

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3338

Utilité des anticorps anti- cytoplasme dans le dépistage des myopathies de chevauchement (syndrome des anti-synthétases)

Etudiante

Anne-Claude Fahrni

Tuteur

Dr. Camillo Ribì MER

Service d'immunologie et allergie

Dpt de médecine, CHUV

Expert

Prof. Dr. Laurent Nicod

Service de pneumologie

Dpt de médecine, CHUV

Lausanne, le 15.12.2016

ABSTRACT

Introduction

Les myopathies inflammatoires forment un groupe hétérogène parmi les maladies du tissu conjonctif. Certaines se présentent cliniquement comme un chevauchement entre différentes connectivites. Le syndrome des anti-synthétases (SAS) en particulier se définit par l'association d'anticorps anti-synthétases et d'éléments cliniques divers, comprenant notamment myosite, pneumopathie interstitielle, polyarthrite, phénomène de Raynaud et hyperkératose fissurée des mains.

Objectifs et méthodes

Notre objectif est d'étudier la valeur diagnostique des anticorps anti-synthétases et de l'immunofluorescence cytoplasmique dans le SAS. Nous étudions rétrospectivement les caractéristiques cliniques des patients ayant présenté une positivité pour un anticorps anti-synthétase au laboratoire d'immunologie et allergie du CHUV ces douze dernières années. Nous dressons un tableau comparatif des caractéristiques des patients avec un SAS avéré et ceux présentant d'autres diagnostics. Nous nous intéressons plus particulièrement à l'atteinte pulmonaire et à la co-expression d'anticorps anti-SSA, deux facteurs pronostics rapportés dans la littérature.

Résultats et discussion

Parmi les 127 patients positifs pour un anticorps anti-synthétase et avec données cliniques exploitables, 34 avaient un SAS avéré. L'anticorps associé était dans 85% des cas un anti-Jo-1 et dans 15 % un anti-PL7. Les caractéristiques de nos patients correspondent à ceux d'autres études: Trois quart d'entre eux souffrent d'une pneumopathie interstitielle, principalement de type non spécifique. L'atteinte pulmonaire est plus fréquente et plus sévère chez ceux avec un anticorps anti-PL7. Une néoplasie est retrouvée chez 35 % des patients. En comparant le

groupe SAS aux 93 patients avec d'autres diagnostics, nous constatons que la fluorescence cytoplasmique est plus fréquente dans le SAS, tandis qu'un pattern homogène ou moucheté est plus souvent retrouvé dans l'autre groupe. La fréquence de polyarthrite est la même dans les deux groupes, tandis que les atteintes pulmonaires, musculaires et cutanées sont plus fréquentes dans la SAS. En conséquence, les valeurs de créatine kinase étaient significativement plus élevées dans le groupe SAS, tandis que la capacité vitale forcée, le volume expiratoire maximal seconde et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone étaient plus basses dans ce groupe. Parmi les patients avec SAS traités, tous ont reçu initialement des corticoïdes et dans la moitié des cas un immunosuppresseur y était associé. Enfin, l'immunofluorescence cytoplasmique ($p= 0.006$) et la pneumopathie interstitielle ($p= 0.045$) sont significativement plus fréquente chez les patients co-exprimant des anti-SSA.

Conclusion

Décrit il y a une vingtaine d'années, le SAS est difficile à diagnostiquer au vu de sa rareté et de sa présentation clinique hétérogène. L'apport de la sérologie est primordial. Un aspect cytoplasmique à l'immunofluorescence indirecte semble peu utile pour le dépistage, compte-tenu de sa faible spécificité. Elle permet cependant de renforcer la spécificité d'un dépistage d'anticorps anti-synthétases pour le diagnostic de SAS. Les anti-SSA aussi sont associés aux SAS avérés et plus généralement à une pneumopathie interstitielle. Le dépistage des anticorps anti-synthétases quant à lui semble doté d'une spécificité limitée, puisque le nombre de patients anti-Jo-1 positifs sans éléments en faveur d'un SAS est le double de celui avec un SAS avéré. Les SAS anti-PL7 présentent une fréquence accrue de pneumopathie, tandis que SAS anti-Jo-1 ont plus souvent une myopathie cliniquement manifeste. Le traitement a nécessité une association d'immunosuppresseurs et corticostéroïdes dans deux tiers des cas. La DLCO moyenne s'améliore sous traitement. Un quart des patients souffrent aussi d'une néoplasie, ce qui doit motiver une recherche active.

Mots-clés : [syndrome des anti-synthétases] ; [anti-Jo1] ; [myopathie inflammatoire] ; [pneumopathie interstitielle] ; [anti-SSA]

Titre anglais: Anticytoplasmic antibodies in the screening for overlapping myositis (anti-synthetase syndrome)

Table des matières

1. Introduction.....p.6

- 1.1 Syndrome des anti-synthétases
- 1.2 Epidémiologie et étiologie
- 1.3 Anticorps anti-synthétases
- 1.4 Manifestations cliniques
- 1.5 Dépistage
- 1.6 Pronostic
- 1.7 Traitement
- 1.8 Objectifs

2. Méthodologie.....p.14

- 2.1 Patients et variables recueillies
- 2.2 Objectifs
- 2.3 Méthodes statistiques

3. Résultats.....p.18

- 3.1 Caractéristiques des patients avec un diagnostic de syndrome des anti-synthétases
- 3.2 Caractéristiques des patients positifs pour un anticorps anti-synthétases et avec d'autres diagnostics
- 3.3 Comparaison des patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré aux patients sans syndrome documenté
- 3.4 Comparaison des patients anti-SSA positifs et négatifs
- 3.5 Traitement et évolution des patients avec SAS avéré

4. Discussion.....	p.21
4.1. Caractéristiques des patients avec un SAS avéré	
4.2. Comparaison des patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré aux patients sans syndrome documenté	
4.3. Dépistage des anticorps anti-synthétases	
4.4 Traitement initial et de maintien	
4.5 Association avec néoplasies	
4.6. Forces et limites de cette étude	
5. Conclusion.....	p.30
6. Bibliographie.....	p.31
7. Remerciements.....	p.35
8. Tableaux et Figures.....	p.36

1. Introduction

1.1 Syndrome des anti-synthétases (SAS)

Les myopathies inflammatoires sont un groupe hétérogène au sein des maladies du tissu conjonctif (connectivites). Elles sont caractérisées par un processus inflammatoire chronique intéressant préférentiellement le muscle squelettique, mais pouvant également toucher la peau, les poumons, les articulations ainsi que d'autres systèmes d'organes. De nos jours, on distingue plusieurs types de myopathies inflammatoires telles que la dermatomyosite, les myosites de chevauchement (anciennement polymyosites), les myosites à inclusions ou encore les myosites nécrosantes immuno-médiées. Cependant, leur différenciation clinique reste difficile car ces formes diverses de myosites peuvent se superposer ou s'associer à d'autres pathologies. La découverte d'anticorps associés aux myosites a permis de mieux caractériser certains groupes. Ainsi parmi les myosites de chevauchement, la présence d'anticorps anti-synthétases permet de distinguer une entité importante : le syndrome des anti-synthétases (SAS). Décrit pour la première fois en 1989, il se définit par la présence d'anticorps anti-synthétases associés à une clinique évocatrice [1]. En effet, une seule ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes peuvent faire partie de ce syndrome : myosite, pneumopathie interstitielle, polyarthrite, phénomène de Raynaud et hyperkératose fissurée des mains dénommée «mains de mécanicien».

1.2 Epidémiologie et étiologie

Le SAS est une pathologie rare. Sa prévalence dans la population générale demeure encore inconnue. Les anticorps anti-synthétases quant à eux se retrouvent dans 30-40% des myopathies inflammatoires idiopathiques [2] **(tableau 1)**. Le SAS touche préférentiellement les femmes et se déclare vers 50 ans [1,2,3]. Son origine reste encore un mystère. Nous pouvons toutefois retenir deux hypothèses principales en ce qui concerne la pathogenèse, l'une virale, l'autre immunologique [4].

1.3 Anticorps anti-synthétases

Comme leur nom l'indique, les anticorps anti-synthétases sont dirigés contre des enzymes spécifiques, les aminoacyl-ARNt synthétases intracytoplasmiques, responsables de la connexion de chaque acide aminé à son ARN de transfert correspondant. Ces dernières participent donc à une étape essentielle de la synthèse des protéines. De nos jours, huit anticorps anti-synthétases ont été identifiés, chacun d'entre eux étant spécifique pour une enzyme transportant un acide aminé donné [2]. L'anti-Jo-1 contre l'histidyl-ARNt synthétase fut le premier découvert en 1976 dans le sérum d'un patient atteint d'une polymyosite et d'une pneumopathie interstitielle [5,6]. Parmi les huit anticorps anti-synthétases aujourd'hui décrits (**tableau 1**), l'anti-Jo-1 demeure le plus fréquent puisque nous le retrouvons dans plus de 60% des SAS [1,2]. L'anti-PL7 contre la thréonyl ARNt-synthétase et l'anti-PL12 contre l'alanyl ARNt-synthétase se retrouvent chacun dans 10 à 15% des cas [2,7]. De nos jours, il est admis que les anti-synthétases sont mutuellement exclusifs. En effet, il n'existe que de très rares descriptions de patients atteints d'une myosite et présentant simultanément plusieurs anticorps anti-synthétases. Enfin, bien que ces anticorps restent caractéristiques des myopathies inflammatoires, il est possible de les retrouver dans d'autres pathologies et même chez des personnes saines.

1.4 Manifestations cliniques [2]

Le SAS comprend des manifestations cliniques variées. La triade classique avec myosite, pneumopathie interstitielle et arthrite est souvent incomplète. Selon la plus grande et la plus longue étude rétrospective portant sur 225 patients anti-Jo-1 positifs suivis pendant une durée médiane de 51 mois, la majeure partie des SAS se manifestent sous une forme incomplète, en ne présentant qu'un ou deux éléments de la triade. En effet, 181(80.5 %) patients présentent un syndrome incomplet contre 44 (19.5%) un syndrome complet au départ de l'étude alors qu'à la date

du dernier suivi, 50 % montrent un syndrome complet. Lors de présentation incomplète, l'unique manifestation correspond le plus souvent à une arthrite (55%) typiquement polyarticulaire, périphérique et symétrique. Les atteintes articulaires se limitent le plus souvent à des polyarthralgies inflammatoires tandis que les arthrites destructrices sont rares. La présentation initiale du SAS ressemble parfois à une polyarthrite rhumatoïde, avec une positivité pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-peptide citruliné cyclique (CCP). Toujours selon cette même étude, la moitié des patients positifs pour l'anti-Jo-1 présentaient une pneumopathie interstitielle. De plus, la plupart des patients avec des formes incomplètes développeront une pneumopathie interstitielle les années suivantes les premières manifestations [22]. La prévalence de la pneumopathie interstitielle s'élève à plus de 70%, quelque soit l'anticorps anti-synthétase présent. L'atteinte pulmonaire se manifeste par une dyspnée progressive parfois accompagnée d'une toux persistante. Toutefois, la présentation clinique peut revêtir des formes distinctes. En effet, certains patients ne montrent aucun symptôme pulmonaire alors que d'autres souffrent d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'aspect scanographique pulmonaire peut révéler trois tableaux distincts de pneumopathie interstitielle: non spécifique (non-specific interstitial pneumonia, NSIP) présente chez environ 60 % des cas de SAS avec anti-Jo-1, commune (usual interstitial pneumonia, UIP) ou organisée (COP, cryptogenic organizing pneumonia). Les aspects en verre dépoli (80%) et les réticulations (74%) correspondent aux deux principales lésions rencontrées dans le syndrome des anti-synthétases mais, dans certains cas, il existe des nodules et micronodules (29%), un aspect en rayon de miel (20%) et, plus rarement, des condensations ainsi que des bronchiectasies de traction [11]. L'atteinte pulmonaire conditionne le pronostic.

Bien que le SAS soit classé parmi les myopathies inflammatoires, l'atteinte musculaire peut être absente. Selon la plus importante étude

rétrospective sur le SAS, 55% des patients anti-Jo1 positifs présentent une myosite au début de leur étude contre 79% à la fin du suivi [22]. L'atteinte musculaire peut se traduire par une élévation isolée donc asymptomatique des enzymes musculaires mais aussi par des myalgies ou encore une myosite franche avec une perte de la fonction musculaire. Les atteintes cutanées quant à elles, ne montrent qu'une faible prévalence.

