JN, Kohane IS, Kunkel LM, Beggs AH, et al. Molecular profiles of inflammatory myopathies. *Neurology*. 2002 Oct 22;59(8):1170–82.
102. Hunsucker SA, Mitchell BS, Szychala J. The 5'-nucleotidases as regulators of nucleotide and drug metabolism. *Pharmacol Ther*. 2005 Jul;107(1):1–30.
103. Tawara N, Yamashita S, Zhang X, Korogi M, Zhang Z, Doki T, et al. Pathomechanisms of anti-cN1A autoantibodies in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2017 Mar 20;
104. Goyal NA, Cash TM, Alam U, Enam S, Tierney P, Araujo N, et al. Seropositivity for NT5c1A antibody in sporadic inclusion body myositis predicts more severe motor, bulbar and respiratory involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Apr;87(4):373–8.
105. Greenberg SA. Cytoplasmic 5'-nucleotidase autoantibodies in inclusion body myositis: Isotypes and

- diagnostic utility. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):488–92.
106. van Engelen BGM, Pluk H, Pruijn G. G.O.8 The first inclusion body myositis-specific autoantibody: Anti-MUP44 targets the cytosolic 5'-nucleotidase 1A. *Neuromuscul Disord*. 2012 Oct;22(9–10):875.
107. Rothwell S, Cooper RG, Lundberg IE, Gregersen PK, Hanna MG, Machado PM, et al. Immune-Array Analysis in Sporadic Inclusion Body Myositis Reveals HLA-DRB1 Amino Acid Heterogeneity Across the Myositis Spectrum. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2017 May;69(5):1090–9.
108. Lloyd TE, Christopher-Stine L, Pinal-Fernandez I, Tiniakou E, Petri M, Baer A, et al. Cytosolic 5'-Nucleotidase 1A As a Target of Circulating Autoantibodies in Autoimmune Diseases. *Arthritis Care Res*. 2016 Jan;68(1):66–71.
109. Herbert MK, Stammen-Vogelzangs J, Verbeek MM, Rietveld A, Lundberg IE, Chinoy H, et al. Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion

- body myositis versus known autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):696–701.
110. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 25;
111. Catalán-García M, Garrabou G, Morén C, Guitart-Mampel M, Gonzalez-Casacuberta I, Hernando A, et al. BACE-1, PS-1 and sAPP $\beta$  levels are increased in plasma from sporadic inclusion body myositis patients: surrogate biomarkers among inflammatory myopathies. *Mol Med Camb Mass.* 2015 Nov 3;
112. Abdo WF, van Mierlo T, Hengstman GJ, Schelhaas HJ, van Engelen BG, Verbeek MM. Increased plasma amyloid-beta42 protein in sporadic inclusion body myositis. *Acta Neuropathol (Berl).* 2009 Sep;118(3):429–31.
113. Gallay L, Petiot P. Sporadic inclusion-body myositis: Recent advances and the state of the art in

2016. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Oct;172(10):581–6.
114. Kuiperij HB, Abdo WF, van Engelen BG, Schelhaas HJ, Verbeek MM. TDP-43 plasma levels do not differentiate sporadic inclusion body myositis from other inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Dec;120(6):825–6.
115. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol Oxf Engl*. 2015 Jan;54(1):50–63.
116. Gang Q, Bettencourt C, Houlden H, Hanna MG, Machado PM. Genetic advances in sporadic inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Nov;27(6):586–94.
117. Rojana-udomsart A, James I, Castley A, Needham M, Scott A, Day T, et al. High-resolution HLA-DRB1 genotyping in an Australian inclusion body myositis (s-IBM) cohort: an analysis of disease-associated alleles and diplotypes. *J*

- Neuroimmunol. 2012 Sep 15;250(1–2):77–82.
118. Mastaglia FL. Sporadic inclusion body myositis: variability in prevalence and phenotype and influence of the MHC. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2009 Oct;28(2):66–71.
119. Mastaglia FL, Rojana-udomsart A, James I, Needham M, Day TJ, Kiers L, et al. Polymorphism in the TOMM40 gene modifies the risk of developing sporadic inclusion body myositis and the age of onset of symptoms. *Neuromuscul Disord NMD*. 2013 Dec;23(12):969–74.
120. Gang Q, Bettencourt C, Machado PM, Fox Z, Brady S, Healy E, et al. The effects of an intronic polymorphism in TOMM40 and APOE genotypes in sporadic inclusion body myositis. *Neurobiol Aging*. 2015 Apr;36(4):1766.e1-3.
121. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis.

- Nat Genet. 2013 Jun;45(6):664–9.
- Genet. 2013 Feb;45(2):202–7.
122. Dubois PCA, Trynka G, Franke L, Hunt KA, Romanos J, Curtotti A, et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat Genet.* 2010 Apr;42(4):295–302.
123. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet’s disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1. *Nat*
124. Needham M, Hooper A, James I, van Bockxmeer F, Corbett A, Day T, et al. Apolipoprotein epsilon alleles in sporadic inclusion body myositis: a reappraisal. *Neuromuscul Disord NMD.* 2008 Feb;18(2):150–2.
125. Degardin A, Morillon D, Lacour A, Cotten A, Vermersch P, Stojkovic T. Morphologic imaging in muscular dystrophies and inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol.* 2010 Dec;39(12):1219–27.

