

## TRAITEMENT DES POLYMYOSITES ET DERMATOMYOSITES

*Pr Patrick CHERIN*

On distingue, au sein des myosites ou myopathies inflammatoires primitives (M.I.I), trois groupes principaux, selon les aspects cliniques et immuno-histochimiques : les dermatomyosites (DM), les polymyosites (PM) et les myosites à inclusions (IBM) (1, 2). Ces trois affections, d'un grand polymorphisme clinique et évolutif ont en commun une atteinte inflammatoire dysimmunitaire des muscles striés. Leurs étiologies, encore méconnues, associent facteurs environnementaux et génétiques. Leurs mécanismes pathogéniques sont désormais bien différenciés :

La PM est caractérisée par un infiltrat inflammatoire essentiellement composé de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces lymphocytes entourent la cellule musculaire et relarguent des cytokines, des

molécules d'adhésion (L-sélectines, intégrines) et des métalloprotéinases (MMP-2, MMP-9) (1, 2, 3, 4). Le passage des lymphocytes T CD8+ à l'intérieur de la cellule myocytaire, par un mécanisme dit de *tunnellisation myocytaire*, est pathognomonique de la PM et de l'IBM. L'ensemble de ces mécanismes, avec le relargage de perforine et le « baiser du CD8 », entraînent la nécrose de la cellule myocytaire (5). Par ailleurs, il a été montré que le répertoire des cellules T CD8+ contenues dans l'infiltrat inflammatoire des patients atteints de PM était restreint, de type oligoclonal (6). Les PM et les IBM se caractérisent également par l'expression diffuse par les cellules myocytaires du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe I. Enfin, il existe une expression par les lymphocytes de métalloprotéinases, notamment 2 et 9, qui détruisent les collagénases et permettent ainsi l'adhésion des cellules T CD8+ sur les cellules myocytaires (1,2, 3).

Dans les DM, l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire T CD4+ et B, est dirigé contre les cellules endothéliales du tissu musculaire, entraînant une thrombose et une raréfaction des capillaires et des

artérioles musculaires. Les cellules endothéliales et, à un moindre degré, les cellules musculaires proches du tissu endothélial, expriment des molécules du CMH de classe I (1). L'attaque par le complexe d'attaque membranaire C5bC9 entraîne une lyse osmotique des cellules endothéliales, une disparition des capillaires musculaires et donc une nécrose ischémique du tissu musculaire. La DM est donc une vasculopathie, caractérisée par une atrophie périfasciculaire pathognomonique. Le caractère périfasciculaire est en grande partie liée au fait que la périphérie du fascicule est plus sensible à l'ischémie.

Les différents progrès réalisés ces dernières années en immunomyologie, l'apparition de myopathies génétiques parfois cliniquement et histologiquement très proches des myosites, ont conduit récemment le groupe Européen de l'ENMC à proposer de nouveaux critères diagnostiques dans ces myosites (7).

Le pronostic des M.I.I. est grave. Avant l'ère de la corticothérapie, le taux de mortalité dépassait 60%. Depuis les traitements par les corticoïdes, les immunosuppresseurs

et/ou les IgIV, le taux de survie atteint 90%. Les principaux facteurs de mauvais pronostic restent l'existence d'un cancer, la présence de troubles pharyngés et/ou d'une atteinte viscérale, pulmonaire ou cardiaque. Cependant, malgré cet arsenal thérapeutique, la récupération fonctionnelle n'est que de 30% à 40% (8). Des progrès thérapeutiques doivent donc encore être réalisés pour diminuer les séquelles musculaires des patients.