La lésion dermatologique la plus caractéristique est l'hyperkératose fissuraire des mains ou « mains de mécaniciens ». Elle n'est retrouvée que dans 11 à 27% des cas. Sa spécificité est basse, puisque de telles lésions peuvent être rencontrées dans d'autres connectivites. D'autres manifestations dermatologiques retrouvées dans diverses connectivites peuvent être présentes dans le SAS. Un syndrome de Raynaud est retrouvé dans 44 % des cas [2].

Le SAS peut également s'accompagner de manifestations digestives telles qu'un reflux gastro-oesophagien, une dysphagie ou une pseudo-obstruction intestinale [10,12].

Finalement, quelques études ont montré que le tableau clinique pouvait dépendre du type d'anticorps. Les anticorps anti-PL12 et anti-PL7 semblent plus étroitement liés à une atteinte pulmonaire interstitielle, alors qu'une myosite ou une arthrite sont moins fréquemment observées que dans les cas positifs pour l'anti-Jo-1. Les atteintes articulaires et musculaires semblent également plus sévères chez les patients positifs pour l'anti-Jo-1, comparé aux anti-PL7/PL12 [8,9,10]. Les anti-PL12 seraient principalement associés à un syndrome de Raynaud et une atteinte pulmonaire interstitielle.

Ainsi, les différentes manifestations du SAS peuvent être présentes simultanément, à des degrés de sévérité différents, ou même manquer complètement.

1.5 Dépistage

Les manifestations initiales du SAS sont variables et peu spécifiques, d'où l'apport primordial de la sérologie au diagnostic. Lors d'une suspicion de maladie auto-immune et plus particulièrement en présence d'une myopathie d'allure inflammatoire ou d'une pneumopathie interstitielle, le clinicien est amené à inclure dans le bilan initial un dépistage des facteurs anti-nucléaires (FAN). La méthode recommandée est le dépistage par immunofluorescence indirecte sur une lignée de cellules HEP-2 provenant d'un épithéliome trachéal humain (human epithelial cell line type 2). Cette technique consiste à appliquer sur le substrat de cellules HEP-2 du sérum du patient à des dilutions croissantes. Les cellules Hep-2 possèdent l'avantage d'avoir un gros noyau et de nombreuses mitoses, rendant ainsi une meilleure visualisation des auto-anticorps du patient qui se fixeront aux différentes structures nucléaires. La mise en évidence des FAN se fera ensuite à l'aide d'IgG couplé à un fluorochrome et la lecture des lames à l'aide d'un microscope à fluorescence [13]. Si la présence d'anticorps est détectée, le labo procède à une dilution du sérum et indique le titre de dilution auquel une fluorescence nucléaire est encore détectée. Plus le titre de dilution est élevé, plus forte est la concentration d'auto-anticorps dans le sérum du patient. En cas de positivité des FAN au delà d'un titre jugé significatif (en règle générale 1:80), le laboratoire de diagnostic procèdera de son propre chef ou sur demande du clinicien à la recherche d'anticorps plus spécifique, en règle générale par des techniques ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), ECL (electrochemiluminescence) ou immunodot (Western blot).

Le dépistage des FAN par immunofluorescence indirecte s'intéresse donc principalement à la présence d'une fluorescence nucléaire. Il est cependant sensible à la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes

cytoplasmiques, s'il l'on prête attention à la fluorescence dans ce compartiment. Une fluorescence cytoplasmique est habituellement observée dans le SAS. Elle n'est cependant que peu spécifique, car elle se présente aussi dans d'autres maladies inflammatoires telles que les hépatites auto-immunes, la cirrhose biliaire primitive et le syndrome de Sjögren, dans le cadre d'infections ou encore chez des sujets sains [16,17]. Les synthétases sont des antigènes cytoplasmiques et ne sont pas présents dans le noyau. Lors du dépistage des FAN par immunofluorescence indirecte, les anticorps anti-synthétases restent indétectés si l'on ne tient pas compte d'une fluorescence cytoplasmique et si une recherche spécifique de ce type d'anticorps n'est pas demandée. C'est pourquoi, devant une fluorescence cytoplasmique accompagnée d'une clinique suggestive telle qu'une pneumopathie interstitielle ou une myosite, il est suggéré de rechercher des anticorps anti-Jo-1, disponibles dans la plupart des tests à la recherche d'anticorps anti-nucléoprotéines. Si les anti-Jo1 reviennent négatifs et qu'aucune autre spécificité n'est retrouvée (p.ex. anti-SSA), il convient de procéder à la recherche d'autres anticorps anti-synthétases. De nos jours, il est possible de chercher spécifiquement ces anticorps par technique d'immuno-blot sur des antigènes d'intérêt regroupés sur une seule bandelette. Cette technique consiste à incuber le sérum du patient avec des antigènes spécifiques et la révélation des anticorps se fait par réaction enzymatique. Le kit commercial actuellement disponible au CHUV permet la détection des 4 principaux anticorps anti-synthétases : anti-Jo1, -PL7, -PL12, et -EJ. D'autres spécificités anti-synthétases peuvent éventuellement être recherchées dans des laboratoires externes, si la clinique est fortement suggestive.

1.6 Pronostic

Des données rétrospectives attestent que l'atteinte pulmonaire représente un facteur de mauvais pronostic. En effet, elle serait la cause principale de décès chez les sujets atteints. Le fait que les individus positifs pour un

anticorps anti-synthétase non Jo-1 montrent moins de troubles musculaires mais un degré de pneumopathie généralement plus sévère, entraîne un délai diagnostique plus long et par conséquent un pronostic moins bon [9,18]. Enfin, la présence d'anti-SSA signalerait un tableau clinique plus grave incluant une atteinte articulaire, musculaire et pulmonaire plus sévère par rapport aux patients positifs pour les anti-jo1 mais négatifs pour les anti-SSA et serait donc associée à un moins bon pronostic [21].

1.7 Traitement

A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude contrôlée concernant la stratégie thérapeutique à adopter face à ce syndrome. La base du traitement reste la même que pour les autres myopathies inflammatoires. Le SAS s'avère cependant souvent réfractaire au traitement conventionnel et la plupart des spécialistes s'accordent sur l'ajout d'un immunosuppresseur en première intention, à visée d'épargne stéroïdienne. Dans des cas de myopathie sévère, les immunoglobulines intraveineuses à haute dose permettent de contrôler les symptômes. En cas d'échec des immunosuppresseurs classiques, le recours au tacrolimus, à la cyclosporine A (inhibiteurs de la calcineurine) et/ou au rituximab (anti-CD20) peut s'avérer utile [20]. En effet, une stabilisation voire une amélioration des pneumopathies interstitielles non spécifiques associées aux anti-jo1 a été rapportée dans quelques cas en réponse aux inhibiteurs de la calcineurine. Après un échec initial de l'introduction de hautes doses de stéroïdes, un patient ayant présenté une détresse respiratoire aiguë secondaire à un SAS a d'ailleurs été sauvé par un traitement de tacrolimus associé à de faibles doses de corticoïdes [26,27].

1.8 Objectifs

A travers notre étude rétrospective, nous analyserons les données cliniques des patients suivis au CHUV qui ont présenté une positivité pour les anticorps anti-synthétases durant ces douze dernières années. Dans

un premier temps, nous caractériserons les patients diagnostiqués pour un SAS, en détaillant les données démographiques, le type d'anticorps présenté, les manifestations initiales et le type d'atteinte d'organes. Nous pourrons alors vérifier si l'expression clinique dépend du type d'anticorps anti-synthétases comme le décrivent plusieurs études. Une attention particulière sera portée au type d'atteinte pulmonaire scannographique au moment du diagnostic. Cet aspect de l'étude est particulièrement intéressant, sachant que l'affection pulmonaire restrictive constituerait le principal élément conditionnant leur pronostic selon plusieurs études préalables. Ensuite, nous examinerons le traitement reçu initialement et durant le suivi et étudierons l'impact sur l'atteinte pulmonaire.

Deuxièmement, nous comparerons le tableau clinique et paraclinique de ces patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré à celui des personnes pour lesquelles la présence de ce syndrome n'est pas documentée malgré la positivité pour ces anticorps. Nous nous attendons à retrouver vraisemblablement chez ces derniers des signes et symptômes liées ou non à leur pathologie de base et étant compatibles avec un SAS. Ainsi, nous serions potentiellement en présence de formes encore incomplètes de ce syndrome. Nous passerons aussi en revue les types de diagnostics reçus par ces patients afin de connaître le type de pathologie mais aussi les autres éléments potentiellement associés aux anticorps anti-synthétases. Enfin, nous vérifierons dans notre pool de patients la présence ou non d'un autre type d'anticorps, les anti-SSA, qui semblent être associés à un pronostic défavorable et à un risque plus élevé de cancer, surtout chez les patients anti-Jo-1 positifs de plus de 50 ans [21]., De plus, ces derniers seraient plus fréquents dans les formes complètes du SAS [22]. Nous confronterons également les groupes SSA positif et négatif afin de mettre en évidence les éventuelles implications supplémentaires d'une positivité anti-SSA. Le but principal de ce travail est d'évaluer la spécificité d'un résultat positif pour un anticorps anti-synthétase, détailler la présentation clinique des patients avec un SAS

avéré et rechercher des facteurs pronostiques, dans le but d'améliorer le diagnostic et la prise en charge.

2. Méthodologie

2.1. Patients et variables recueillies

Cette étude rétrospective a été approuvée par la commission cantonale vaudoise d'éthique de recherche sur l'être humain (CER-VD).

Nous avons recensé les patients ayant présenté au moins une analyse positive pour des anticorps anti-nucléaires, anti-cytoplasmiques, anti-synthétases ou anti-SSA durant la période de janvier 2003 à décembre 2015, en nous appuyant sur une extraction des données du système informatique de gestion de laboratoire MOLIS du Laboratoire d'Immunologie et d'Allergie (LIA) du CHUV. Outre les résultats des analyses et la date de leur réalisation, ces informations comprenaient des données démographiques (date de naissance, code identifiant). Nous avons ensuite sélectionné tous les patients ayant eu au moins un résultat positif pour des anti-synthétases.

Un individu a été considéré positif pour les anti-Jo-1 en cas de bande réactive à l'immuno-dot ou ≥ 20 unités mesurées par ELISA ou par électrochemiluminescence (ECL). Les réactifs ELISA et ECL sont fournis par INOVA. L'ELISA utilisé jusqu'en mai 2014 est jugée moins sensible que l'électrochemiluminescence employée depuis juin 2014. Les anticorps anti-PL7, PL12 et EJ sont uniquement décelés par immunodot. L'immunodot est un test qualitatif, doté d'une spécificité élevée, mais d'une sensibilité moindre par rapport à l'ELISA et à l'ECL. L'immunodot «Sclero-Poly-Synthetase Profile 8» fourni par ALPHADIA utilisé depuis 2008 comprend les synthétases Jo1, PL7 et PL12. Une nouvelle version disponible depuis 2013 comprend également l'antigène EJ. Le dépistage des facteurs anti-nucléaires est effectué sur cellules Hep-2. Nous avons considéré les résultats positifs à un titre $\geq 1/80$. Les anti-SSA ont été

déTECTÉS par immuno-dot, ELISA ou ECL. Ils ont été considérés positifs si mesurés à ≥ 20 unités par ELISA ou par ECL ou en cas de positivité à l'immunodot. Les anti-SSA 52kD sont uniquement dosables par ECL ou immunodot.

Nous avons ensuite colligé les données d'intérêt préalablement définies chez les patients positifs pour les anticorps anti-synthétases. La récolte de données a été entreprise manuellement sur dossier médical électronique (applications ARCHIMEDE, SOARIAN) ou sur dossier papier (Pneumologie ambulatoire). Nous avons obtenu des extraits de dossiers comportant des mots-clé spécifiques et des résultats de mesures biomédicales par l'intermédiaire du datawarehouse. Les mesures de laboratoire comprennent: créatinine plasmatique, protéine C réactive (CRP), créatine kinase (CK), vitesse de sédimentation (VS), hémoglobine (HB). Les valeurs des fonctions pulmonaires comprennent: capacité pulmonaire totale (CPT) , capacité vitale forcée (CVF) , volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Cette première recherche nous a permis d'écarter les cas sans données cliniques (dossier médical inexistant ou absence d'information clinique). Après cela, nous avons départagé les patients avec documentation en deux catégories: Le premier groupe que nous allons appeler ici „SAS“ comprend les personnes avec un syndrome des anti-synthétases cliniquement avéré, c'est-à-dire les patients pour lesquels nous avons retrouvé un diagnostic de „syndrome des anticorps anti-synthétases“, „syndrome de chevauchement“ ou myopathie inflammatoire avec anticorps anti-Jo-1. Le deuxième groupe dénommé „ADX“ comporte les patients chez lesquels un autre diagnostic a été retenu ou qui sont restés sans diagnostic (**Figure 1**).

