



HAL
open science

Evaluation des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du syndrome des anti-synthétases : une étude pilote monocentrique(NEUTROSAS)

Laure Dziebowski

► To cite this version:

Laure Dziebowski. Evaluation des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du syndrome des anti-synthétases : une étude pilote monocentrique(NEUTROSAS). Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04516844

HAL Id: hal-04516844

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04516844v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue dans le cadre du
troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Laure DZIEBOWSKI

A Nancy le 02 mai 2023

**Evaluation des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du
syndrome des anti-synthétases : une étude pilote monocentrique
(NEUTROSAS)**

Membres du jury :

M. le Professeur Roland JAUSSAUD	Président du jury
M. le Professeur Jean-François CHABOT	Juge
M. le Professeur Denis WAHL	Juge
M. le Docteur Paul DECKER	Juge et directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ DE
MÉDECINE / MAÏEUTIQUE /
MÉTIER DE LA SANTÉ à NANCY

Présidente de l'Université de Lorraine :

Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD

Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER

Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE

Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN

Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE

Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL

Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN

Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT

Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ

Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET

Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -

Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur Mathias POUSSEL - Professeur Jacques JONAS

3° sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : *Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

2° sous-section : *Médecine intensive-réanimation*

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : *Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*

Professeur Nicolas GIRERD

5° sous-section : *Médecine d'urgence*

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : *Neurologie*

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : *Neurochirurgie*

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie*

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -

Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4° sous-section : *Pédopsychiatrie ; addictologie*

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : *Médecine physique et de réadaptation*

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : *Rhumatologie*

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : *Chirurgie orthopédique et traumatologique*

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : *Dermato-vénérologie*

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : *Pneumologie ; addictologie*

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : *Cardiologie*

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : *Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY - Professeure Nicola SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : *Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : *Chirurgie viscérale et digestive*

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : *Néphrologie*

Professeur Luc FRIMAT

4^e sous-section : *Urologie*

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : *Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : *Médecine générale*

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : *Pédiatrie*

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : *Chirurgie infantile*

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : *Oto-rhino-laryngologie*

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU -

Professeur Patrice GALLET

2^e sous-section : *Ophthalmologie*

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : *Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : *Médecine générale*

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : *Physiologie*

Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : *Parasitologie et mycologie*

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Epidémiologie, économie de la santé et prévention*

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN –
Docteur Abdou OMOROU

2^e sous-section *Médecine et Santé au Travail*

Docteure Isabelle THAON

4^e sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : *Immunologie*

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : *Génétique*

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE**

3^e sous-section : *Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP
ET RÉÉDUCATION**

2^e sous-section : *Neurochirurgie*

Docteur Fabien RECH

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE

PLASTIQUE

4° sous-section : *Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*

Docteur Fabrice VANHUYSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : *Pédiatrie*

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : *Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : *Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : *Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ
–

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE 53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee
(Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU
(2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS
(2011)

*Université de Washington
(U.S.A)*

Professeur Martin EXNER
(2012)

*Université de Bonn
(ALLEMAGNE)*

Remerciements

A notre Maitre et Président du jury,

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Médecine Interne

Nous vous remercions de votre accueil dans le service et de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance.

A notre Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur Jean-François CHABOT,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pneumologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A notre Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur Denis WAHL,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Médecine Vasculaire

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail, mais aussi de votre encadrement et de votre pédagogie lors de notre semestre dans votre service.

Que ce travail soit l'expression de notre sincère gratitude.

A notre Maitre et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Paul DECKER

Assistant-Chef de Clinique en Médecine Interne

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ton encadrement sans faille et pour le plaisir de travailler avec toi, que ce soit sur la thèse ou lors de mon passage dans le service.

A ma famille,

A Maman et Papa. Merci pour tout. Je vous aime.

A Aude, dont je suis si fière. Finalement j'aurai quand même passé ma thèse avant toi !

A mes grands-parents : papy Kazik et mamie Edwige qui m'ont offert tant de beaux souvenirs. A mamie Micheline et papy Jeannot, qui n'aimait pas trop les médecins mais qui aurait sûrement été très fier.

A la famille Zecchi pour les bons moments passés ensemble et votre présence bienveillante.