Le traitement des myosites primitives (PM et DM) reste encore à l'heure actuelle empirique et superposable malgré des mécanismes physiopathogéniques différents (1, 2, 8). Parmi les centaines de publications concernant les MI, seules trois rapportent des études randomisées versus placebo. Les études, y compris celles concernant les traitements corticoïdes, sont donc essentiellement des études ouvertes, prospectives ou rétrospectives. Les corticoïdes restent malgré tout le traitement de référence empirique des M.I.I. Dans 40% à 50% des cas, du fait d'une intolérance, de l'apparition d'une dépendance ou de leur inefficacité, une deuxième ligne de traitement est nécessaire : immunosuppresseur (méthotrexate ou

azathioprine), ou plus récemment immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

### A) LA CORTICOTHERAPIE

La corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j de prednisone) associée aux mesures hygiéno-diététiques usuelles (notamment prévention de l'ostéoporose par les biphosphonates, régime hyposodé, sans sucres rapides et pauvre en graisses saturées), constitue le traitement de première intention des M.I.I. (1, 2, 8).

Une efficacité clinique survient en 3 à 8 semaines après le début de la corticothérapie, mais des améliorations retardées sont possibles (2). L'augmentation des posologies au delà d'1 mg/kg/j chez l'adulte est très rarement bénéfique. Ces fortes doses doivent être maintenues plusieurs semaines (4 à 10 semaines en moyenne), jusqu'à régression de l'ensemble des signes cliniques et nette diminution ou normalisation du taux des enzymes musculaires (2, 8). Une décroissance lente de la corticothérapie est alors entreprise, en limitant au maximum celle-ci à 10 % de la dose précédente toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à une dose minimale efficace à maintenir (2). La survenue d'une rechute

clinique aux testings musculaires répétés justifie la réascension des doses de prednisone, sachant qu'il faudra toujours se poser la question d'une rechute ou de l'existence d'une autre myopathie, notamment cortisonique, justifiant l'aide de l'IRM musculaire (9, 10). Par contre, de simples fluctuations des taux des CPK ne justifient pas systématiquement une modification de la corticothérapie.

En l'absence de déficit moteur; de simples myalgies, une élévation isolée des enzymes musculaires ou une forme cutanée pure (DM amyopathique) ne justifient pas en règle d'une corticothérapie générale.

Les bolus de méthylprednisolone, précédant la corticothérapie orale, même s'ils sont fréquemment utilisés en pratique clinique dans les formes sévères, notamment avec atteinte du carrefour pharyngé, n'ont jamais fait la preuve absolue de leur intérêt (11, 12).

Cependant, au fur et à mesure de l'évolution, 30 à 50 % des PM et DM vont développer une résistance primitive ou secondaire, une intolérance ou une dépendance aux corticoïdes, justifiant alors l'adjonction d'une seconde ligne thérapeutique : agent immunosuppresseur ou IgIV.

## **B) LES TRAITEMENTS DE SECONDE INTENTION :**

### **B-1) LES AGENTS IMMUNOSUPPRESSEURS :**

Compte tenu principalement d'un ratio bénéfice/coût intéressant, les immunosuppresseurs sont en règle les plus employés en seconde intention: notamment azathioprine ou méthotrexate. Leur efficacité n'a cependant été rapportée dans la littérature qu'au cours d'études ouvertes non comparatives (8).

#### **a) Azathioprine :**

L'azathioprine (2 à 3 mg/kg/j per os) permet la formation d'un nucléotide atypique (antimétabolite) inhibant la biosynthèse des nucléotides puriques et agit comme agent immunosuppresseur et antimétabolite. Dans le traitement des PM/DM, plusieurs études ouvertes font état d'une efficacité dans 50 à 60 % des cas. Cependant, Bunch dans une étude comparant un groupe de 8 sujets traités par corticoïdes plus placebo versus un groupe de 8 patients traités par corticoïdes plus azathioprine, n'a pas observé de différence significative entre les 2 groupes à 3 mois, mais un bénéfice fonctionnel et une épargne

cortisonique à 3 ans (13, 14). La tolérance est bonne, sous réserve d'une surveillance hématologique, digestive, hépatique et infectieuse.