Pour le groupe SAS, nous avons récolté manuellement dans un livre-code les informations suivantes: date du diagnostic, date et type de manifestations initiales (symptômes précédents ou présents au moment

du diagnostic), atteintes cutanéomuqueuses, articulaires ou musculaires uniquement en lien avec un état inflammatoire, reflux gastro-oesophagien et/ou dysphagie, type d'atteinte pulmonaire au scanner, EMG au moment du diagnostic, atteinte à l'EMG, date du traitement initial, traitement immunomodulateur initial (durant les 3 premiers mois) et durant le suivi, date de fin de traitement, présence et type de néoplasie.

Les pneumopathies interstitielles visualisées par CT-scan ont été classées selon les critères suivants: La pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP) correspond à une atteinte réticulaire prédominante aux bases accompagnée de bronchiectasie de traction et d'images en verre dépoli. La pneumopathie interstitielle commune (UIP) montre une image spécifique de rayon de miel en périphérie et aux bases. La pneumopathie organisée (COP) se caractérise par des consolidations alvéolaires multiples bilatérales sous-pleurales et péribronchovasculaires associées à des images en verre dépoli.

Les données des sujets du groupe ADX ont été récoltées de la manière suivante : type de diagnostic retenu au moment du dosage des anti-synthétases. Les diagnostics ont été regroupés en 3 grandes catégories, parfois chevauchantes: maladie auto-immune, infection chronique ou néoplasie. Nous avons ensuite recherché chez eux des éléments cliniques compatibles avec un SAS selon des critères qui ont été alors appliqués aux deux groupes (SAS et ADX) et ont été définis de la manière suivante:

- atteinte pulmonaire interstitielle objective: documentation scannographique (NSIP, UIP ou COP) et/ou syndrome restrictif (CPT < 80 % de la valeur prédite et DLCO < 70% de la valeur prédite)
- atteinte myopathique objective: faiblesse musculaire symétrique et proximale et/ou élévation de la créatine kinase (CK > 140 U/l) et/ou myopathie inflammatoire confirmée par une biopsie musculaire ou électromyographie.

- polyarthrite : présence de ≥ 5 articulations inflammées
- clinique suggestive d'un SAS: myalgie et/ou arthralgie
- atteinte cutanée objective : syndrome de Raynaud et/ou hyperkeratose fissuraire des mains

Des manifestations cliniques expliquées par des causes non-auto-immunes (arthrite microcristalline, arthrite septique, pneumopathie infectieuse, myopathie médicamenteuse e.a.) ont été exclues.

Les autres données communes aux deux groupes sont: données démographiques (sexe et date de naissance), date de la première positivité pour l'anticorps anti-synthétase, type d'anticorps anti-synthétase, date du dépisage facteurs anti-nucléaires et type de fluorescence, présence ou non d'anticorps anti-SSA et valeurs laboratoire et fonctions pulmonaires obtenues par l'intermédiaire du Datawarehouse/MOLIS.

Toute les informations recueillies ont été codées et reportées dans une base de données électronique.

2.2 Objectifs

Objectif primaires

- Caractérisation des patients avec syndrome des anticorps anti-synthétases avéré (groupe SAS) (3.1)

Objectifs secondaires

- Comparaison des caractéristiques au sein du groupe SAS par rapport au type d'anticorps anti-synthétases retrouvé (3.1)
- Classification des diagnostics des patients sans syndrome des anticorps anti-synthétases avéré (groupe ADX) (3.2)
- Comparaison des patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré aux patients sans syndrome documenté (3.3)

- Comparaison des caractéristiques des deux groupes en fonction de la présence d'anticorps anti-SSA (3.4)
- Traitement et évolution des patients avec SAS avéré (3.5)

2.3 Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec SPSS Statistics, version 22 (IBM Corp Armonk, NY). Les variables continues sont exprimées comme moyennes \pm déviation standard en cas de distribution normale, ou dans le cas contraire comme médianes avec l'écart interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage. La comparaison de variables catégorielles entre groupes a été faite à l'aide du test d'indépendance de chi carré ou le test de Fisher pour les effectifs petits, la comparaison de variables continues par des tests non-paramétriques. La comparaison de différentes valeurs quantitatives telles que les fonctions pulmonaires à l'intérieur d'un groupe identique a été effectuée par l'intermédiaire de test T paramétrique pour des valeurs appariées. La signification statistique a été considérée pour une valeur $p < 0.05$.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients avec un diagnostic de syndrome des anti-synthétases (groupe SAS)

Le nombre total de patients testés positifs pour un anticorps anti-synthétases entre 2003 et 2015 s'élève à 151. A titre de comparaison, le nombre total de demande de dépistage FAN traités par le LIA durant la même période est listé dans la **figure 2**.

Chez 24 patients positifs pour un anticorps anti-synthétase, les données cliniques étaient inexploitable. Sur les 127 patients avec données cliniques, 34 (27%) avaient un diagnostic de syndrome des anti-synthétases et 93 (73%) avaient d'autres diagnostics. Les caractéristiques des 34 patients avec un syndrome des anti-synthétases sont présentées

dans le **tableau 2**. L'anticorps anti-synthétase retrouvé était un anti-Jo-1 chez 29 (85%) et un anti-PL7 chez 5 (15%) patients. Aucun des ces patients n'exprimait d'anticorps anti-PL12 ou -EJ. Les manifestations initiales en fonction de type d'anticorps anti-synthétase sont regroupées dans la **figure 3**. Les médianes [IQR] des fonctions pulmonaires chez 5 patients positifs pour anti-PL7 comparées à celles des 29 patients positifs pour anti-Jo-1 avec un diagnostic avéré étaient de 43 [42-47] vs 59 [46.5-74.5] pour la DLCO ($p=0.037$), 68 [59-74] versus 90 [75-99] pour la CVF ($p=0.31$) et 58 [56-59] vs 80 [71-89] pour la CPT ($p<0.001$).

A l'exception d'un patient, tous ont eu un CT-scan thoracique. Cet examen s'est avéré normal chez 7 patients. Les atteintes pulmonaires retrouvées chez les 26 (79%) patients avec un CT-scan pathologique sont détaillées dans le **tableau 3**. Des fonctions pulmonaires étaient disponibles chez 31 patients et montraient en moyenne une baisse des volumes spirométriques et surtout de la DLCO (**tableau 4**).

3.2. Caractéristiques des patients positifs pour un anticorps anti-synthétase et avec d'autres diagnostics (groupe ADX)

Parmi les 93 patients positifs pour un anticorps anti-synthétase et sans SAS avéré, 60 (65%) avaient d'autres maladies auto-immunes, 15 (16%) des infections chroniques et 13 (14%) des néoplasies. Chez 34 (35%) patients, aucun diagnostic en relation avec la présence d'auto-anticorps n'a pu être retrouvé.

57 patients démontraient au moins un élément clinique possiblement en lien avec la présence des anticorps anti-synthétases, et parmi eux 9 présentaient une pneumopathie interstitielle. Chez 6 d'entre eux, il s'agissait de l'unique manifestation suggestive d'un SAS alors que les 3 patients restants souffraient également de douleurs articulaires.

Parmi les 25 patients exprimant au moins 2 critères cliniques en faveur d'un SAS, 21 (84%) souffraient d'une maladie auto-immune. Les types de maladies auto-immunes sont détaillés dans la **figure 4**. Une connectivite était présente chez 12/25 (48%) patients. 4/25 (16%) souffraient d'une néoplasie.

3.3 Comparaison des patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré aux patients sans syndrome documenté

Les différences entre groupes sont affichées dans le **tableau 5**. Les caractéristiques démographiques sont semblables. Comme attendu, les manifestations associées au SAS sont significativement plus fréquentes dans le groupe SAS (**figure 5**).

Les résultats des analyses biomédicales diffèrent de manière significative en terme d'enzymes musculaires et de fonctions pulmonaires: La valeur maximale de la créatine kinase (CK max) est plus haute dans le groupe SAS, tandis que les moyennes de CVF, VEMS et DLCO sont plus basses, comparé au groupe ADX (**figures 6-9**).

Des 151 patients avec anticorps anti-synthétases, 118 avaient également bénéficié d'un dépistage des FAN. Une immunofluorescence cytoplasmique était indiquée chez 33 (28%), dont 16/29 (55%) patients du groupe SAS et 17/89 (19%) sujets du groupe ADX ($p < 0.001$). En revanche, une fluorescence nucléaire homogène et/ou mouchetée était décrite chez 15/29 (52 %) patients avec SAS avéré comparé à 72/89 (81%) chez ceux avec un autre diagnostic. L'aspect moucheté à lui seul était retrouvé chez 11/29 (38%) des patients avec SAS avéré comparé à 60/89 (67%) des patients du groupe ADX ($p=0.005$). La proportion de patients positifs pour des anticorps anti-synthétases par rapport à ceux avec une fluorescence cytoplasmique au dépistage des FAN est montrée dans la **figure 10**.

3.4. Comparaison des patients anti-SSA positifs et négatifs

Les seules différences entre patients positifs pour un anticorps anti-synthétase avec et sans co-expression d'anti-SSA étaient une immunofluorescence cytoplasmique retrouvée chez 8/14 (57%) patients positifs pour SSA, comparé à 22/99 (22%) patients négatifs ($p= 0.006$) et une pneumopathie interstitielle, retrouvée chez 9/13 (69%) patients positifs pour SSA comparé à 22/57 (39%) patients négatifs ($p= 0.045$).

3.5 Traitement et évolution des patients avec SAS avéré

A l'exception de 2 patients, tous ont reçu un traitement immunosuppresseur (**tableau 6**). La raison d'une abstinence thérapeutique reste inconnue. L'un souffrait d'une pneumopathie interstitielle ainsi que d'un diabète de type 2 insulino-requérant et de 2 malignités. Ces co-morbidités ont potentiellement motivé l'absence de traitement. L'autre présentait une forme indolente avec un phénomène de Raynaud et des arthrites à répétitions, attribuées à une maladie de Lyme traitée par doxycycline au long cours.

Le pourcentage des patients sous immunosuppresseurs passe de 50% (16/32) durant les premiers 3 mois de thérapie à 69% (22/32) après 3 mois. Chez les 21 patients avec des fonctions pulmonaires de suivi, la DLCO moyenne augmente de 56% à 61% ($p=0.014$). Les autres mesures ne montrent pas de différence significative.

4. Discussion

4.1 Caractéristiques des patients avec un SAS avéré

En ce qui concerne les caractéristiques démographiques des patients atteints d'un SAS, nos données correspondent à celles énoncées dans plusieurs études. Ainsi, le SAS toucherait principalement le sexe féminin (62%) de peau blanche (90%) âgé de plus de 50 ans au moment du diagnostic [2,3]. Les proportions des deux types d'anticorps anti-

synthétases retrouvé dans le groupe SAS (85% d'anti-Jo-1 et 15 % d'anti-PL7) correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature, à l'exception que nous n'avons pas recensé de patient positif pour les anti-PL12, une spécificité pouvant représenter selon les études jusqu'à 15% des cas de SAS [1,2,7]. D'un autre côté, durant 3 années de la période observée, les anticorps anti-Jo-1 étaient les seuls disponibles au diagnostic, qui s'est enrichi par la suite de 3 autres spécificités (anti-PL7, -PL12 et EJ).