A Bebel, Nanar et Nucky pour la bonne humeur et l'apaisement.

Aux amis et collègues,

Au noyau dur : Aurélie, Chouchou et votre petit viking ; l'ami Julian et nos folles soirées d'antan ; à Caro et ton amour pour les écharpes ignifugées.

Aux co-internes dont la liste est longue. A défaut de tous vous citer je n'en citerai aucun mais chacun a contribué à sa façon à enrichir ces semestres passés et je vous en remercie.

Aux internistes : la promo velours qui nous a accueillies comme des reines avec la première session au Thillot. A mes copines de promo, que de chemin parcouru depuis ce début d'internat !

Aux chefs qui ont marqué mon apprentissage : Dr Evon, les irréductibles d'Epinal, l'équipe de médecine vasculaire (Pr Zuily, Virginie et Piotr), à Ben le tréponème et à Thomas Moulinet pour sa pédagogie et sa patience.

Au Dr Guichard, à Julien, Kim et Marie. Merci de m'avoir donné ma chance et surtout plus confiance en moi. Et petite pensée à Alexis et aux super infirmières du service.

A Adrien et à ce qui nous attend sur la route.

SERMENT

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	20
I. INTRODUCTION GENERALE.....	22
1. Généralités sur le syndrome des anti-synthétases.....	22
2. Généralités sur les polynucléaires neutrophiles.....	30
3. Implication des polynucléaires neutrophiles dans la physiopathologie du syndrome des anti-synthétases.....	34
II. ARTICLE.....	37
Résumé.....	38
Introduction.....	39
Objectifs.....	40
Matériel et méthodes.....	41
Patients.....	41
Critères de jugement.....	41
Recueil de données et définitions.....	42
Analyses statistiques.....	42
Résultats	43
Caractéristiques générales des patients au diagnostic.....	43
Evolution des patients à 6 mois de traitement et pronostic à court terme.....	44
Comparaison du taux de PNN circulants selon la sévérité globale et par organe au diagnostic.....	45
Comparaison du taux de PNN circulants au diagnostic et à 6 mois d'évolution.....	46
Evaluation du taux de PNN alvéolaires et sévérité pulmonaire.....	46
Discussion.....	47
Figures et tableaux.....	52
Références	63
III. DISCUSSION GENERALE.....	64
IV. BIBLIOGRAPHIE.....	70

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN : anticorps anti nucléaires

Ac: anticorps

ARN: acide ribonucléique

AZA: azathioprine

CCP : peptide citrulliné cyclisé

CD : cluster de différenciation

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPK : créatine phosphokinase

CRF : case report form

CRP : protéine C réactive

CVF : capacité vitale forcée

DLCO : diffusion du monoxyde de carbone

DM : dermatomyosite

EDX : cyclophosphamide

EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

HTP : hypertension artérielle pulmonaire

IFN : interféron

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IPP : articulation interphalangienne proximale

IRM : imagerie par résonance magnétique

IVIG : immunoglobines intra veineuse

LBA: lavage bronchiolo-alvéolaire

LDG: low density granucocytes

LT : lymphocytes T

MII : myopathie inflammatoire idiopatique

MMF : mycophenolate mofetil

MNAI : myopathie nécrosante auto immune

MRC : medical research concil

MTX : methotrexate

NET : neutrophil extracellular traps

NK: lymphocytes natural killers

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique

PM : polymyosite

PNN : polynucléaires neutrophiles

PO : pneumopathie organisée

PRR : pattern recognition receptor

RP-ILD: rapidly progressive interstitial lung disease

RTX : rituximab

SAS : syndrome des anti-synthétases

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

TDM : tomodensitométrie, scanner

TNF : tumor necrosis factor

I. INTRODUCTION GENERALE

1. Généralités sur le syndrome des anti-synthétases

Définition

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) regroupent un ensemble hétérogène de pathologies dont la classification s'est affinée ces dernières années, notamment grâce à l'identification d'auto-anticorps spécifiques et à la mise en évidence de clusters de patients partageant des caractéristiques phénotypiques et pronostiques communes. Ainsi, les MII sont séparées à présent en 4 entités distinctes: les dermatomyosites (DM), les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI), les myosites de chevauchement (dont le syndrome des anti-synthétases) et les myosites à inclusion (1).