126. Cox FM, Reijniere M, van Rijswijk CSP, Wintzen AR, Verschuuren JJ, Badrising UA. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in sporadic inclusion body myositis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011 Jun;50(6):1153–61.
127. Cantwell C, Ryan M, O'Connell M, Cunningham P, Brennan D, Costigan D, et al. A comparison of inflammatory myopathies at whole-body turbo STIR MRI. *Clin Radiol.* 2005 Feb;60(2):261–7.
128. Phillips BA, Cala LA, Thickbroom GW, Melsom A, Zilko PJ, Mastaglia FL. Patterns of muscle involvement in inclusion body myositis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Muscle Nerve.* 2001 Nov;24(11):1526–34.
129. Sekul EA, Chow C, Dalakas MC. Magnetic resonance imaging of the forearm as a diagnostic aid in patients with sporadic inclusion body myositis. *Neurology.* 1997 Apr;48(4):863–6.
130. Morrow JM, Sinclair CDJ, Fischmann A, Machado PM, Reilly MM, Yousry TA, et al. MRI

- biomarker assessment of neuromuscular disease progression: a prospective observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):65–77.
131. Noto Y-I, Shiga K, Tsuji Y, Kondo M, Tokuda T, Mizuno T, et al. Contrasting echogenicity in flexor digitorum profundus-flexor carpi ulnaris: a diagnostic ultrasound pattern in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 2014 May;49(5):745–8.
132. Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, Mori A, Terasawa Y, Shimatani Y, et al. Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis. *Eur J Neurol.* 2016 Mar;23(3):588–96.
133. Vu Q, Cartwright M. Neuromuscular ultrasound in the evaluation of inclusion body myositis. *BMJ Case Rep.* 2016 Oct 20;2016.
134. Maetzler W, Reimold M, Schittenhelm J, Vorgerd M, Bornemann A, Kötter I, et al. Increased [11C]PIB-PET levels in inclusion body myositis are indicative of amyloid beta deposition. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry. 2011  
Sep;82(9):1060–2.
135. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004 Mar;55(3):306–19.
136. Simmons Z, Towfighi J. Sporadic inclusion body myositis and hereditary inclusion body myopathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2002 Mar;3(3):122–32.
137. Hanisch F, Kronenberger C, Zierz S, Kornhuber M. The significance of pathological spontaneous activity in various myopathies. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2014 Jul;125(7):1485–90.
138. Kazamel M, Sorenson EJ, Milone M. Clinical and Electrophysiological Findings in Hereditary Inclusion Body Myopathy Compared With Sporadic Inclusion Body Myositis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2016 Jun;17(4):190–6.
139. Joy JL, Oh SJ, Baysal AI. Electrophysiological spectrum of inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 1990 Oct;13(10):949–51.

140. Barkhaus PE, Periquet MI, Nandedkar SD. Quantitative electrophysiologic studies in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 1999 Apr;22(4):480–7.
141. Hokkoku K, Sonoo M, Higashihara M, Stålberg E, Shimizu T. Electromyographs of the flexor digitorum profundus muscle are useful for the diagnosis of inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2012 Aug;46(2):181–6.
142. Yunis EJ, Samaha FJ. Inclusion body myositis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 1971 Sep;25(3):240–8.
143. Fréret M, Drouot L, Obry A, Ahmed-Lacheheb S, Dauly C, Adriouch S, et al. Overexpression of MHC class I in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. *Am J Pathol*. 2013 Sep;183(3):893–904.
144. Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002 Dec;28(6):461–70.

145. Rodríguez Cruz PM, Luo Y-B, Miller J, Junckerstorff RC, Mastaglia FL, Fabian V. An analysis of the sensitivity and specificity of MHC-I and MHC-II immunohistochemical staining in muscle biopsies for the diagnosis of inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord NMD*. 2014 Dec;24(12):1025–35.
146. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve*. 2013 Oct;48(4):477–83.
147. Chahin N, Engel AG. Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):418–24.
148. Brady S, Squier W, Sewry C, Hanna M, Hilton-Jones D, Holton JL. A retrospective cohort study identifying the principal pathological features useful in the diagnosis of inclusion body myositis. *BMJ Open*. 2014 Apr 28;4(4):e004552.
149. Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial and inflammatory changes in

- sporadic inclusion body myositis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Apr;41(3):288–303.
150. Rygiel KA, Tuppen HA, Grady JP, Vincent A, Blakely EL, Reeve AK, et al. Complex mitochondrial DNA rearrangements in individual cells from patients with sporadic inclusion body myositis. *Nucleic Acids Res.* 2016 Jun 20;44(11):5313–29.
151. Lindgren U, Roos S, Hedberg Oldfors C, Moslemi A-R, Lindberg C, Oldfors A. Mitochondrial pathology in inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord* NMD. 2015 Apr;25(4):281–8.
152. Hiniker A, Daniels BH, Lee HS, Margeta M. Comparative utility of LC3, p62 and TDP-43 immunohistochemistry in differentiation of inclusion body myositis from polymyositis and related inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol Commun.* 2013 Jul 1;1:29.
153. Calabrese LH, Mitsumoto H, Chou SM. Inclusion body myositis presenting as treatment-resistant polymyositis. *Arthritis Rheum.* 1987 Apr;30(4):397–403.

154. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 Nov;28(4):723–41.
155. Tawil R, Griggs RC. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 Nov;14(6):653–7.
156. Hilton-Jones D, Brady S. Diagnostic criteria for inclusion body myositis. *J Intern Med.* 2016 Jul;280(1):52–62.
157. Griggs RC, Askanas V, DiMauro S, Engel A, Karpati G, Mendell JR, et al. Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol.* 1995 Nov;38(5):705–13.
158. Hilton-Jones D, Miller A, Parton M, Holton J, Sewry C, Hanna MG. Inclusion body myositis: MRC Centre for Neuromuscular Diseases, IBM workshop, London, 13 June 2008. *Neuromuscul Disord NMD.* 2010 Feb;20(2):142–7.
159. Benveniste O, Hilton-Jones D. International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009.

- Neuromuscul Disord NMD.  
2010 Jun;20(6):414–21.
160. Rose MR, McDermott MP, Thornton CA, Palenski C, Martens WB, Griggs RC. A prospective natural history study of inclusion body myositis: implications for clinical trials. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):548–50.
161. Alfano LN, Yin H, Dvorchik I, Maus EG, Flanigan KM, Mendell JR, et al. Modeling functional decline over time in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2016 Aug 11;
162. Suzuki N, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Nakano S, Murata K-Y, Inamori Y, et al. Multicenter questionnaire survey for sporadic inclusion body myositis in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Nov 8;11(1):146.
163. Price MA, Barghout V, Benveniste O, Christopher-Stine L, Corbett A, de Visser M, et al. Mortality and Causes of Death in Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis: Survey Study Based on the Clinical Experience of Specialists in Australia, Europe and the USA. *J*

- Neuromuscul Dis. 2016  
Mar 3;3(1):67–75.
164. Amato AA, Barohn RJ. Inclusion body myositis: old and new concepts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Nov;80(11):1186–93.
165. Machado P, Brady S, Hanna MG. Update in inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):763–71.
166. Jones K, Pitceathly RDS, Rose MR, McGowan S, Hill M, Badrising UA, et al. Interventions for dysphagia in long-term, progressive muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 9;2:CD004303.
167. Leder SB, Cohn SM, Moller BA. Fiberoptic endoscopic documentation of the high incidence of aspiration following extubation in critically ill trauma patients. *Dysphagia*. 1998;13(4):208–12.
168. Costa MMB. Videofluoroscopy: the gold standard exam for studying swallowing and its dysfunction. *Arq Gastroenterol*. 2010 Dec;47(4):327–8.

169. Jackson CE, Barohn RJ, Gronseth G, Pandya S, Herbelin L, Muscle Study Group. Inclusion body myositis functional rating scale: a reliable and valid measure of disease severity. *Muscle Nerve*. 2008 Apr;37(4):473–6.
170. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group. *Arch Neurol*. 1996 Feb;53(2):141–7.
171. DeMuro C, Lewis S, Lowes L, Alfano L, Tseng B, Gnanasakthy A. Development of the sporadic inclusion body myositis physical functioning assessment. *Muscle Nerve*. 2016 Oct;54(4):653–7.
172. Williams V, Coles T, Gnanasakthy A, Demuro C, Yarr S, Williams N, et al. Psychometric validation of a patient-reported measure of physical functioning in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 2016 Oct;54(4):658–65.
173. Miller FW, Rider LG, Chung YL, Cooper R,

Danko K, Farewell V, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatol Oxf Engl*. 2001 Nov;40(11):1262–73.

174. Rider LG, Werth VP, Huber AM, Alexanderson H, Rao AP, Ruperto N, et al. Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire

(C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous

- Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Arthritis Care Res.* 2011 Nov;63 Suppl 11:S118-157.
175. van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Mar;54(3):244–7.
176. Allenbach Y, Benveniste O, Decostre V, Canal A, Eymard B, Herson S, et al. Quadriceps strength is a sensitive marker of disease progression in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD.* 2012 Nov;22(11):980–6.
177. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Feb;39(2):142–8.
178. Jørgensen AN, Aagaard P, Nielsen JL, Christiansen M, Hvid LG, Frandsen U, et al. Physical function and muscle strength in sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 2017 Feb 10;

179. Alfano LN, Lowes LP, Dvorchik I, Yin H, Maus EG, Flanigan KM, et al. The 2-min walk test is sufficient for evaluating walking abilities in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2014 Mar;24(3):222–6.
180. McCarthy EK, Horvat MA, Holsberg PA, Wisenbaker JM. Repeated chair stands as a measure of lower limb strength in sexagenarian women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Nov;59(11):1207–12.
181. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10(2):61–3.
182. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991 Jun;13(2):50–4.
183. Sadjadi R, Rose MR, Muscle Study Group. What determines quality of life in inclusion body myositis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Oct;81(10):1164–6.