#### **b) Méthotrexate :**

Le méthotrexate a été proposé dès 1968 dans les PM corticorésistantes (15). Il inhibe la dihydrofolate-réductase (DHFR) nécessaire à la synthèse de nucléotides puriques et de thymidilate. Le méthotrexate bloque ainsi la synthèse des acides nucléiques des cellules cibles, en l'occurrence immunitaires, de façon cycle-dépendant. Il existe des résistances cellulaires naturelles au méthotrexate par défaut de transport. Dans les PM et DM, son efficacité semble modérément rapide (6 à 12 semaines) avec, sur les études ouvertes publiées, 50 à 70 % de bons résultats (2, 8). Le méthotrexate semble plus efficace que l'azathioprine, notamment dans certains sous-groupes de myosites associés aux anti-synthétases (16). Son utilisation permet en règle une épargne cortisonique. L'administration s'effectue par injection hebdomadaire intramusculaire ou per os à la posologie de 15 à 25 mg par semaine. La toxicité potentielle est

principalement hématologique, hépatique et pulmonaire. La bonne tolérance habituelle de ce produit peut être améliorée par l'administration associée d'acide folinique. Le potentiel oncogène des agents immunosuppresseurs, notamment chez les sujets porteurs du virus EBV, justifie une surveillance étroite chez les patients traités.

En cas de résistance au méthotrexate en utilisation usuelle, certains auteurs ont montré l'intérêt dans des petites études ouvertes, de l'association méthotrexate et azathioprine faible dose, ou du méthotrexate intraveineux forte dose associée à la leucovorine.

## **B-2) LES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES :**

Depuis les premières publications rapportant l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) dans les myosites corticorésistantes ([17](#), [18](#)), de nombreuses études ouvertes ont confirmé ces résultats, principalement dans les DM mais aussi les PM de l'adulte. Leur efficacité est estimée à 60-70 % des PM/DM. Les IgIV sont utilisées à la dose de 2 g/kg/cure de façon mensuelle avec un nombre

moyen de 6 cures à pleines doses. Une amélioration clinique est généralement notée après la seconde cure ([18](#)). Les IgIV permettent une épargne cortisonique et peuvent éviter, diminuer ou retarder les immunosuppresseurs ([18](#), [19](#)). Il s'agit de la seule thérapeutique ayant montré son efficacité versus placebo dans les myosites ([20](#)). Un arrêt progressif, notamment avec un passage en entretien à demi-dose durant 4 à 6 cures, permettrait d'éviter les rechutes à court terme parfois observé à l'arrêt brutal du traitement et de réduire les coûts ([19](#)). Les IgIV peuvent être actuellement proposées en seconde intention, en alternative aux immunosuppresseurs, ou en cas d'échec de ceux-ci. Leur tolérance est excellente. La principale contre-indication aux IgIV est le déficit en IgA avec anticorps anti-IgA, à l'origine de réactions anaphylactiques sévères. Cependant, la prévalence d'un déficit en IgA dans les PM/DM est faible, équivalente à celle de la population générale ([21](#)).

Dans les modèles expérimentaux animaux, les IgIV bloquent les processus inflammatoires et nécrotiques, ainsi que les dépôts de complément dans les tissus musculaires. Au cours de l'étude

contrôlée versus placebo portant sur 15 DM réfractaires de l'adulte traités par IgIV, Dalakas et coll. ont montré que l'amélioration clinique des DM était accompagnée d'une diminution significative de dépôts intravasculaires du C5bC9, de l'expression du CMH de classe I par les myocytes et d'une augmentation de la densité vasculaire aux biopsies musculaires réalisées après IgIV ([20](#), [22](#)).

L'efficacité des IgIV semble moindre en première intention, limitant leurs indications dans ce cadre, aux formes viro-induites ou en cas de contre-indication aux corticoïdes ([23](#)).

## **C) LES TRAITEMENTS DE TROISIEME LIGNE :**

### **C-1) Cyclophosphamide et chlorambucil :**

Le cyclophosphamide oral ou intraveineux et le chlorambucil semblent inefficaces sur l'atteinte musculaire des myosites ([2](#)). Certains auteurs ont rapporté des succès limités du cyclophosphamide en association avec la prednisone dans les pneumopathies interstitielles des myosites, qui constituent la principale indication de cet immunosuppresseur dans les myosites ([24](#), [25](#)).