Les organes les plus fréquemment touchés dans le SAS sont par ordre décroissant les poumons, les téguments, les articulations et les muscles. Nous pouvons souligner que les mains de mécaniciens ont une prévalence faible, puisque décrites dans 37% de cas [2]. Les principales manifestations initiales correspondaient à des arthralgies et de la dyspnée, retrouvées chez plus de la moitié des patients. Au cours du suivi, 83 % de nos patients avec SAS avéré ont présenté une pneumopathie interstitielle, avec un syndrome restrictif à la première exploration fonctionnelle chez 41%. A noter que tous les patients positifs pour les anti-PL7 ont présenté une atteinte pulmonaire (toux, dyspnée, pleurésies et syndrome pulmonaire restrictif), par rapport à 75% chez les patients anti-Jo-1 positifs. Ceci est en accord avec les données de la littérature qui indiquent une prévalence de pneumopathie interstitielle supérieure à 70% quelque soit l'anticorps anti-synthétase présent. De plus, les patients anti-PL7 positifs montraient une atteinte pulmonaire plus fréquente et plus sévère par rapport aux personnes avec des anti-Jo-1 [2,8,9,10,11]. Nos patients anti-PL7 positifs avaient par ailleurs d'importants symptômes généraux, témoignant sûrement d'une atteinte plus sévère, mais également des fonctions pulmonaires significativement plus altérées au départ.

Le scanner thoracique montre une atteinte pulmonaire interstitielle dans 74 % des cas avec un SAS avéré. Dans un peu moins de la moitié des cas, il s'agissait d'une atteinte NSIP. Plusieurs études dont une portant sur 233

cas soutiennent notre constatation, avec une majorité d'atteintes pulmonaires de type NSIP, quelque soit l'anticorps anti-synthétase présent [9,25]. Les autres atteintes pulmonaires retrouvés dans notre collectif étaient des COP et UIP chacune dans 8% des cas et des atteintes non classables voire mixtes dans 28 % des cas. Parmi les 7 patients sans atteinte interstitielle, nous retrouvons quelques rares cas avec description de nodules pulmonaires, ce qui a été également rapporté par d'autres études [11,25].

Les moyennes des mesures d'exploration pulmonaires fonctionnelles dans notre collectif montrent un abaissement marqué de la DLCO à 56% de la valeur prédite, avec un discret abaissement de la CPT et des volumes pulmonaires dynamiques. Nous n'avons retrouvé aucun examen des fonctions pulmonaires chez 3 patients qui ne présentaient d'ailleurs aucun signe clinique ou radiologique en faveur d'une atteinte pulmonaire.

4.2 Comparaison des patients avec un syndrome des anti-synthétases avéré aux patients sans syndrome documenté

Comme anticipé, nous retrouvons une fréquence beaucoup plus élevée de pneumopathie interstitielle, d'atteinte musculaire et d'atteinte cutanée (Raynaud et mains de mécaniciens) chez les patients du groupe SAS, comparé aux sujets du groupe ADX. Par contre, la fréquence d'une atteinte articulaire est comparable dans les deux groupes. Selon une grande étude rétrospective citée précédemment, les atteintes articulaires font partie des atteintes inaugurales [22]. C'est également le cas dans notre collectif de patient avec SAS avéré, dans lequel les atteintes articulaires et pulmonaires sont les principales manifestations initiales. On peut donc se poser la question si dans le groupe sans SAS avéré, les patients avec une atteinte articulaire pourraient présente une forme précoce d'un SAS ou une forme incomplète. En effet, une atteinte de type polyarthrite parfois même séropositive (facteur rhumatoïde et anti-CCP) est fréquemment retrouvée dans les formes incomplètes [22]. D'un autre

côté, ce sont probablement ces arthralgies qui ont motivé un bilan d'auto-immunité, qui a mis en évidence un anticorps anti-synthétase. Il n'a malheureusement pas été possible de retracer les motivations de la recherche d'auto-anticorps. Les patients des deux groupes ayant été recensés sur la même période, nous devons conclure que les patients sans diagnostic de SAS qui présentaient des arthralgies mais pas de signes de myopathie inflammatoire, de pneumopathie ou d'atteinte cutanée sont probablement faussement positifs pour l'anticorps anti-synthétases. Chez la moitié des patients sans diagnostic de SAS, l'information retrouvée a été jugée suffisante pour confirmer ou exclure une atteinte pulmonaire. Une pneumopathie a été retrouvée chez 20%. Il n'est pas exclu qu'une minorité de patients dans ce groupe présentent un SAS non diagnostiqué. Plus de trois quart n'ont cependant pas d'éléments objectifs en faveur d'une myopathie de chevauchement.

L'immunofluorescence homogène et moucheté est la plus fréquente dans les deux cas, mais l'aspect cytoplasmique est significativement plus fréquent dans le groupe avec SAS avéré. Une immunofluorescence cytoplasmique isolée n'est retrouvée que chez les patients avec un SAS avéré. De ce fait, l'absence de fluorescence cytoplasmique à l'immunofluorescence indirecte en cas de détection d'un anticorps anti-synthétases devrait faire suspecter un faux-négatif. L'alternative est de confirmer la présence de l'anticorps anti-synthétases par une autre méthode diagnostique. Nous avons également retrouvé significativement plus d'anticorps anti-SSA co-exprimés dans le groupe avec un SAS avéré. La littérature indique que les anticorps anti-SSA sont plus souvent associés aux formes complètes de SAS, ce qui confirme les données de notre étude.[22]

4.3 Dépistage des anticorps anti-synthétases

Alors que l'apport diagnostique d'une fluorescence nucléaire lors d'une recherche de FAN par immunofluorescence indirecte dans les pathologies

auto-immunes est indiscutable, la valeur d'une fluorescence cytoplasmique (si elle est remarquée) reste incertaine. C'est pourquoi, au départ de notre étude, nous voulions examiner l'apport diagnostique pour le SAS d'un signalement de fluorescence cytoplasmique. De 2003 à 2015, le nombre total de demandes de dépistage des facteurs anti-nucléaires s'est élevée à 42'498, avec un signalement d'une fluorescence cytoplasmique dans 4838 (11.4%) cas. Les demandes de dépistage de FAN ont doublé en 10 ans, tandis que les résultats de fluorescence cytoplasmique ont triplé. Cette augmentation de résultats de fluorescence cytoplasmique est particulièrement marquée de 2013-2015 et est très probablement due à l'introduction d'une lecture automatisée. Parmi tous les cas avec une immunofluorescence cytoplasmique, 32 (0.7%) étaient également positifs pour un anticorps anti-synthétase. Le nombre de patients positifs pour un anticorps anti-synthétase est resté stable au fil des 12 dernières années. Compte-tenu du nombre très important de résultats positifs pour une fluorescence cytoplasmique par rapport à la positivité des anticorps anti-synthétases et des limitations dans le recueil rétrospectif de données cliniques, nous avons opté pour un recensement primaire des patients positifs pour des anticorps anti-synthétases, en comparant les données cliniques et biologiques des patients avec un SAS avéré à ceux avec d'autres diagnostics. En effet, parmi tous les patients positifs pour un anticorps anti-synthétases, seul 27% avaient un SAS avéré. Parmi les autres, 61% avaient un ou plusieurs éléments suggestifs d'un SAS dans leur dossier. Nous avons cependant mis le seuil bas, en définissant le signalement d'arthralgies et/ou de myalgies comme un élément positif. A titre de comparaison, une pneumopathie était présente dans 20% des cas chez qui cette information a pu être retrouvée. Par ailleurs, la recherche d'anticorps anti-synthétases a été motivée par un contexte clinique dans certains cas, qu'il est difficile de recenser rétrospectivement. D'un autre côté, il est probable que des anti-Jo-1 ont été retrouvés sans avoir été spécifiquement demandés. En effet, si le dépistage des FAN est positif, le laboratoire procède directement à un dosage des anticorps anti-

nucléoprotéines, qui dépiste également une spécificité anti-Jo1. Ceci peut être reflété par la quasi-absence d'anticorps anti-synthétases d'autres spécificités dans le groupe « sans diagnostic ». Malgré les limitations de cette analyse rétrospective, il faut conclure que les anticorps anti-synthétases ne sont pas aussi spécifiques que présumés. Cela est vraisemblablement aussi applicable au résultat d'une fluorescence cytoplasmique au dépistage des FAN, dont l'apport diagnostique est limité. C'est cependant cette fluorescence cytoplasmique qui ressort comme significativement plus fréquentes chez les patients avec un SAS avéré. Sans pouvoir exclure formellement un biais d'observation entre ces deux types de résultats, nous pensons la co-expression d'anticorps anti-synthétases et d'une fluorescence cytoplasmique renforce l'apport au diagnostic de SAS. La présence d'anticorps anti-SSA est également associée à une fluorescence cytoplasmique et à une pneumopathie interstitielle.

Ainsi, ces informations relèvent un point important concernant la pratique clinique quotidienne: le caractère déroutant d'une immunofluorescence cytoplasmique. Tout d'abord, l'augmentation du nombre de résultat d'anticorps anti-cytoplasme semble proportionnelle par rapport à la demande de dépistage FAN jusqu'en 2013. Durant les 3 ans qui suivent, nous constatons un accroissement supplémentaire du taux de positivité pour les anticorps anti-cytoplasme. Ceci doit être mis en relation avec l'acquisition d'un appareil permettant une lecture et interprétation automatisée des lames pour l'immunofluorescence indirecte. Le taux d'anticorps anti-synthétases positifs durant la même période n'a quant à lui pas augmenté. Nous devons en déduire que la nouvelle technique pour l'immunofluorescence indirecte augmente la sensibilité d'une détection de fluorescence cytoplasmique, au détriment de la spécificité, du moins pour ce qui est des anticorps anti-synthétases et sous réserve d'une période d'observation brève. Rappelons ici qu'une fluorescence cytoplasmique peut être observée dans d'autres pathologies comportant des anticorps ciblant des antigènes extranucléaires tels que les anti-mitochondries dans

la cirrhose biliaire primitive, les anti-actine dans l'hépatite auto-immune ou encore les anti-ribosomes et anti-appareil de Golgi dans le lupus érythémateux systémique. D'autres anticorps dont la valeur diagnostique n'est pas établie (p.ex. anti-lysosomes, anti-endosomes) donnent aussi une telle fluorescence. Enfin, une fluorescence cytoplasmique peut être retrouvée dans le cadre d'infections chroniques, de néoplasies et chez des sujets sains. Quelques articles détaillent les aspects divers d'une fluorescence cytoplasmique sur cellules HEP-2 selon les types d'anticorps présents. Les anticorps anti-synthétases s'accompagneraient ainsi d'une image en grains très fins et peu denses [23-24]. La détection de ces différentes formes de fluorescence par l'œil avisé d'un professionnel en analyses biomédicales pourrait donc orienter plus précisément le diagnostic suspecté. D'un autre côté, une telle interprétation est soumise à une variabilité inter- et intra-observateur qui pourrait éventuellement être surmontée par une lecture automatisée. Le système actuel photographie les lames sous microscope UV, les interprète et les soumet au techniciens en analyses biomédicale pour validation. Nous pourrions donc imaginer une possible amélioration du dépistage du syndrome anti-synthétases si le clinicien motive sa demande de dépistage des facteurs anti-nucléaires et d'autre part si le laboratoire accorde une importance au type d'immunofluorescence détectée. Ceci pourrait faire l'objet d'une étude prospective. Actuellement, il convient de demander en cas de suspicion clinique un dépistage des anticorps anti-synthétases par immunodot, technique très spécifique mais ne permettant pas de détecter toutes les spécificités jusqu'à présent rapportées. Nous soulignons ici l'importance de la corroboration clinico-biologique dans la recherche d'auto-anticorps, qui seule permettra la pose d'un diagnostic fiable.

4.4 Traitement initial et de maintien

A l'exception de deux patients, tous avec un SAS avéré ont reçu un traitement immuno-modulateur. D'importantes co-morbidités chez un

patient et une présentation indolente chez un autre ont possiblement plaidé pour une abstention thérapeutique.

Les 32 patients traités ont tous reçu initialement des corticoïdes, précédés de pulses de méthylprednisolone chez deux d'entre eux. Durant les 3 premiers mois de traitement, la moitié a également reçu un immunosuppresseur. Au-delà de 3 mois de traitement, le pourcentage de patients sous immunosuppresseur augmente à 69%. Le fait que 2/3 nécessitent un immunosuppresseur et les changements fréquents de molécules en cours de thérapie soulignent l'insuffisance des corticostéroïdes dans de nombreux cas [26,27]. On peut donc se poser la question s'il ne faudrait pas associer d'emblée un immunosuppresseur en renforcement de traitement ou à visée d'épargne stéroïdienne chez des patients avec un SAS avéré [20].