184. Askanas V, Engel WK. Sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies: current concepts of diagnosis and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 1998 Nov;10(6):530–42.
185. Roda RH, Schindler AB, Blackstone C, Mammen AL, Corse AM, Lloyd TE. Laing distal myopathy pathologically resembling inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Dec;1(12):1053–8.
186. Udd B. Distal myopathies--new genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord NMD.* 2012 Jan;22(1):5–12.
187. Askanas V, Engel WK. New advances in inclusion-body myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1993 Nov;5(6):732–41.
188. Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):377–81.

189. Martinsson T, Oldfors A, Darin N, Berg K, Tajsharghi H, Kyllerman M, et al. Autosomal dominant myopathy: missense mutation (Glu-706 --> Lys) in the myosin heavy chain IIa gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 19;97(26):14614–9.
190. Stojkovic T, Hammouda EH, Richard P, López de Munain A, Ruiz-Martinez J, Camaño P, et al. Clinical outcome in 19 French and Spanish patients with valosin-containing protein myopathy associated with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia. *Neuromuscul Disord* NMD. 2009 May;19(5):316–23.
191. Liewluck T, Milone M, Mauermann ML, Castro-Couch M, Cerhan JH, Murthy NS. A novel VCP mutation underlies scapulooperoneal muscular dystrophy and dropped head syndrome featuring lobulated fibers. *Muscle Nerve*. 2014 Aug;50(2):295–9.
192. Palmio J, Sandell S, Suominen T, Penttilä S, Raheem O, Hackman P, et al. Distinct distal myopathy phenotype caused by VCP gene mutation in a Finnish family. *Neuromuscul Disord*

- NMD. 2011 Aug;21(8):551–5.
193. Peyer A-K, Kinter J, Hench J, Frank S, Fuhr P, Thomann S, et al. Novel valosin containing protein mutation in a Swiss family with hereditary inclusion body myopathy and dementia. *Neuromuscul Disord* NMD. 2013 Feb;23(2):149–54.
194. Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. *J Neurol Sci*. 1981 Jul;51(1):141–55.
195. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M, Olender T, et al. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet*. 2001 Sep;29(1):83–7.
196. Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z. GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):385–92.

197. Yabe I, Higashi T, Kikuchi S, Sasaki H, Fukazawa T, Yoshida K, et al. GNE mutations causing distal myopathy with rimmed vacuoles with inflammation. *Neurology*. 2003 Aug 12;61(3):384–6.
198. Tanboon J, Rongsa K, Pithukpakorn M, Boonyapisit K, Limwongse C, Sangruchi T. A Novel Mutation of the GNE Gene in Distal Myopathy with Rimmed Vacuoles: A Case with Inflammation. *Case Rep Neurol*. 2014 Jan;6(1):55–9.
199. Harms MB, Sommerville RB, Allred P, Bell S, Ma D, Cooper P, et al. Exome sequencing reveals DNAJB6 mutations in dominantly-inherited myopathy. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):407–16.
200. Bandyopadhyay S, Wicklund M, Specht CS. Novel presentation of Pompe disease: Inclusion-body myositis-like clinical phenotype. *Muscle Nerve*. 2015 Sep;52(3):466–7.
201. Larue S, Maisonobe T, Benveniste O, Chapelon-Abrieu C, Lidove O, Papo T, et al. Distal muscle involvement in granulomatous myositis can mimic inclusion body

- myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):674–7.
202. Lavian M, Goyal N, Mozaffar T. Sporadic inclusion body myositis misdiagnosed as idiopathic granulomatous myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2016 Nov;26(11):741–3.
203. Layzer R, Lee HS, Iverson D, Margeta M. Dermatomyositis with inclusion body myositis pathology. *Muscle Nerve*. 2009 Sep;40(3):469–71.
204. Schellenberg KL, Johnston WSW, Kalra S, Resch L, Johnson ES. Inclusion body myositis masquerading as amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2010 Sep;37(5):687–91.
205. Dabby R, Lange DJ, Trojaborg W, Hays AP, Lovelace RE, Brannagan TH, et al. Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease. *Arch Neurol*. 2001 Aug;58(8):1253–6.
206. Pradat P-F, Bruneteau G. [Differential diagnosis and atypical subsets of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol*

- (Paris). 2006 Jun;162 Spec No 2:4S81-84S90.
207. Dalakas MC. Sporadic inclusion body myositis--diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Aug;2(8):437-47.
208. Choi YC, Park GT, Kim TS, Sunwoo IN, Steinert PM, Kim SY. Sporadic inclusion body myositis correlates with increased expression and cross-linking by transglutaminases 1 and 2. *J Biol Chem*. 2000 Mar 24;275(12):8703-10.
209. Greenberg SA. Theories of the pathogenesis of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Jun;12(3):221-8.
210. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):203-6.
211. Greenberg SA. Inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Nov;23(6):574-8.
212. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle

- disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007 Nov;19(6):550–9.
213. Johari M, Arumilli M, Palmio J, Savarese M, Tasca G, Mirabella M, et al. Association study reveals novel risk loci for sporadic inclusion body myositis. *Eur J Neurol.* 2017 Apr;24(4):572–7.
214. Garlepp MJ, Laing B, Zilko PJ, Ollier W, Mastaglia FL. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol.* 1994 Oct;98(1):40–5.
215. Moussa CE-H, Fu Q, Kumar P, Shtifman A, Lopez JR, Allen PD, et al. Transgenic expression of beta-APP in fast-twitch skeletal muscle leads to calcium dyshomeostasis and IBM-like pathology. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2006 Oct;20(12):2165–7.
216. Askanas V, McFerrin J, Baqué S, Alvarez RB, Sarkozi E, Engel WK. Transfer of beta-amyloid precursor protein gene using adenovirus vector causes mitochondrial abnormalities in cultured normal human muscle.

- Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Feb 6;93(3):1314–9.
217. McFerrin J, Engel WK, Askanas V. Impaired innervation of cultured human muscle overexpressing betaAPP experimentally and genetically: relevance to inclusion-body myopathies. *Neuroreport*. 1998 Oct 5;9(14):3201–5.
218. Schmidt J, Barthel K, Zschüntzsch J, Muth IE, Swindle EJ, Hombach A, et al. Nitric oxide stress in sporadic inclusion body myositis muscle fibres: inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents interleukin-1 $\beta$ -induced accumulation of  $\beta$ -amyloid and cell death. *Brain J Neurol*. 2012 Apr;135(Pt 4):1102–14.
219. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Inclusion body myositis: a degenerative muscle disease associated with intra-muscle fiber multi-protein aggregates, proteasome inhibition, endoplasmic reticulum stress and decreased lysosomal degradation. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2009 Jul;19(3):493–506.
220. Askanas V, Engel WK, Nogalska A. Sporadic inclusion-body myositis: A

- degenerative muscle disease associated with aging, impaired muscle protein homeostasis and abnormal mitophagy. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1852(4):633–43.
221. Askanas V, Engel WK. Molecular pathology and pathogenesis of inclusion-body myositis. *Microsc Res Tech*. 2005 Jul;67(3–4):114–20.
222. Murphy MP, Golde TE. Inclusion-body myositis and Alzheimer disease: two sides of the same coin, or different currencies altogether? *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S65-68.
223. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: muscle-fiber molecular pathology and possible pathogenic significance of its similarity to Alzheimer's and Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2008 Dec;116(6):583–95.
224. Levacic D, Peddareddygari LR, Nochlin D, Sharer LR, Grewal RP. Inclusion-body myositis associated with Alzheimer's disease. *Case Rep Med*. 2013;2013:536231.

225. Lünemann JD, Schmidt J, Schmid D, Barthel K, Wrede A, Dalakas MC, et al. Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2007 May;61(5):476–83.
226. Nogalska A, Terracciano C, D’Agostino C, King Engel W, Askanas V. p62/SQSTM1 is overexpressed and prominently accumulated in inclusions of sporadic inclusion-body myositis muscle fibers, and can help differentiating it from polymyositis and dermatomyositis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009 Sep;118(3):407–13.
227. Temiz P, Weihl CC, Pestronk A. Inflammatory myopathies with mitochondrial pathology and protein aggregates. *J Neurol Sci*. 2009 Mar 15;278(1–2):25–9.
228. Mendell JR, Sahenk Z, Gales T, Paul L. Amyloid filaments in inclusion body myositis. Novel findings provide insight into nature of filaments. *Arch Neurol*. 1991 Dec;48(12):1229–34.
229. Mirabella M, Alvarez RB, Bilak M, Engel WK, Askanas V. Difference in

- expression of phosphorylated tau epitopes between sporadic inclusion-body myositis and hereditary inclusion-body myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Jul;55(7):774–86.
230. Salajegheh M, Pinkus JL, Taylor JP, Amato AA, Nazareno R, Baloh RH, et al. Sarcoplasmic redistribution of nuclear TDP-43 in inclusion body myositis. *Muscle Nerve.* 2009 Jul;40(1):19–31.
231. Wehl CC, Temiz P, Miller SE, Watts G, Smith C, Forman M, et al. TDP-43 accumulation in inclusion body myopathy muscle suggests a common pathogenic mechanism with frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Oct;79(10):1186–9.
232. Askanas V, Engel WK. Inclusion-body myositis: a myodegenerative conformational disorder associated with Abeta, protein misfolding, and proteasome inhibition. *Neurology.* 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S39-48.
233. Wehl CC, Baloh RH, Lee Y, Chou T-F, Pittman SK, Lopate G, et al. Targeted sequencing and

- identification of genetic variants in sporadic inclusion body myositis. *Neuromuscul Disord NMD*. 2015 Apr;25(4):289–96.
234. Gang Q, Bettencourt C, Machado PM, Brady S, Holton JL, Pittman AM, et al. Rare variants in SQSTM1 and VCP genes and risk of sporadic inclusion body myositis. *Neurobiol Aging*. 2016 Nov;47:218.e1-218.e9.
235. Meyer H, Weihl CC. The VCP/p97 system at a glance: connecting cellular function to disease pathogenesis. *J Cell Sci*. 2014 Sep 15;127(Pt 18):3877–83.
236. Ju J-S, Fuentealba RA, Miller SE, Jackson E, Piwnicka-Worms D, Baloh RH, et al. Valosin-containing protein (VCP) is required for autophagy and is disrupted in VCP disease. *J Cell Biol*. 2009 Dec 14;187(6):875–88.
237. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, Mangion J, Olavesen M, Cundy T, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet*.