### **C-2) Ciclosporine :**

La ciclosporine a été initialement proposée dans les DM réfractaires de l'enfant ([26](#)). Depuis, plusieurs études ouvertes sur de courtes séries ont montré l'intérêt de la ciclosporine dans 50 à 70 % des myosites corticorésistantes, à la posologie de 5 à 7,5 mg/kg/j. Son efficacité semble supérieure dans les DM, notamment chez l'enfant. Son action est cependant suspensive, surtout chez l'adulte, la maladie rechutant fréquemment à la diminution ou l'arrêt des doses. Cependant, certains auteurs ont montré l'intérêt de la ciclosporine en traitement de première intention dans la DM de l'adulte ([27](#)).

### **C-3) Nouveaux immunosuppresseurs :**

Le Mycophenolate mofetil (30 mg/kg/j) est une prodrogue inactive qui, après hydrolyse libère de l'acide mycophénolique bloquant la prolifération des lymphocytes B et T en inhibant sélectivement et de manière réversible la synthèse des nucléosides guanosiques. Il inhiberait également la production de diverses cytokines et molécules d'adhésion.

Son intérêt dans les myopathies inflammatoires semble plus controversé. Plusieurs séries ouvertes ont montré des résultats contradictoires concernant son efficacité dans les myosites (28).

#### **C-4) Autres thérapeutiques :**

Après les premiers résultats encourageants de quelques études ouvertes sur l'intérêt éventuel des **plasmaphèreses**, une étude comparative randomisée concluait à l'inefficacité des échanges plasmatiques dans les myosites chroniques (29). Les plasmaphèreses peuvent cependant être (rarement) indiquées dans les myosites aiguës et graves, après échec des thérapeutiques classiques, et systématiquement associées à un agent immunosuppresseur voire à des IgIV pour éviter tout effet rebond à l'arrêt des plasmaphèreses (30).

**L'irradiation corporelle totale** a été utilisée dans les myosites sévères et rebelles. La survenue d'effets secondaires graves voire mortels doit fortement limiter ces indications (31).

Enfin, l'**hydroxychloroquine** peut être utile dans les lésions cutanées de DM, mais ne possède aucune action sur les manifestations musculaires (2, 8).

## **D) TRAITEMENT**

### **SYMPTOMATIQUE DANS LES PM ET DM :**

La survenue de troubles de déglutition impose l'arrêt de l'alimentation par voie orale, une alimentation entérale ou parentérale et une surveillance en milieu réanimatoire.

La prévention des pneumopathies d'inhalation, la kinésithérapie (passive et douce lors des poussées inflammatoires, active et régulière dès les premières semaines de corticothérapie passées, jusqu'à la fin de la corticothérapie) et l'ergothérapie sont indispensables dans la prise en charge de ces patients (2). La kinésithérapie et la réadaptation musculaire sont absolument indispensables, favorisant le trophisme musculaire, luttant contre la myopathie stéroïdienne et améliorant la vascularisation myocytaire.

De multiples traitements ont été tentés sans succès dans les calcinoses de l'enfant. Les poussées inflammatoires peuvent être parfois en partie contrôlées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs calciques ou la colchicine. Seule la chirurgie plastique est utile

dans les formes ulcérées ou volumineuses.

### **E) CAS PARTICULIERS DES FORMES GRAVES DE PM OU DM :**

Les formes sévères ou avec mauvais pronostic (dysphagie voire pneumopathie de déglutition, pneumopathie interstitielle (32), atteinte cardiaque, formes musculaires très rapidement évolutives ou avec déficit sévère) doivent justifier d'emblée d'une bithérapie associant corticothérapie et immunosupresseurs ou corticoïdes et IVIg (8). C'est dans les formes extrêmement sévères (pneumopathie interstitielle évolutive sévère, myocardite lymphocytaire spécifique) que peuvent se discuter les indications de greffe de moelle osseuse, en cours d'évaluation et possible thérapeutique future (33, 34).

### **F) LES THERAPEUTIQUES FUTURES ?**

De nouvelles molécules, anti-TNF, nouveaux immunosuppresseurs ou autres thérapeutiques sont en cours de développement.