En ce qui concerne le choix de l'immunosuppresseur, aucune étude contrôlée n'existe à ce jour et il n'est pas possible de démontrer la supériorité d'une molécule par rapport à une autre sur la base de données retrospectives. Cependant, la majorité de nos patients ont reçu un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine A) en association à des corticoïdes et nous relevons une amélioration significative de la moyenne de la DLCO sous traitement entre la première et la deuxième mesure chez ces derniers. Cette constatation irait donc dans le sens d'une amélioration de leur état pulmonaire et appuyerait ainsi les observations faites dans plusieurs études de cas [26,27]. L'effectif restreint de patients avec des explorations pulmonaires fonctionnelles ne nous permet toutefois pas d'identifier des facteurs associés avec une réponse favorable.

4.5 Association avec néoplasies

Parmi les 20 patients diagnostiqués pour un SAS chez qui une néoplasie a été activement recherchée, un quart souffraient d'un cancer. Cette proportion s'approche de la fréquence de néoplasie rapportée dans le

dermatomyosite. La littérature rapporte une association variable entre le SAS et néoplasie. Ainsi, une étude rétrospective sur 233 patients avec un SAS et anti-Jo-1 positifs n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de malignité, comparé au taux d'incidence standardisé d'une population générale de même âge et sexe [9]. A l'opposé, un autre article rapporte une fréquence élevée de néoplasies chez les patients anti-Jo1 positifs [10]. Enfin, une étude portant sur 89 patients avec SAS et anti-Jo-1 positifs a montré une association entre l'expression d'anti-SSA 52kD et la présence d'une atteinte respiratoire et articulaire plus sévère, mais aussi celle d'une néoplasie, diagnostiquée à 3 ans près du SAS [21].

4.6 Forces et limitations de cette étude

Une des forces de cette étude réside dans le recensement de tous les individus examinés dans notre institution sur les 12 dernières années ayant présenté un résultat positif pour un anticorps anti-synthétase. Un autre avantage est de pouvoir s'appuyer sur des résultats de tests immunologiques pratiqués dans un même laboratoire. La revue systématique des données a permis de détailler les caractéristiques cliniques de ces patients. Nous avons été parmi les premiers à faire appel au datawarehouse pour une extraction de mesures biomédicales stockées sous format électronique, ce qui a constitué un gain de temps considérable pour le recueil des résultats de laboratoire et d'exploration fonctionnelle, en évitant des erreurs de transcription. Le caractère rétrospectif est une des principales limites de ce travail. Ainsi, les caractéristiques cliniques recherchées n'étaient pas toujours documentées. Ce type d'étude est également sujet à des biais. Il n'est pas possible d'exclure la présence de faux-positifs au sein du groupe SAS, ni de confirmer la présence d'un SAS chez les patients avec d'autres diagnostics présentant des atteintes compatibles. Le descriptif des atteintes pulmonaires est basé sur le compte-rendu des CT-scan thoraciques. Il n'a pas été possible d'effectuer une revue des images par un même interprète sans accès aux données cliniques ni de procéder à

une analyse de survie, puisqu'une partie des patients n'a pas été revue suite au premier bilan et que nous ne disposons d'aucune donnée quant au devenir de ces derniers. Néanmoins, aucun dossier revu ne faisait état de décès.

5. Conclusion

Notre travail remet en question l'utilité d'une immunofluorescence cytoplasmique dans le dépistage du SAS. Par contre, cet aspect semble utile pour renforcer la spécificité d'un résultat positif pour un anticorps anti-synthétases, puisque retrouvé plus fréquemment dans un SAS avéré. Ceci vaut aussi pour les anticorps anti-SSA, plus fréquemment co-exprimés en cas de SAS et par ailleurs associés à l'atteinte pulmonaire interstitielle. Sur la période étudiée, le nombre de patients avec des anticorps anti-Jo-1 mais sans éléments cliniques en faveur d'un SAS est deux fois plus grand que celui des patients avec un SAS avéré. Il faut donc conclure que le dépistage d'anticorps anti-Jo-1 n'est pas spécifique. Dans le cas d'un SAS avéré, l'atteinte pulmonaire est plus fréquente chez les patients avec anticorps anti-PL-7, contrairement à ceux avec des anti-Jo-1, qui présentent eux plus souvent une myopathie manifeste. Dans le groupe de patients avec SAS avéré, des immunosuppresseurs doivent être associés aux corticostéroïdes dans deux tiers des cas, avec une proportion qui augmente au-delà du 3^{ème} mois de traitement et des modifications fréquentes. Ceci souligne l'utilité de l'ajout d'immunosuppresseur à visée d'épargne stéroïdienne, dût moins en cas de pneumopathie. La DLCO moyenne s'améliore sous traitement. Un quart des patients souffrent également d'une néoplasie, ce qui doit motiver une recherche active.

6. Bibliographie

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA-synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77:1019–38.
2. Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. *La Revue de Médecine Interne*. 2014 Jul;35(7):453–60.2&
3. Carlos de Souza FH, Pina Cruellas MG, Levy-Neto M, Shinjo SK. Anti-synthetase syndrome: anti-PL-7, anti-PL-12 and anti-EJ. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2013 Jul;53(4):352–7.
4. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau J-Y, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine*. 2003 Jun;70(3):161–8.
5. Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med*. 1984 Mar;76(3):538–44.
6. Nishikai M, Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 1980; 23:881–8.
7. Allali D, Seebach JD. Syndrome des antisynthétases: diagnostic et traitements. *Revue Médicale Suisse*. 2015 avril;11(469):808–12.
8. Kalluri M, Sahn SA, Oddis CV, Gharib SL, Christopher-Stine L, Danoff SK, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. Cohort study and review of the literature. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1550–6.

9. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: Phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmunity Reviews*. 2012 Dec;12(2):210–7.
10. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012 Aug;11(10):739–45.
11. Marie I, Josse S, Hatron PY, Dominique S, Hachulla E, Janvresse A, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):800–8.
12. Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, Adoue D, Lauque D, Audrain M, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: a retrospective study of 17 cases. *Rheumatology*. 2010 May 1;49(5):972–6.
13. Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Utilité de la recherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Revue Médicale Suisse*. 2009 Avril;5(199):823–31.
14. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1601–11.
15. Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, Reeves WH. Effective Use of Autoantibody Tests in the Diagnosis of Systemic Autoimmune Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005 Jun 1;1050(1):217–28.

16. Ribi C. Allergologie – immunologie clinique: 3. Nouveaux auto-anticorps dans les myopathies inflammatoires et la sclérose systémique. *Revue Médicale Suisse*. 2015 Jan 14;(456-457):25–9.
17. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. *La Revue de Médecine Interne*. 2014 Jul;35(7):437–43.
18. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):227–32.
19. Marie I, Hatron P-Y, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R149.
20. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol*. 2011 Jun;13(3):311–23.
21. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F, et al. Short-Term and Long-Term Outcome of Anti-Jo1-Positive Patients with Anti-Ro52 Antibody. *Semin Arthritis Rheum*. 2012 Jun;41(6):890–9.
22. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1144.
23. Renier G, Beauvillain C. Aspects de fluorescence cytoplasmiquesur cellules HEP-2. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006 Jul 1;2006(384):43–50.

24. Goetz J. Conduite à tenir devant une fluorescence cytoplasmique des cellules HÉp-2. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2006 Jul 1;2006(384):5-10.
25. Jouneau S, Hervier B, Jutant E-M, Decaux O, Kambouchner M, Humbert M, et al. Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015 Jun;32(6):618-28.
26. Guglielmi S, Merz TM, Gugger M, Suter C, Nicod LP. Acute respiratory distress syndrome secondary to antisynthetase syndrome is reversible with tacrolimus. *European Respiratory Journal*. 2008 Jan 1;31(1):213-7.
27. Sauty A, Rochat T, Schoch OD, Hamacher J, Kurt AM, Dayer JM, et al. Pulmonary fibrosis with predominant CD8 lymphocytic alveolitis and anti-Jo-1 antibodies. *European Respiratory Journal*. 1997 Dec 1;10(12):2907-12.

7. Remerciements

Nos remerciements vont à Monsieur Cyril André, technicien-chef en analyses biomédicales du LIA, à Madame Isabelle Graf Pisler, cheffe d'unité des techniciennes en analyses biomédicales responsable du secteur auto-immunité ainsi qu'aux techniciennes et techniciens de ce secteur, Mesdames Nathalie Félix, Mairy-Corinne Bourguet, Sarah Bovigny, Marion Graf, Céline Crausaz, Aurore Cretignier, Thi Ngoc Dung Dao, Audrey Ducret, Justine Ducrot, Nicole Grandchamp, Stephanie Gregoretti, Nadine Moreira Do Rosario, Amélie Muralti, Coralie Pittet, Patricia Ponchon, Pauline Riond et Messieurs Jean-Ives Schal, Quentin Flament et Javier Gomez Franscisco, à M. Vincent Aubert, biologiste et responsable du LIA, à Monsieur Nicolas Pinaud et ses collaborateurs du Datawarehouse, ainsi qu'au Dr. Romain Lazor pour nous avoir apporter leur aide dans nos extractions de données. Enfin, nous remercions le Pr. Nicod pour avoir relu et validé notre travail.

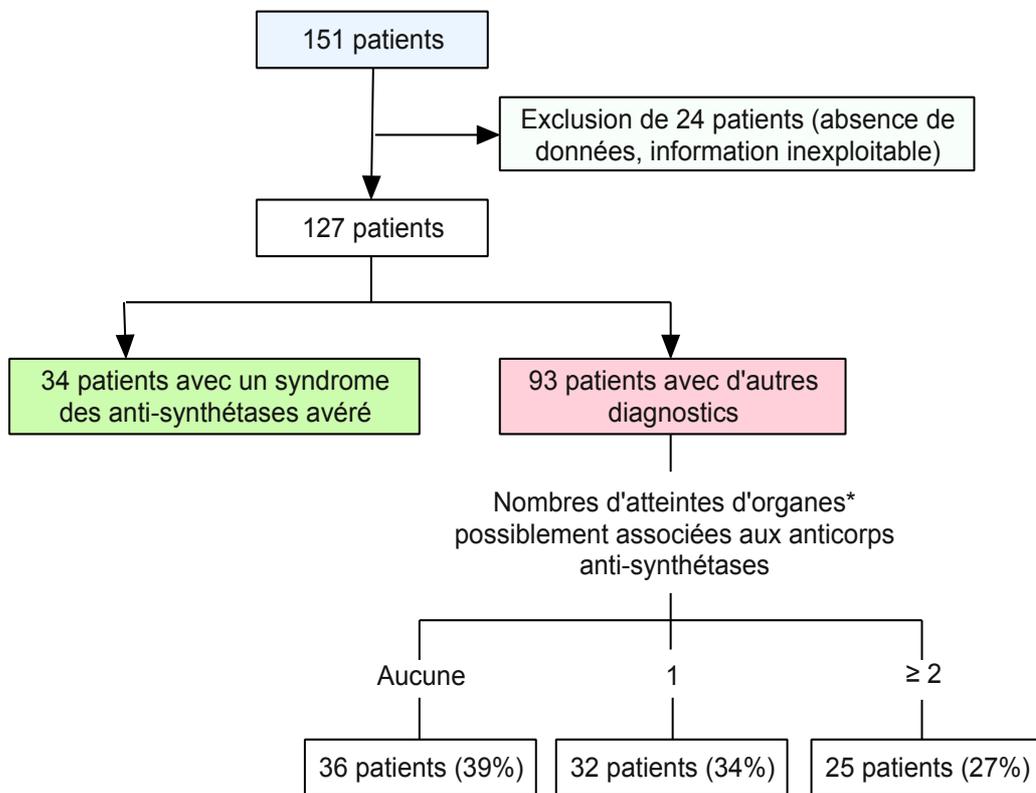
8. Tableaux et figures

Tableau 1. Huit types d'anticorps anti-synthétases identifiés et leur prévalence au sein du syndrome des anti-synthétases et des myosites

Dénomination	Type d'aminoacyl-ARNt-synthétase (antigène ciblé)	Prévalence au sein du syndrome des antisynthétases (%)	Prévalence au sein des myosites (%)
Anti-Jo-1*	Histidyl	60-80	25
Anti-PL12*	Alanyl	10-15	5
Anti-PL7*	Thréonyl	10-15	5
Anti- EJ*	Glycyl		<5
Anti-OJ	Isoleucyl		<5
Anti-KS	Asparaginyl		<1
Anti-Zo	Phénylalanyl		<<1
Anti-YRS	Tyrosyl		<<1

*disponible au Laboratoire d'Immunologie et Allergie du CHUV

Figure 1. Flow-chart des 151 patients testés positifs pour les anticorps anti-synthétases au laboratoire d'immunologie et d'allergologie du CHUV entre 2003 et 2015.