- 2002 Oct 15;11(22):2735–9.
238. Rea SL, Majcher V, Searle MS, Layfield R. SQSTM1 mutations--bridging Paget disease of bone and ALS/FTLD. *Exp Cell Res.* 2014 Jul 1;325(1):27–37.
239. Güttches A-K, Brady S, Krause K, Maerkens A, Uszkoreit J, Eisenacher M, et al. Proteomics of rimmed vacuoles define new risk allele in inclusion body myositis. *Ann Neurol.* 2017 Feb;81(2):227–39.
240. Pankiv S, Johansen T. FYCO1: linking autophagosomes to microtubule plus end-directing molecular motors. *Autophagy.* 2010 May;6(4):550–2.
241. Allenbach Y, Chaara W, Rosenzweig M, Six A, Prevel N, Mingozi F, et al. Th1 response and systemic treg deficiency in inclusion body myositis. *PloS One.* 2014;9(3):e88788.
242. Ray A, Amato AA, Bradshaw EM, Felice KJ, DiCapua DB, Goldstein JM, et al. Autoantibodies produced at the site of tissue damage provide evidence of humoral autoimmunity in inclusion

- body myositis. *PloS One*. 2012;7(10):e46709.
243. Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, van Engelen BGM. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015 May;129(5):611–24.
244. Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):393–4.
245. Muth IE, Zschüntzsch J, Kleinschnitz K, Wrede A, Gerhardt E, Balcarek P, et al. HMGB1 and RAGE in skeletal muscle inflammation: Implications for protein accumulation in inclusion body myositis. *Exp Neurol*. 2015 Sep;271:189–97.
246. Schmidt K, Wienken M, Keller CW, Balcarek P, Münz C, Schmidt J. IL-1 $\beta$ -Induced Accumulation of Amyloid: Macroautophagy in Skeletal Muscle Depends on ERK. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:5470831.
247. Jones KL, Sejersen T, Amato AA, Hilton-Jones D, Schmidt J, Wallace AC, et

- al. A protocol to develop clinical guidelines for inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2016 Apr;53(4):503–7.
248. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jan;88(1):83–105.
249. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1060–8.
250. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology*. 2001 Feb 13;56(3):323–7.
251. Muscle Study Group. Randomized pilot trial of high-dose beta1NF-1a in patients with inclusion body myositis. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):718–20.
252. Breithaupt M, Schmidt J. Update on treatment of inclusion body myositis.

- Curr Rheumatol Rep. 2013 May;15(5):329.
253. Mastaglia FL, Needham M. Inclusion body myositis: a review of clinical and genetic aspects, diagnostic criteria and therapeutic approaches. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2015 Jan;22(1):6–13.
254. Saltychev M, Mikkelsen M, Laimi K. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2015 Jun 30;
255. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol.* 2011 Jun;13(3):311–23.
256. Barohn RJ, Amato AA, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Inclusion body myositis: explanation for poor response to immunosuppressive therapy. *Neurology.* 1995 Jul;45(7):1302–4.
257. Kalla R, Soumakiyan M, Tuck S. A case of inclusion body myositis responsive to prednisolone therapy. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun;28 Suppl 1:S21-22.

258. Soueidan SA, Dalakas MC. Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology*. 1993 May;43(5):876–9.
259. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. 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*. 2012 Mar 27;78(13):1009–15.
260. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):712–6.
261. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Simon A, Herson S, et al. Intravenous immunoglobulin for dysphagia of inclusion body myositis. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):326.
262. Walter MC, Lochmüller H, Toepfer M, Schlotter B, Reilich P, Schröder M, et al.

- High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2000 Jan;247(1):22–8.
263. Dobloug C, Walle-Hansen R, Gran JT, Molberg Ø. Long-term follow-up of sporadic inclusion body myositis treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study of 16 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Dec;30(6):838–42.
264. Zschüntzsch J, Voss J, Creus K, Sehmisch S, Raju R, Dalakas MC, et al. Provision of an explanation for the inefficacy of immunotherapy in sporadic inclusion body myositis: quantitative assessment of inflammation and  $\beta$ -amyloid in the muscle. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):4094–103.
265. Mukunda BN, Dileep Kumar P, Smith HR. Long-lasting effectiveness of intravenous immunoglobulin in a patient with inclusion-body myositis. *Ann Intern Med.* 2001 Jun 19;134(12):1156.
266. Cherin P, Delain J-C, de Jaeger C, Crave J-C. Subcutaneous