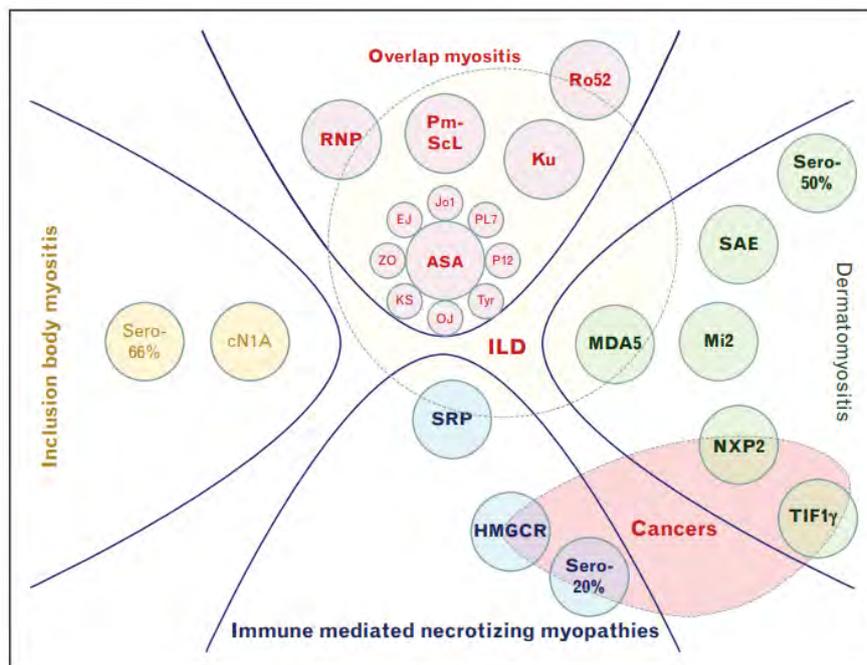


Figure 1. Proposition de classification des myopathies inflammatoires idiopathiques par Benveniste *et al.*(2)

Le syndrome des anti-synthétases (SAS) est une myosite de chevauchement rare, définie par la présence d'une immunité adaptative spécifique dirigée contre les aminoacyl-ARNt synthétases. Il se caractérise par la fréquence des atteintes extra musculaires associant avec une fréquence variable une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), une myosite, une atteinte articulaire, une hyperkératose fissuraire des mains et doigts (« mains de mécaniciens ») et un phénomène de Raynaud. Il n'y a actuellement pas de critères diagnostic ou de classification utilisés de façon consensuelle pour définir le SAS. A ce jour, deux « jeux » de critères ont été proposés : les critères de Connors et les critères de Solomon (Figure 2). La présence d'un auto-Ac spécifique du SAS est un prérequis nécessaire au diagnostic. Dans les critères de Connors, la présence d'une seule manifestation clinique évocatrice permet de retenir le diagnostic (3). Dans les critères de Solomon, le diagnostic est posé en cas d'association des 2 critères majeurs (PID et myosite) ou d'un critère majeur et de 2 critères mineurs (arthrite, phénomène de Raynaud, mains de mécaniciens) (4). Les patients atteints de SAS présentent rarement ces atteintes de façon concomitante au diagnostic et seulement 50% des patients présenteront l'association d'une myosite, d'une PID et d'une arthrite au cours du suivi (5). Des travaux de recherche sont actuellement en cours afin de proposer de nouveaux critères de classification du SAS (6).

Critères de Connors <i>et al.</i> (2010)	Critères de Solomon <i>et al.</i> (2011)
Prérequis : Positivité d'un anticorps anti-synthétase <i>Et au moins un critère parmi :</i> - myosite - arthrite - PID - mains de mécaniciens - fièvre non attribuable à une autre cause - phénomène de Raynaud	Prérequis : Positivité d'un anticorps anti-synthétase <i>Et présence des 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs parmi :</i> Majeur : -PID - polymyosite ou DM selon les critères de Peter et Bohan Mineur : - mains de mécaniciens - phénomène de Raynaud - arthrite

Figure 2. Critères diagnostiques de syndrome des antisynthétases selon Connors *et al.* et selon Solomon *et al.*

Le SAS représente environ un quart des MII (7). Sa prévalence est estimée entre 1 et 9 cas/100 000 habitants, avec une incidence de 5 cas/million d'habitants/an (8). Il est plus fréquent chez les femmes avec un sex-ratio de 2/1 et l'âge moyen au diagnostic de SAS est d'environ 50 ans (9,10).