#### **F-1) Les nouveaux immunosuppresseurs**

Le tacrolimus (FK506), dérivé de la ciclosporine, supprime les réponses

immunitaires ou humorales en inhibant la production des interleukines 2,3, 4 ainsi que de l'interféron gamma. Il réduit également la production de monoxyde d'azote par la NO synthase de type 2. Les résultats du tacrolimus dans les modèles expérimentaux de myosite chez la souris SJL/J sont encourageants (35). Le FK506 pourrait constituer une alternative thérapeutique intéressante dans les myosites chez l'homme.

La Fludarabine est un analogue de l'adénine utilisé dans le traitement des hémopathies. Une étude pilote sur la fludarabine 20 mg/m<sup>2</sup>/mois durant 6 mois chez 16 patients avec dermatomyosite ou polymyosite réfractaire, a montré une efficacité chez 4 patients, une absence d'amélioration clinique chez 7 patients et un arrêt de l'étude pour mauvaise tolérance pour 5 autres patients.

#### **F-2) Les anti-cytokines : ANTI-TNF:**

Plusieurs auteurs avaient montré un rôle prépondérant de certaines cytokines pro-inflammatoires à l'origine du déclenchement de l'affection. Parmi

ces cytokines, le TNF $\alpha$  semble occuper une place prépondérante dans la DM et probablement la PM. Des publications récentes ont permis d'apporter un éclairage nouveau sur le rôle central du TNF $\alpha$ . Pachman et al (36) ont mis en évidence un polymorphisme du locus du TNF $\alpha$  dans la région promotrice 308 (G --->A) chez les DM juvéniles. Les auteurs ont montré que la présence de l'allèle TNF $\alpha$ -308A était significativement associée à des occlusions capillaires plus sévères dans les tissus musculaires, une production accrue de TNF $\alpha$  intramusculaire, une durée prolongée de la DM et l'existence d'une calcinose sous cutanée, surtout chez les homozygotes TNF $\alpha$ -308AA par rapport aux DM TNF $\alpha$ -308AG ou TNF $\alpha$ -308GG.

Les taux plasmatiques de thrombospondine-1 (TSP-1), glycoprotéine responsable de thromboses et d'hyperplasie des cellules musculaires lisses vasculaires, sont significativement plus élevés chez les DM juvéniles comparés aux témoins, surtout chez les patients porteurs de l'allèle TNF $\alpha$  308A, témoignant du rôle du polymorphisme du TNF $\alpha$  dans la genèse des DM juvéniles (37). Ce

polymorphisme a également été retrouvé avec une fréquence équivalente dans les PM.

De la génétique à la physiopathogénie puis au traitement, le pas a été rapidement franchi grâce à l'apparition récente sur le marché d'inhibiteurs du TNF $\alpha$ . Quelques observations ont été rapportées au cours des myosites, de traitement par des agents inhibant spécifiquement le TNF $\alpha$  : anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  de séquence humanisée (cA2-Infliximab) ; et les agonistes des récepteurs solubles du TNF $\alpha$  (Etanercept) (38, 39).

### **F-3) Autres thérapeutiques envisagées :**

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (dirigés contre les lymphocytes B) ont été tentés avec succès dans quelques observations de myosites, incitant à la réalisation d'études contrôlées.

Parmi les nouvelles molécules, les anticorps monoclonaux humains de haute affinité produits à partir de souris «transchromosomiques» éviteront les problèmes d'immunisation observés avec les anticorps chimériques ou humanisés.

Citons également les molécules anti-métalloprotéinases en cours de

développement, et les futurs modulateurs des voies de signalisation. Ainsi les MAP-kinases (mitogen activated protein kinases) participent à la régulation des cytokines pro-inflammatoires tels que l'interleukine-1 ou le TNF $\alpha$ . Leurs stimulations via des récepteurs membranaires, aboutissent à l'activation de nombreux gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, la réponse immunitaire, la croissance cellulaire et tissulaire. De nombreux inhibiteurs sélectifs de ces voies de signalisation sont en cours d'expérimentation chez l'animal et pour certains d'entre eux, en phase I chez l'homme.