- Immunoglobulin Use in Inclusion Body Myositis: A Review of 6 Cases. *Case Rep Neurol.* 2015 Dec;7(3):227–32.
267. Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic approaches in myositis. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Jun;13(3):182–91.
268. Pars K, Garde N, Skripuletz T, Pul R, Dengler R, Stangel M. Subcutaneous immunoglobulin treatment of inclusion-body myositis stabilizes dysphagia. *Muscle Nerve.* 2013 Nov;48(5):838–9.
269. Cherin P, Belizna C, Cartry O, Lascu-Dubos G, de Jaeger C, Delain J-C, et al. Long-term subcutaneous immunoglobulin use in inflammatory myopathies: A retrospective review of 19 cases. *Autoimmun Rev.* 2016 Mar;15(3):281–6.
270. Muscle Study Group. Randomized pilot trial of beta1NF1a (Avonex) in patients with inclusion body myositis. *Neurology.* 2001 Nov 13;57(9):1566–70.
271. Badrising UA, Maat-Schieman MLC, Ferrari MD, Zwinderman AH, Wessels JAM, Breedveld

- FC, et al. Comparison of weakness progression in inclusion body myositis during treatment with methotrexate or placebo. *Ann Neurol.* 2002 Mar;51(3):369–72.
272. Lindberg C, Trysberg E, Tarkowski A, Oldfors A. Anti-T-lymphocyte globulin treatment in inclusion body myositis: a randomized pilot study. *Neurology.* 2003 Jul 22;61(2):260–2.
273. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology.* 2001 Jan 9;56(1):94–6.
274. Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci.* 2001 Apr 1;185(2):119–22.
275. Quartuccio L, De Marchi G, Scott CA, Ferraccioli G, Beltrami CA, De Vita S. Treatment of inclusion body myositis with cyclosporin-A or tacrolimus: successful long-term management in

- patients with earlier active disease and concomitant autoimmune features. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Apr;25(2):246–51.
276. Rutkove SB, Parker RA, Nardin RA, Connolly CE, Felice KJ, Raynor EM. A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis. *Neurology.* 2002 Apr 9;58(7):1081–7.
277. Barohn RJ, Herbelin L, Kissel JT, King W, McVey AL, Saperstein DS, et al. Pilot trial of etanercept in the treatment of inclusion-body myositis. *Neurology.* 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S123-124.
278. Kelly JJ, Madoc-Jones H, Adelman LS, Andres PL, Munsat TL. Total body irradiation not effective in inclusion body myositis. *Neurology.* 1986 Sep;36(9):1264–6.
279. Dau PC. Leukocytapheresis in inclusion body myositis. *J Clin Apheresis.* 1987;3(3):167–70.
280. Dalakas MC, Rakocevic G, Schmidt J, Salajegheh M, McElroy B, Harris-Love MO, et al. Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis.

- Brain J Neurol. 2009 Jun;132(Pt 6):1536–44.
281. Greenberg SA. Comment on alemtuzumab and inclusion body myositis. *Brain J Neurol*. 2010 May;133(Pt 5):e135; author reply e136.
282. Schmidt K, Kleinschnitz K, Rakocevic G, Dalakas MC, Schmidt J. Molecular treatment effects of alemtuzumab in skeletal muscles of patients with IBM. *BMC Neurol*. 2016 Apr 16;16:48.
283. Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, David WS, Salajegheh M, Praestgaard J, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2239–46.
284. Sancricca C, Mora M, Ricci E, Tonali PA, Mantegazza R, Mirabella M. Pilot trial of simvastatin in the treatment of sporadic inclusion-body myositis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2011 Oct;32(5):841–7.
285. Yamada T, Minohara M, Imaiso Y, Sakae N, Hara H, Tanaka K, et al. High-dose vitamin C therapy for inclusion body myositis.

- Fukuoka Igaku Zasshi  
Hukuoka Acta Medica.  
2001 Apr;92(4):99–104.
286. Kieran D, Kalmar B, Dick JRT, Riddoch-Contreras J, Burnstock G, Greensmith L. Treatment with arimoclomol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med.* 2004 Apr;10(4):402–5.
287. Ahmed M, Machado PM, Miller A, Spicer C, Herbelin L, He J, et al. Targeting protein homeostasis in sporadic inclusion body myositis. *Sci Transl Med.* 2016 Mar 23;8(331):331ra41.
288. Kosmidis ML, Alexopoulos H, Tzioufas AG, Dalakas MC. The effect of anakinra, an IL1 receptor antagonist, in patients with sporadic inclusion body myositis (sIBM): a small pilot study. *J Neurol Sci.* 2013 Nov 15;334(1–2):123–5.
289. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, Alexanderson H, Pieper J, Amoudruz P, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive

- response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2014 May;73(5):913–20.
290. Kitazawa M, Vasilevko V, Cribbs DH, LaFerla FM. Immunization with amyloid-beta attenuates inclusion body myositis-like myopathology and motor impairment in a transgenic mouse model. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2009 May 13;29(19):6132–41.
291. Terracciano C, Nogalska A, Engel WK, Askanas V. In AbetaPP-overexpressing cultured human muscle fibers proteasome inhibition enhances phosphorylation of AbetaPP751 and GSK3beta activation: effects mitigated by lithium and apparently relevant to sporadic inclusion-body myositis. *J Neurochem.* 2010 Jan;112(2):389–96.
292. Kitazawa M, Trinh DN, LaFerla FM. Inflammation induces tau pathology in inclusion body myositis model via glycogen synthase kinase-3beta. *Ann Neurol.* 2008 Jul;64(1):15–24.
293. Sugarman MC, Yamasaki TR, Oddo S, Echevoyen JC, Murphy