Physiopathologie

La physiopathologie du SAS est encore mal connue. Les aminoacyl-ARNt synthétases, cibles de la réponse immunitaire spécifique, sont des enzymes cytoplasmiques catalysant la liaison d'un acide aminé à son ARN de transfert. A côté de cette fonction principale, les aminoacyl-ARNt synthétases ont de nombreux autres rôles : régulation de l'expression de certains gènes, épissage de l'ARN, régulation de l'apoptose, angiogenèse (11). Certains aminoacyl-ARNt synthétases ont également un rôle direct dans la régulation de l'immunité, notamment l'histidyl(His)-ARNt synthétase (inhibition de l'activation des lymphocytes T CD4 et CD8, action chémokine-like) (12,13).

D'après les données de plusieurs modèles murins, les aminoacyl-ARNt synthétases semblent jouer un rôle direct dans l'activation de l'immunité innée et adaptative au cours du SAS (13,14). L'initiation de la réponse immunitaire adaptative pro-inflammatoire prendrait place au sein du poumon (15). Il a été montré l'existence d'une isoforme particulière de l'histidyl-ARNt synthétase clivable par le granzyme B in-vitro et fortement exprimée au niveau du tissu pulmonaire (15). L'épitope dominant de l'histidyl-ARNt synthétase reconnu par les anticorps anti-histidyl-ARNt synthétase (ou anticorps anti-Jo1) est situé dans le fragment N-terminal clivé par le granzyme B (16).

Une proportion importante de cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes NK) a été mise en évidence au sein du tissu pulmonaire chez les patients avec SAS (17). Récemment, la présence d'auto-anticorps ciblant l'histidyl-ARNt synthétase et de lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'histidyl-ARNt synthétase producteurs d'IFN γ (interféron) a été détectée dans le LBA (liquide de lavage broncho-alvéolaire) de patients avec SAS et PID (18).

Les lymphocytes NK (natural killers), recrutés localement au niveau pulmonaire avec d'autres cellules de l'immunité innée suite à une agression environnementale (virale, toxique...), pourraient participer à la production de granzyme B, donc à la génération de l'histidyl-ARNt synthétase clivée et, de fait, à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative (19).

Les lésions histologiques musculaires rencontrées chez les patients avec SAS sont caractérisées par une inflammation et une nécrose à prédominance périfasciculaire avec une expression des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II (20,21). La détection de molécules du CMH de classe II au niveau des myocytes concernerait ainsi 80% des SAS avec anticorps anti-Jo1, 70% des SAS non Jo1 contre seulement 20% des DM (20). L'augmentation de l'expression de l'auto-antigène (l'histidyl-ARNt synthétase) à la surface des myoblastes en régénération participerait également à l'entretien de la réponse auto-immune locale (22).

Sur le plan de l'immunité cellulaire, les patients avec SAS sont caractérisés par une augmentation de la signature IFN (IFN de type I et II) et une réponse Th1 et Th17,

avec augmentation des IL-1 β , IL-12, IL-18, TNF α , IL-17 et IL-22 au niveau plasmatique (23,24).