**REFERENCES :**

- 1) DALAKAS M.C, HOHLFELD R : Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003 ; 362 : 971-82.
- 2) CHERIN P.: Recognition and management of myositis. *Drugs* 1997, 54 : 39-49.
- 3) HENRIKSSON KG, SANDSTEDT P: Polymyositis-treatment and prognosis : a study of 107 patients. *Act. Neurol. Scand*. 1982, 65 : 280-300.
- 4) LUNDBERG I, KRATZ AK, ALEXANDERSON H, PATARROYO M.: Decreased expression of interleukin-1alpha, interleukin-1beta, and cell adhesion molecules in muscle tissue following corticosteroid treatment in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43 : 336-48.
- 5) CHERIN P., HERSON S., CREVON M.C., HAUW J.J., CERVERA P., GALANAUD P., EMILIE D. : Mechanisms of lysis by activated cytotoxic cells expressing perforin and granzyme-B genes and the protein TIA-1 in muscle biopsies of myositis. *J. Rheumatol.*, 1996, 23 : 1135-1142.
- 6) BENVENISTE O, CHERIN P, MAISONOBE T, et al. : Severe perturbations of the blood T cell repertoire in polymyositis but not in dermatomyositis patients. *J. Immunol*. 2001, 167 : 3521-3529
- 7) HOOGENDIJK JE, AMATO AA, LECKY BR, and the STUDY GROUP. : 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2004 ; 14 : 337-45.
- 8) CHERIN P : Traitement des myopathies inflammatoires cortico-résistantes. *Rev Méd Interne* 2004, 25 : S22 – S25.
- 9) DION E, CHERIN P , PAYAN C, FOURNET JC, PAPO T, MAISONOBE T, AUBERTON E, CHOSIDOW O, GODEAU P, PIETTE JC, HERSON S, GRENIER P : Magnetic resonance imaging criteria for distinguishing between inclusion body myositis and polymyositis. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 1897-906.
- 10) DION E, CHERIN P : Apport de l'IRM musculaire dans les myopathies inflammatoires. *Rev Méd Interne* 2004, 25 : 435-441.
- 11) LAXER R.M., STEIN L.D., PETTY R.E. : Intravenous pulse methylprednisolone treatment of juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 1987, 30, 328-334.
- 12) HUANG JL : Long-term prognosis of patients with juvenile dermatomyositis initially treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 : 621-624.
- 13) BUNCH T.W., WORTHINGTON J.W., COMBS J.J., ILSTRUP D.M., ENGEL A.G. : Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med*. 1980, 92, 365-369.
- 14) BUNCH T.W., Prednisone and azathioprine for polymyositis. Long-term follow-up. *Arthritis Rheum*. 1981, 24, 45-48.

- 15)MALAVIYA A.N., MANY A., SCHWARTZ R.S. : Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *Lancet* 1968, 2, 485-488.
- 16)JOFFE MM, LOVE LA, LEFF RL, et al.: Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am. J. Med.* 1993, 94: 379-387.
- 17)CHERIN P., HERSON S., WECHSLER B., PIETTE J.C., BLETRY O., ZIZA J.M., DEGENNES C., GODEAU P. : Intravenous immunoglobulin for polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*, 1990, 336, 2 : 116.
- 18)CHERIN P., HERSON S., WECHSLER B., PIETTE J.C., BLETRY O., COUTELLIER A., ZIZA J.M., GODEAU P.: Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: An open study with 20 adult patients. *Am. J. Med.*, 1991, 91, 162-168.
- 19)CHERIN P, PELLETIER S, TEIXEIRA A, LAFORET P, GENEREAU T, SIMON A, MAISONOBE T, EYMARD B, HERSON S : Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic refractory polymyositis : an open study with 35 adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 : 467-474.
- 20) DALAKAS MC, ILLA I, DAMBROSIA JM, SOUEIDAN SA, STEIN DP, OTERO C, et al. : A controlled trial of high dose intravenous immune globulin, infusions as treatment for dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1993, 329 : 1993-2000.
- 21)CHERIN P, HERSON S, WECHSLER B, BLETRY O, PIETTE JC, GODEAU P : Autoimmune diseases, IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment. *Am. J. Med.*, 1992, 93 : 114-115.
- 22)BASTA M., DALAKAS M.C.: High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J. Clinical Invest.* 1994; 94: 1729-1735.
- 23)CHERIN P., PIETTE J.C., WECHSLER B., BLETRY O., ZIZA J.M., LARAKI R., GODEAU P, HERSON S.: Intravenous gammaglobulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: a report of 11 cases. *J. Rheumatol.* 1994, 21, 1092-1097.
- 24)AL JANADI M, SMITH CD, KARSH J: Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1989, 16: 1592-1596.
- 25)TANAKA F, ORIGUCHI T, MIGITA K, TOMINAGA M, KAWAKAMI A, KAWABE Y, EGUCHI K. : Successful combined therapy of cyclophosphamide and cyclosporine for acute exacerbated interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. *Intern Med.* 2000 ; 39 : 428-30.