- MP, Golde TE, et al. Inclusion body myositis-like phenotype induced by transgenic overexpression of beta APP in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 30;99(9):6334–9.
294. Lloyd TE. Novel therapeutic approaches for inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):658–64.
295. St Guily JL, Moine A, Périé S, Bokowy C, Angelard B, Chaussade S. Role of pharyngeal propulsion as an indicator for upper esophageal sphincter myotomy. *The Laryngoscope*. 1995 Jul;105(7 Pt 1):723–7.
296. Griggs RC. The current status of treatment for inclusion-body myositis. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S30-32.
297. Verma A, Bradley WG, Adesina AM, Sofferman R, Pendlebury WW. Inclusion body myositis with cricopharyngeus muscle involvement and severe dysphagia. *Muscle Nerve*. 1991 May;14(5):470–3.
298. Riminton DS, Chambers ST, Parkin PJ, Pollock M, Donaldson IM. Inclusion body myositis

- presenting solely as dysphagia. *Neurology*. 1993 Jun;43(6):1241–3.
299. Darrow DH, Hoffman HT, Barnes GJ, Wiley CA. Management of dysphagia in inclusion body myositis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Mar;118(3):313–7.
300. Williams RB, Grehan MJ, Hersch M, Andre J, Cook IJ. Biomechanics, diagnosis, and treatment outcome in inflammatory myopathy presenting as oropharyngeal dysphagia. *Gut*. 2003 Apr;52(4):471–8.
301. Murata K-Y, Kouda K, Tajima F, Kondo T. Balloon dilation in sporadic inclusion body myositis patients with Dysphagia. *Clin Med Insights Case Rep*. 2013;6:1–7.
302. Di Pede C, Masiero S, Bonsangue V, Ragona RM, Del Felice A. Botulinum toxin and rehabilitation treatment in inclusion body myositis for severe oropharyngeal dysphagia. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2016 Oct;37(10):1743–5.
303. Liu LWC, Tarnopolsky M, Armstrong D. Injection

- of botulinum toxin A to the upper esophageal sphincter for oropharyngeal dysphagia in two patients with inclusion body myositis. *Can J Gastroenterol*. 2004 Jun;18(6):397–9.
304. Kitamura T, Nakase H, Iizuka H. Risk factors for aspiration pneumonia after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gerontology*. 2007;53(4):224–7.
305. Alexanderson H, Lundberg IE. Exercise as a therapeutic modality in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):201–7.
306. Phillips BA, Mastaglia FL. Exercise therapy in patients with myopathy. *Curr Opin Neurol*. 2000 Oct;13(5):547–52.
307. Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, Fleisher TA, Feuerstein IM, Hurley BF, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis. *Muscle Nerve*. 1997 Oct;20(10):1242–8.
308. Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K. Sporadic

- inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. *J Rehabil Med.* 2003 Jan;35(1):31–5.
309. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, Philippe DL, Eastwood PR, Walters SE, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009 Jun;10(4):178–84.
310. Gualano B, Ugrinowitsch C, Neves M, Lima FR, Pinto ALS, Laurentino G, et al. Vascular occlusion training for inclusion body myositis: a novel therapeutic approach. *J Vis Exp JoVE.* 2010 Jun 5;(40).
311. Cordeiro de Souza L, Campos JF, Daher LP, Furtado da Silva P, Ventura A, do Prado PZ, et al. Mechanical ventilation weaning in inclusion body myositis: feasibility of isokinetic inspiratory muscle training as an adjunct therapy. *Case Rep Crit Care.* 2014;2014:902541.

312. Bartolome G, Neumann S. Swallowing therapy in patients with neurological disorders causing cricopharyngeal dysfunction. *Dysphagia*. 1993;8(2):146–9.
313. Bodén K, Hallgren A, Witt Hedström H. Effects of three different swallow maneuvers analyzed by videomanometry. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2006 Sep;47(7):628–33.
314. Kahrilas PJ, Logemann JA, Krugler C, Flanagan E. Volitional augmentation of upper esophageal sphincter opening during swallowing. *Am J Physiol*. 1991 Mar;260(3 Pt 1):G450-456.
315. Malandraki GA, Kaufman A, Hind J, Ennis S, Gangnon R, Waclawik A, et al. The effects of lingual intervention in a patient with inclusion body myositis and Sjögren’s syndrome: a longitudinal case study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Aug;93(8):1469–75.
316. Bernhardt K, Oh T, Kaufman K. Stance control orthosis trial in patients with inclusion body myositis. *Prosthet Orthot Int*. 2011 Mar;35(1):39–44.

317. Mortenson AR, Sprung J, Cavalcante AN, Watson JC, Weingarten TN. Inclusion body myositis and anesthesia: a case series. *J Clin Anesth.* 2016 Jun;31:282–7.
318. Dunlap HV, Macneil LG, Tarnopolsky MA. Functional impairment in patients with sporadic Inclusion Body Myositis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2014 Mar;41(2):253–9.