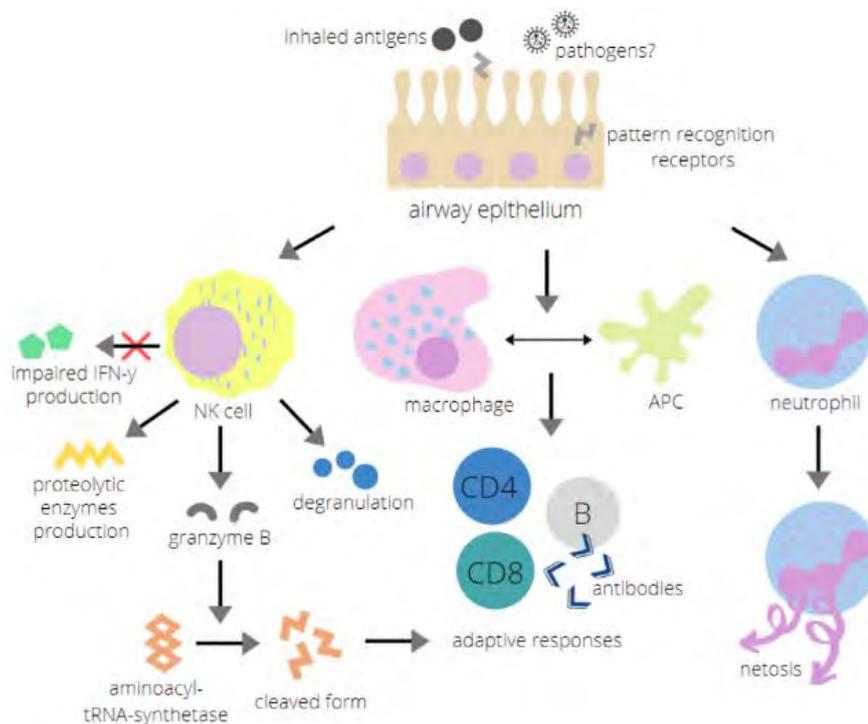


Figure 3. Représentation schématique simplifiée de la physiopathologie du syndrome des antisynthétases (d'après Opinc *et al.* (25))

APC :cellules présentatrices d'antigène ; IFN : interféron

Manifestations cliniques

La fréquence des différentes atteintes au cours du SAS est variable, dépendant notamment de la spécificité de l'auto-Ac anti-synthétase. Les patients avec anticorps anti-Jo1 sont caractérisés par une atteinte musculaire plus fréquente et plus sévère (rhabdomyolyse plus marquée). A l'inverse, les patients avec anticorps anti-PL7 et PL-12 présentent plus fréquemment des formes amyopathiques et davantage d'atteinte pulmonaire (26–28). Le plus souvent, les patients avec SAS ont une atteinte monosystémique (pulmonaire ou musculaire ou articulaire) au diagnostic et développent d'autres atteintes au cours du temps (25). Une proportion non

négligeable de patients gardera une atteinte monosystémique, par exemple une PID isolée chez les patients avec anticorps anti-PL12 (10).

- L'atteinte pulmonaire. La PID concerne plus de 50% des patients, et jusqu'à 70-80% des patients sur les grandes cohortes récemment publiées (9,10). La présentation clinique et l'évolution au cours du temps sont variables en fonction des patients, allant notamment de formes asymptomatiques ou avec une dyspnée d'effort d'installation lente à des formes aiguës sévères parfois responsables de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (10). Les patterns scanographiques les plus fréquemment décrits sont la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et la pneumopathie organisée (PO), ou l'association des 2 patterns (29). Certains patients présentent des formes de PID rapidement progressives, possiblement plus fréquentes en présence d'anticorps anti-PL7 (30). Une insuffisance respiratoire par atteinte des muscles respiratoires ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTP) sont également possibles.
- L'atteinte musculaire. Elle touche 50 à 80% des patients avec une sévérité très variable, allant d'une élévation asymptomatique des enzymes musculaires ou de myalgies isolées à un déficit musculaire sévère responsable d'un état grabataire (10). Les troubles de la déglutition et de la phonation et l'atteinte des muscles respiratoires sont des facteurs de gravité (27).
- L'atteinte articulaire. Elle est fréquente, pouvant toucher 50 à 70% des patients, à type de polyarthralgies inflammatoires ou de polyarthrites distales et symétriques non érosives, sauf en cas d'association avec les anticorps anti-CCP (9,10,31). L'atteinte articulaire peut rester longtemps isolée, en particulier chez les patients avec anticorps anti-Jo1 (10,31).
- L'atteinte cutanée. L'atteinte caractéristique du SAS est l'hyperkératose fissuraire de la face latérale et palmaire des doigts et mains (ou mains de mécanicien), présente dans environ 30 à 40% des cas (9,10). Certains patients peuvent également présenter une atteinte cutanée similaire à celle observée dans les DM à type de papules de Gottron, rash héliotrope, érythème lilacé.