*Atteintes suggestives définies par 1) atteinte pulmonaire interstitielle objective et/ou 2) atteinte myopathique objective et/ou 3) polyarthrite et/ou 4) atteinte cutanée objective (phénomène de Raynaud et/ou hyperkeratose fissuraire des mains) et/ou clinique suggestive: myalgie et/ou arthralgie

Figure 2. Histogramme du nombre de dépistage des facteurs anti-nucléaires (FAN) par année et du pourcentage d'aspect cytoplasmique retrouvé au laboratoire parmi le nombre total de dépistage des FAN par année.

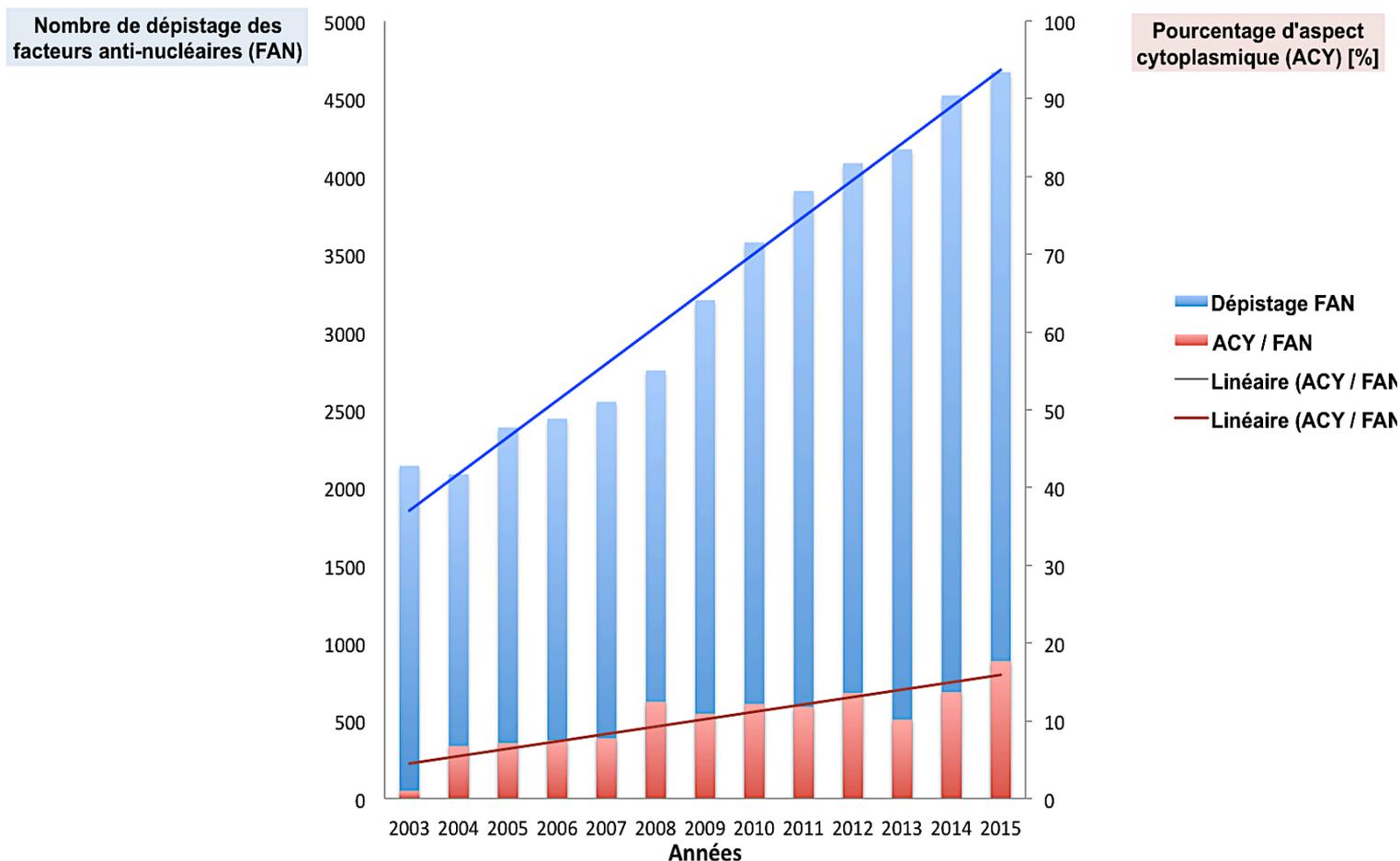
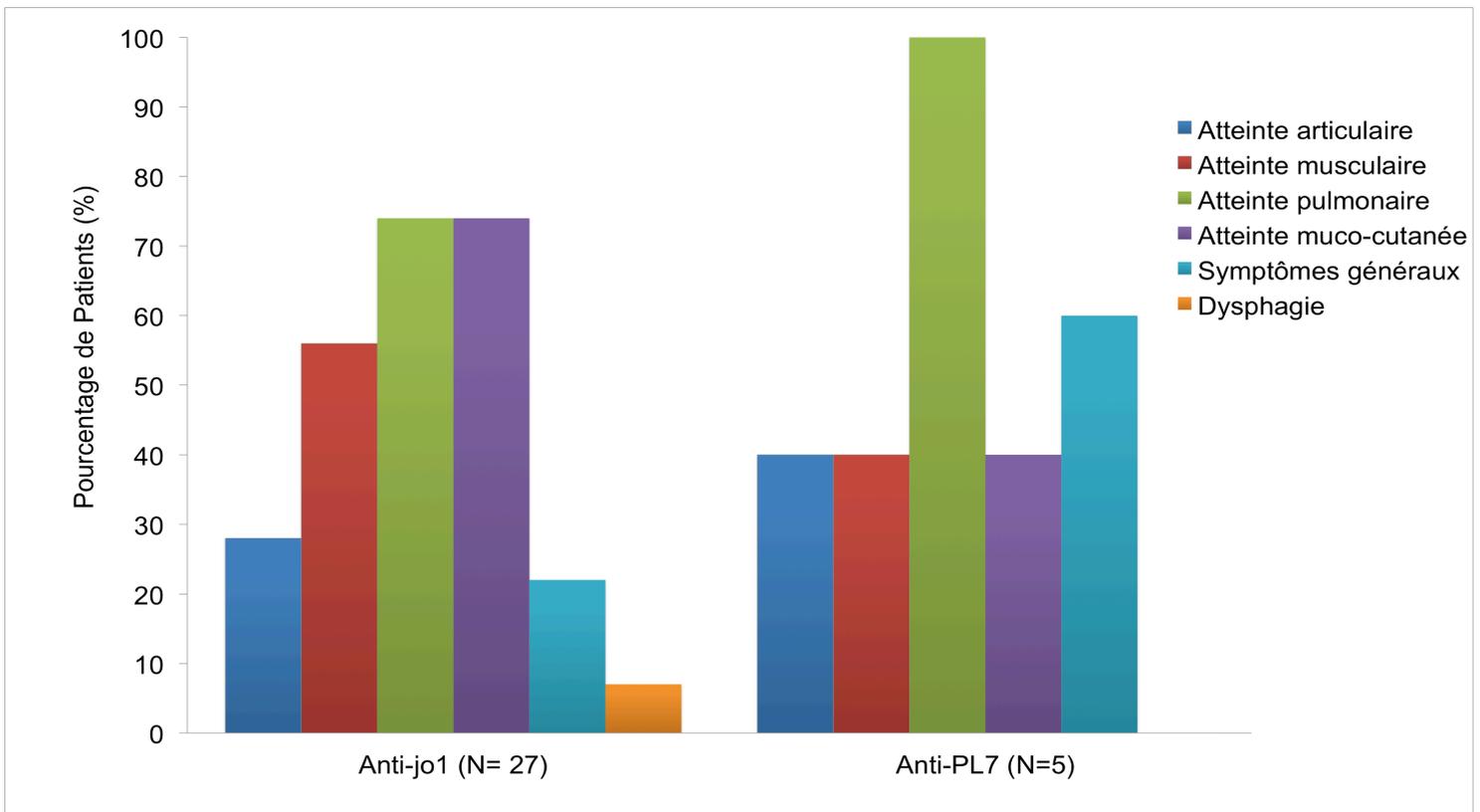


Tableau 2. Caractéristiques de base chez 34 patients avec un syndrome des anticorps anti-synthétases avéré.

Données démographiques	
Sexe, femmes/hommes, nb (%)	21/13 (62/38)
Age au diagnostic, moyenne \pm DS [distribution], années	52.8 \pm 14.4 [15-77]
Ethnie caucasienne, nb (%)	19/21 (90)
Ethnie Africaine, nb (%)	2/21 (10)
Type d'anticorps anti-synthétase retrouvé	

Anti-Jo1, nb (%)	29 (85)
Anti-PL7, nb (%)	5 (15)
Manifestations initiales	Nombre (%)
Articulaires	
Arthralgie	22 (65)
Arthrite	11(32)
Musculaires	
Myosite	8 (24)
Myalgies	8 (24)
Faiblesse musculaire	5 (15)
Pulmonaires	
Toux	11 (32)
Pleurite	1 (3)
Muco-cutanées	
Phénomène de Raynaud	12 (35)
Mains de mécanicien	11 (32)
Rash cutané	1 (3)
Symptômes B (perte pondérale, fièvre, diaphorèse)	13 (38)
Autre †	8 (24)
Manifestations au cours de la maladie	
Muco-cutanées, nb (%)	22/32 (69)
Mains de mécaniciens	12
Phénomène de Raynaud	12
Rash héliotrope	3
Articulaires, nb (%)	22/33 (67)
Arthralgies	13
Arthrites	9
Musculaires, nb (%)	18/32 (56)
Myosite prouvée par ENMG et/ou histologie	8
Élévation de la créatine kinase	12
Myalgies	7
Faiblesse musculaire	4
Reflux gastro-eosophagien symptomatique	4/27 (15)

Figure 3. Manifestations initiales chez 27 patients positifs pour les anticorps anti-Jo-1 et 5 patients positifs pour les anti-PL7



Catégories de manifestations initiales

Articulaire : arthrite et arthralgie

Musculaire : myosite, myalgie et faiblesse musculaire

Pneumologique : toux, dyspnée, pleurite, syndrome pulmonaire restrictif,

Muco-cutanée : ulcère oral, rash cutané, main de mécaniciens, Raynaud

Symptômes généraux : fièvre, perte pondérale, diaphorèse

Tableau 3. Type d'atteinte pulmonaire interstitielle scannographique retrouvé chez 33 patients avec un syndrome des anticorps anti-synthétases avéré.

Atteinte selon CT-scan thoracique au diagnostic	Nombre de patients (%)
NSIP	14 (42)
Aucune atteinte interstitielle*	7 (21)
Pneumopathie interstitielle non classable	7 (21)
UIP	2 (6)
COP	2 (6)
Opacités réticulo-nodulaires et adénopathies médiastinales	1 (3)

*2 patients avec un nodule pulmonaire unique

NSIP (non-specific interstitial pneumonia): pneumopathie interstitielle non spécifique

UIP (usual interstitial pneumonia): pneumopathie interstitielle commune

COP (cryptogenic organizing pneumonia): pneumopathie interstitielle organisée

Tableau 4. Valeurs initiales des explorations fonctionnelles chez 31 patients avec un syndrome des anticorps anti-synthétases avéré.