- 26)HECKMATT J., SAUNDERS C., PETERS A.M., et al : Cyclosporin in juvenile dermatomyositis. *Lancet*, 1989, 1, 1063-1066.
- 27)GRAU JM, HERRERO C, CASADEMONT J, FERNANDEZ-SOLA J, URBANO-MARQUEZ A: Cyclosporine A as first choice therapy in dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1994, 21: 381-382.
- 28)TAUSCHE AK, MEURER M. Mycophenolate mofetil for dermatomyositis. *Dermatology.* 2001; 202 : 341-343.
- 29)MILLER F., LEITMAN S.F., CRONIN M.E., et al. : Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326: 1380-1382.
- 30)CHERIN P., POURRAT J., BUSSEL A., AUPERIN I., HERSON S. : Plasma exchange in polymyositis and dermatomyositis: Analysis of 57 cases. *Clin. Exp. Rheum.*, 1995, 13 : 270-271.
- 31)CHERIN P., HERSON S., COUTELLIER A., BLETRY O., PIETTE J.C. : Failure of total body irradiation in polymyositis: report of three cases. *Brit. J. Rheumatol.*, 1992, XXXI : 282-283.
- 32)MARIE I, HACHULLA E, CHERIN P, et al. : Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002 ; 47 : 614-622.
- 33)FARGE D, BREBAN M, GUILLEVIN L, PIETTE JC, CABANE J, CHERIN P, et le groupe ISAMAIR : Les greffes de moelle dans le traitement des maladies auto-immunes. *Presse Méd*, 1999 : 28 : 1488-94.
- 34)BINGHAM S, GRIFFITHS B, MCGONAGLE D, SNOWDEN JA, MORGAN G, EMERY P. : Autologous stem cell transplantation for rapidly progressive Jo-1-positive polymyositis with long-term follow-up. *Br J Haematol.* 2001; 113 : 840-841.
- 35)NEMOTO H, NEMOTO K, SUGIMOTO H, KINOSHITA M. : FK506 suppressed the inflammatory change of EAM in SJL/J mice. *J Neurol Sci* 2001 ; 193 : 7-11.
- 36)PACHMAN LM, LIOTTA-DAVIS MR, HONG DK, KINSELLA TR, MENDEZ EP, KINDER JM, CHEN EH.: TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2368-2377.
- 37)LUTZ JL, FEDCYNA TO, HUWILER K, LECHMAN TS, CRAWFORD S, PACHMAN. LM : Increased plasma thrombospondin-1 levels are associated with the TNF 308 polymorphism in children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 (Suppl): S175, N°651
- 38)AMARILLO CKS : Etanercept is effective in the treatment of polymyositis/dermatomyositis which is refractory to conventional therapy including steroids and other disease modifying agents. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 (Suppl): S193, N°757.
- 39) HENGSTMAN G, VAN DEN HOOGEN F, VAN ENGELEN B,

BARRERA P, NETEA M, VAN DE  
PUTTE NIJMEGEN L : Anti-TNF-  
blockade with infliximab in  
polymyositis and dermatomyositis.  
Arthritis Rheum 2000 ; 43 (Suppl):  
S193, N°758.