- L'atteinte vasculaire. Le phénomène de Raynaud touche 20 à 50% des patients selon les séries (9,10). Les complications trophiques sont rares.
- L'atteinte cardiaque. Elle peut se traduire par une péricardite et/ou une myocardite allant de l'élévation paucisymptomatique des marqueurs cardiaques ou de l'épanchement péricardique de faible abondance à l'insuffisance cardiaque aiguë et aux troubles du rythme cardiaque sévères (29).
- Les signes généraux (fièvre, altération de l'état général) sont possibles, en particulier dans les atteintes pulmonaires aiguës (32).

Immunologie

La réponse immunitaire humorale spécifique au cours du SAS cible les aminoacyl-ARNt synthétases. Actuellement, seuls les anticorps anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ et anti-EJ sont recherchés en pratique clinique via des troupes commerciales d'immunodot (immunoblot). Ces auto-Ac sont considérés comme mutuellement exclusifs. Une corrélation entre le titre d'anticorps anti-Jo1 et l'activité de la maladie (activité globale et spécifique sur le plan musculaire, pulmonaire et articulaire) a été suggérée (33).

Anti-tRNA-synthetase antibody subtype	Target antigen (tRNA-synthetase)	Prevalence in IM patients
Jo-1	Histidyl	20–25 %
PL12	Alanyl	5 %
PL7	Thronyl	5 %
OJ	Isoleucyl	<5 %
EJ	Glycyl	<5 %
KS	Asparaginylyl	<1 %
Zo	Phenylalanyl	<<1 %
YRS/Tyr	Tyrosyl	<<1 %

Figure 4. Auto-anticorps spécifiques dans le syndrome des antisynthétases : prévalence et cible antigénique d'après Sordet *et al.*(34)

La présence d'auto-anticorps associés non spécifiques du SAS (anticorps anti-SSA/Ro52, anti-Ku, anti-Pm/Scl, anti-RNP) est fréquente. Les anticorps anti-SSA/Ro-52 sont particulièrement associés au SAS, présents notamment dans 60% des formes avec anticorps anti-Jo1(35). La présence d'anticorps anti-SSA/Ro 52 semble associée à des atteintes pulmonaires plus fréquentes et plus sévères et à une mortalité plus élevée (36,37).

Traitement

A ce jour, la prise en charge thérapeutique du SAS repose sur un faible niveau de preuve scientifique et se fait souvent par analogie avec celui de la DM. La corticothérapie systémique est la pierre angulaire du traitement, la plupart du temps en association avec un traitement immunosuppresseur d'emblée (38). L'azathioprine (AZA) et le méthotrexate (MTX) sont privilégiés en première ligne, notamment en cas d'atteinte musculo-squelettique prédominante ou en cas d'atteinte pulmonaire peu sévère (39). En cas de signe de gravité pulmonaire, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide (EDX) ou par inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) est préférentiellement utilisé (40–42). Le rituximab (RTX) pourrait représenter une option thérapeutique intéressante dans les formes réfractaires et dans les formes pulmonaires (43,44). Les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) ont un intérêt en cas d'atteinte musculaire sévère ou d'atteinte cutanée réfractaire (45,46).

Pronostic au cours du SAS

Le SAS est une pathologie très hétérogène en termes de présentation clinique et d'évolution. Les patients avec SAS ont une espérance de vie diminuée par rapport à la population générale avec un taux de survie à 10 ans évalué à 76% dans une étude chinoise rétrospective (30). Les principales causes de décès chez ces patients sont : l'atteinte pulmonaire interstitielle, les complications infectieuses, l'atteinte cardiovasculaire (spécifique ou non, par le biais d'une athéromatose accélérée) et l'atteinte musculaire sévère (47). La prévalence des cancers au cours du SAS a été évaluée

entre 5 et 15% des patients dans les différentes séries publiées dans la littérature (26,48,49).

Si la présence d'anticorps anti-PL7 ou anti-PL12 est associée à des atteintes pulmonaires interstitielles plus sévères, le sérotype ne semble pas ressortir comme facteur de risque indépendant de mortalité (10,27,50).