Mesures	Pourcentage moyen du prédit ± DS (distribution)
Capacité vitale forcée (CVF)	82 ± 21 (42-116)
Volume expiratoire maximal seconde (VEMS)	78 ± 17 (45-115)
Tiffeneau (VEMS/CVF)	79 ± 9 (61-96)
Capacité pulmonaire totale (CPT)	79 ± 17 (56-118)
Capacité de diffusion du CO (DLCO)	56 ± 19 (19-93)

DS = déviation standard

Figure 4. Diagnostics retenus chez 25 patients présentant au minimum deux manifestations cliniques associées aux anticorps anti-synthétases

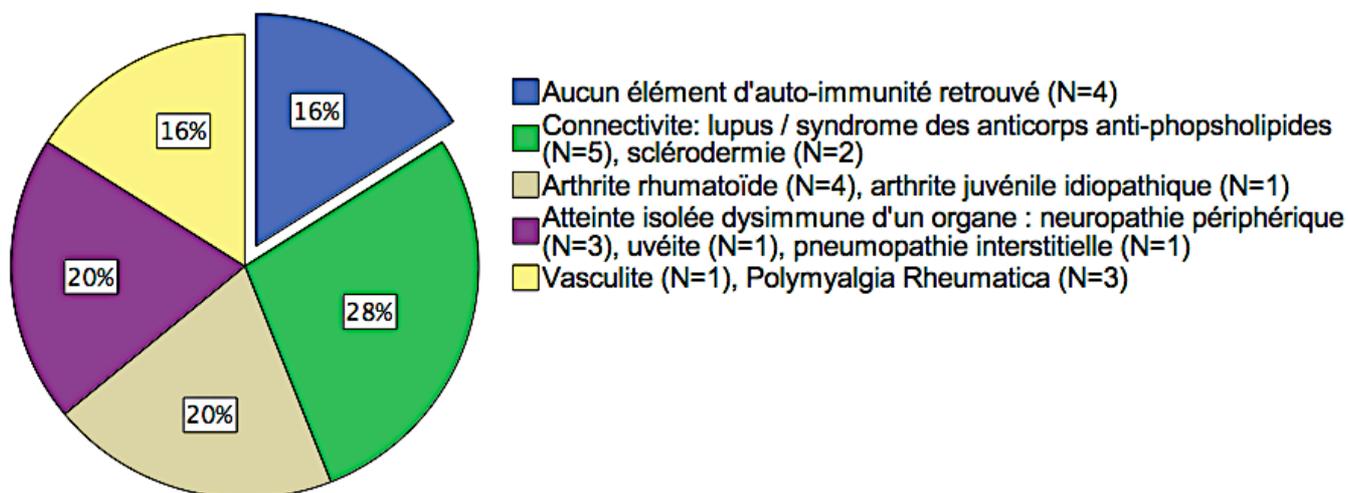


Tableau 5. Caractéristiques de base chez 34 patients avec un syndrome des anticorps anti-synthétases avéré et 93 patients avec autres diagnostics positifs pour les anticorps anti-synthétases

Caractéristiques	Syndrome des anticorps anti-synthétases avéré (N=34)	Autres diagnostics (N=93)	Valeur P
Sexe, femmes/hommes (%)	21/13 (62/38)	55/38 (59/41)	0.79
Age moyen découverte anticorps anti-synthétases, \pm DS (distribution), années	54.1 \pm 14.6 [15-76]	50.4 \pm 21.8 [1-89]	0.44
Type d'anticorps anti-synthétase retrouvé, nb (%)			<0.001
Anti-Jo1	29 (85)	92 (99)	
Anti-PL7	5 (15)	0	
Anti-EJ	0	1 (1)	
Positivité pour anticorps anti-SSA ou -SSB, nb (%)	11/32 (34)	5/89 (6)	<0.001
Type d'immunofluorescence lors du dépistage des FAN, nb (%)	N= 29	N=89	<0.001

Homogène/moucheté, sans aspect cytoplasmique	6/29 (21)	56/89 (63)	
Autre, sans aspect cytoplasmique	3/29 (10)	6/89 (7)	
Homogène/moucheté et autre, avec aspect cytoplasmique†	9/29 (31)	16/89 (18)	
Aspect cytoplasmique seul	7/29 (24)	0	
Négatif	4/29 (14)	11/89 (12)	
Manifestations du syndrome des anti-synthétases			
Pneumopathie interstitielle (%)	25/30 (83)	9/46 (20)	<0.001
Polyarthrite (%)	9/33 (27)	10/56 (18)	0.29
Atteinte myopathique (%)	18/32 (56)	5/37 (13)	<0.001
Atteinte clinique suggestive (%)			0.935
Arthralgie	22 (65)	41/67 (61)	
Myalgie	3 (9)	7/67 (10)	
Atteinte cutanée, nb. (%)			
Raynaud	14/32 (44)	6/41 (15)	<0.001
Mains de mécaniciens	7/ 32 (22)	1/41 (2)	
Néoplasie, nb. (%)	5/20 (25)	11/93 (12)	0.125
Examens paracliniques, médiane [EI]			
Valeur maximale créatine kinase, UI/l	359 [150-2373]	123 [71-267]	0.002
Capacité de diffusion du CO, % valeur prédite	52 [43-74]	74 [57-87.5]	0.009
Capacité vitale forcée, % valeur prédite	84 [69-98]	90 [79-105]	0.034
Volume expiratoire maximal seconde, % valeur prédite	76 [66-92]	90 [72-102]	0.021

EI = Ecart Interquartile.

† une personne avec une immunofluorescence nucléolaire, homogène et mouchetée

Figure 5. Proportion d'atteintes suggestives de syndrome des anticorps anti-synthétases chez 93 patients avec anticorps anti-synthétases et autres diagnostics (ADX) comparé aux 34 avec syndrome des anti-synthétases avéré (SAS).

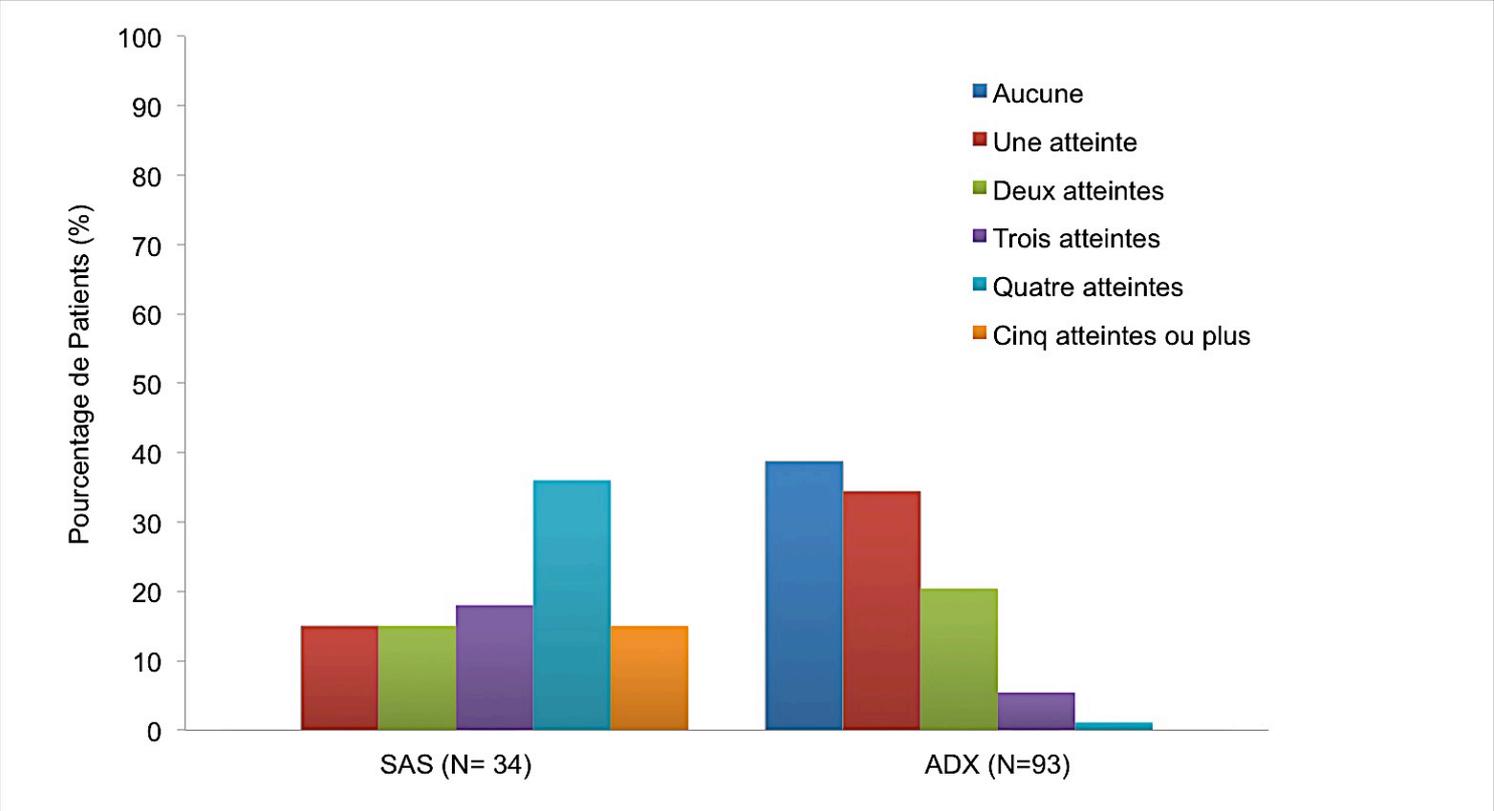


Figure 6. Distribution des valeurs maximales de la créatine kinase en fonction du groupe (syndrome des anti-synthétase avéré versus non documenté)

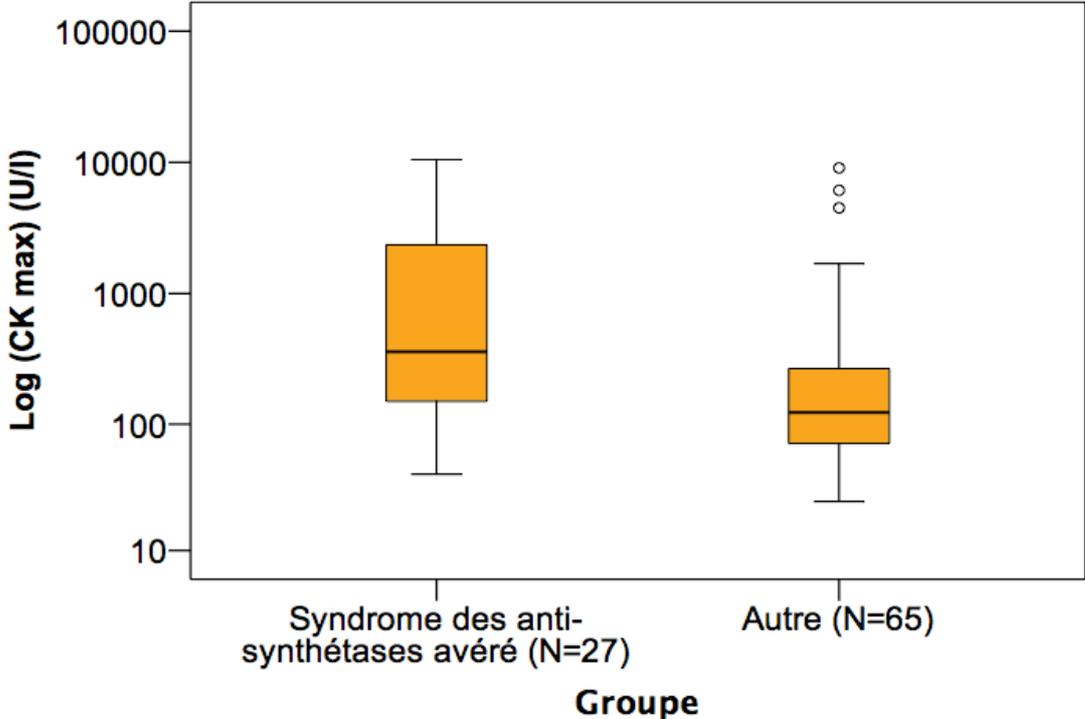


Figure 7. Distribution des valeurs de départ de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) en fonction du groupe (syndrome des anti-synthétase avéré versus autres diagnostics).

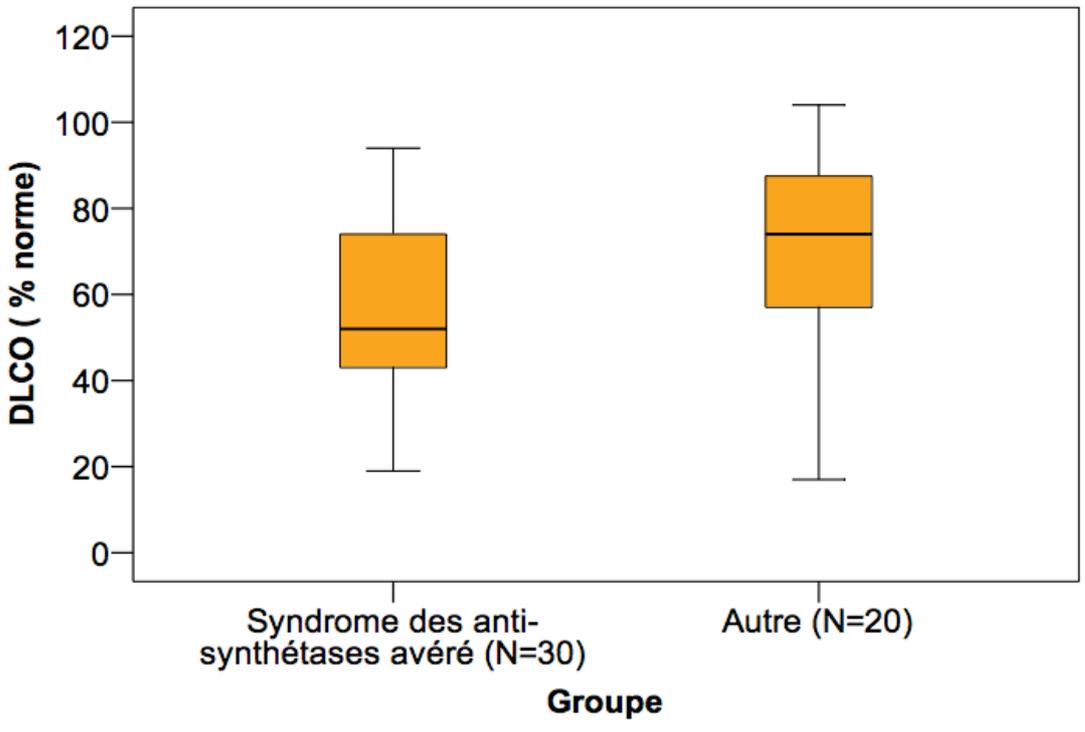


Figure 8. Distribution des valeurs de départ de la capacité vitale forcée (CVF) en fonction du groupe (syndrome des anti-synthétases avéré versus non documenté)

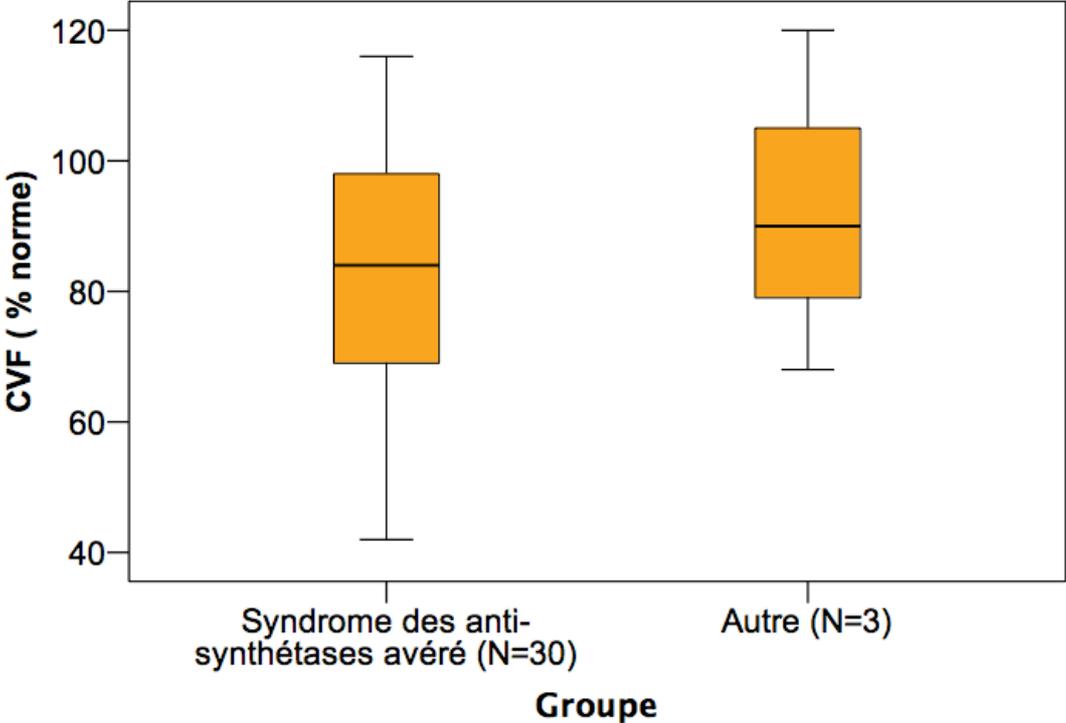


Figure 9. Distribution des valeurs départ du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) en fonction du groupe (syndrome des anti-synthétase avéré versus non documenté)

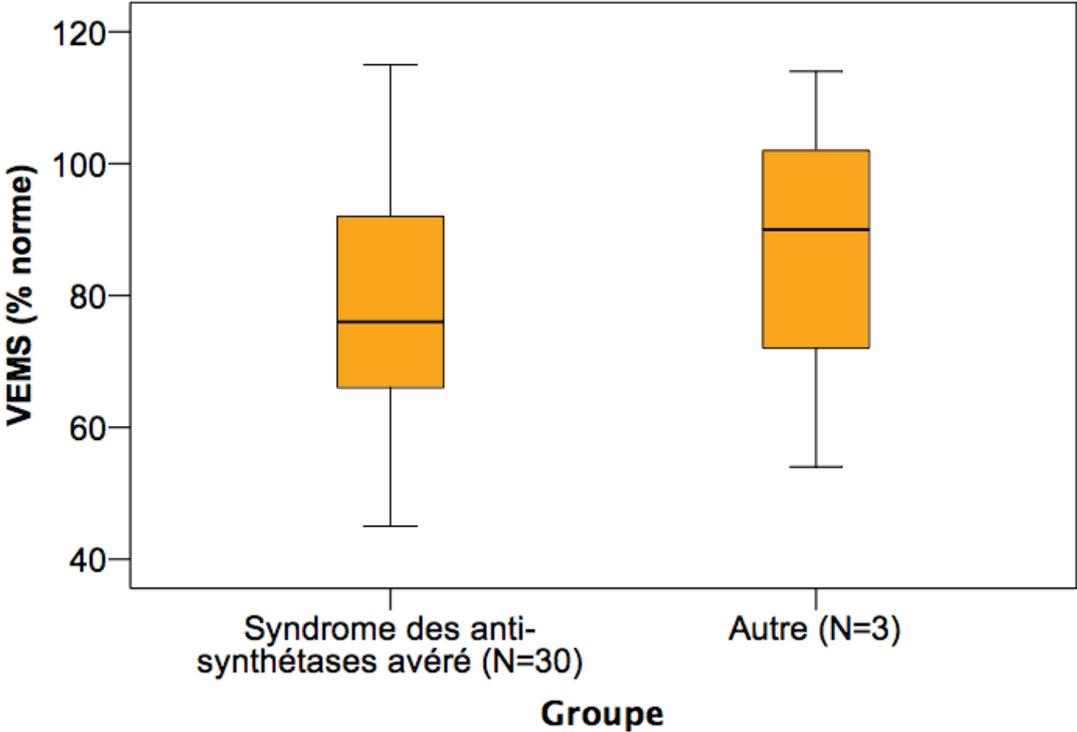


Figure 10. Histogramme du nombre totale d'immunofluorescence cytoplasmique retrouvée au laboratoire d'allergie et d'immunologie du CHUV par année lors du dépistage des facteurs anti-nucléaires et du pourcentage de positivité pour les anticorps anti-synthétases parmi les aspects cytoplasmiques par année.

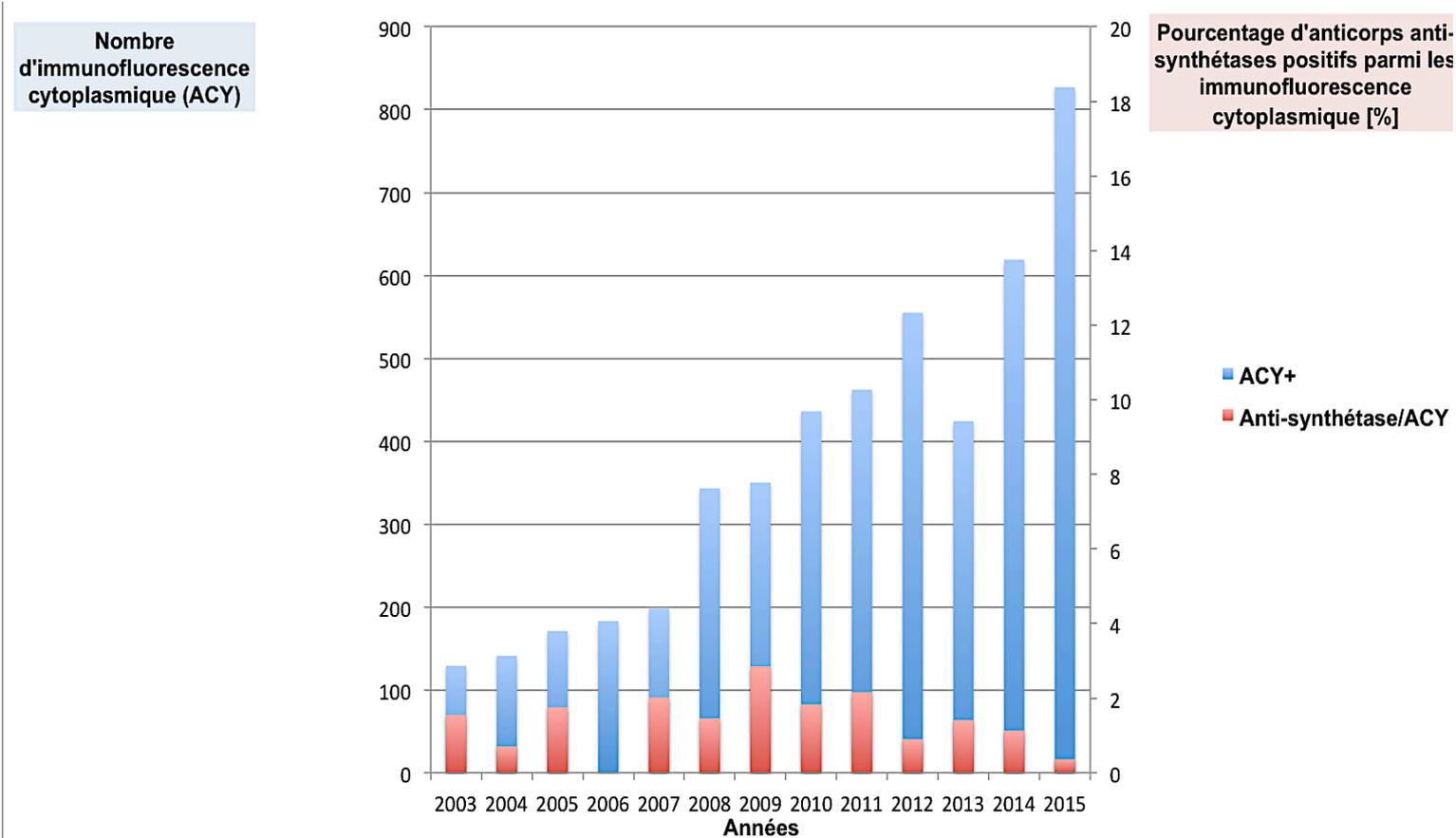


Tableau 6. Traitement reçu chez 34 patients avec un syndrome des anticorps anti-synthétases avéré

Traitement	Premiers 3 mois du diagnostic, Nb patient traités	A partir du 4 ^{ème} mois, nb patients traités
Aucun	2	2
Prednisone	32*	23
Immunosuppresseurs†	16	22
Azathioprine	9	13
Methotrexate	3	5
Inhibiteurs de la calcineurine‡	5	11
Mycophenolate mofétil	1	5
Rituximab	2	3
Immunoglobulines intraveineuses	-	2
Hydroxychloroquine	3	2
Colchicine	-	1

*dont 2 avec methylprednisolone pulsée préalable

†changement d'immunosuppresseur chez 5 patients dans les 3 premiers mois et chez 9 patients par la suite

‡initialement ciclosporine A chez 2 et tacrolimus chez 3 patients, ensuite ciclosporine A chez 4 et tacrolimus chez 7 patients