2. Généralités sur les polynucléaires neutrophiles

Granulopoïèse

La granulopoïèse est un processus étroitement régulé aboutissant à la différenciation de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes en progéniteurs myéloïdes puis en précurseurs granulocytaires (myéloblastes, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes) et enfin en PNN matures. La granulopoïèse est sous la dépendance de facteurs de croissance avec en premier lieu le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor). D'autres cytokines sont impliquées dans la maturation granulocytaire telles que l'IL-6, l'IL-3 et la boucle IL-17, IL-23, G-CSF agissant principalement sur les cellules stromales médullaires (51). La granulopoïèse dure approximativement 15 jours (51) et la moelle osseuse produit entre 10^{11} et 10^{12} PNN par jour (52). La libération des PNN matures dans la circulation sanguine est régulée par le microenvironnement médullaire et l'expression de récepteurs de chimiokines à la surface des PNN. Ainsi, le PNN immature exprime à sa surface le récepteur de chimiokine CXCR-4, associé à un signal de rétention médullaire. Le PNN mature exprime quant à lui CXCR-2, récepteur de surface dont le ligand est l'IL-8, associé au relargage des PNN dans la circulation sanguine. La durée de vie des PNN est d'environ 2 jours mais peut aller jusqu'à 5 jours en cas de signaux inflammatoires qui retardent l'apoptose programmée des PNN (51). Outre leur présence dans la circulation sanguine et la moelle hématopoïétique, les PNN sont également présents au niveau splénique, hépatique et pulmonaire où ils pourraient jouer un rôle de sentinelle (52).

Fonctions des PNN

En situation physiologique les PNN représentent 50 à 70% des leucocytes circulants (51). Les PNN matures sont constitués d'un noyau polylobé et d'un cytoplasme pourvu de plusieurs types de granulations contenant des enzymes lytiques et des radicaux libres. Les récepteurs présents à la surface des PNN permettent la migration des PNN circulants en réponse au relargage de peptides microbiens ou de cytokines (en particulier l'IL-8) au niveau du tissu lésé. L'endothélium permet successivement les étapes de margination, de roulement puis d'adhésion forte du PNN, aboutissant *in fine* à la diapédèse du PNN.

Les PNN permettent l'élimination de pathogènes via plusieurs mécanismes : la phagocytose, la dégranulation de composés toxiques et la NETose.

Pour permettre la phagocytose, le PNN possède à sa surface des récepteurs, les PRR (Pattern Recognition Receptor), lui permettant de reconnaître les pathogènes et de les « envelopper » afin de les intégrer dans des vacuoles intra-cytoplasmiques, les phagolysosomes, au sein desquelles la génération de radicaux libres et la présence d'enzymes lytiques (myéloperoxydase, élastase, défensines...) permettront leur dégradation.

Le PNN a par ailleurs des capacités de dégranulation permettant la libération dans le milieu extracellulaire de radicaux libres et d'enzymes (métalloprotéases, leucolysines, gélatinases) ayant d'une part un effet toxique pour le pathogène et d'autre part, permettant la dégradation de la matrice extracellulaire afin de faciliter la migration des cellules immunitaires vers le site de l'inflammation.

Le PNN synthétise aussi des cytokines pro et anti-inflammatoires, des facteurs angiogéniques et participe au processus de cicatrisation.

CXC chemokines	CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL4, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12 ^a , CXCL13 ^a
CC chemokines	CCL2, CCL3, CCL4, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL22
Pro-inflammatory cytokines	IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ^b , IL-7, IL-9 ^b , IL-16 ^b , IL-17A, IL-17F ^b , IL-18, MIF
Anti-inflammatory cytokines	IL-1RA, IL-4 ^b , IL-10 ^b , TGF β 1, TGF β 2
Immunoregulatory cytokines	IFN- α ^c , IFN- β , IFN- γ ^b , IL-12, IL-23, IL-27, IL-21 ^a
Colony-stimulating factors	G-CSF, M-CSF ^b , GM-CSF ^b , IL-3 ^b , SCF ^{b,c}
Angiogenic and fibrogenic factors	HB-EGF, HGF, FGF2, TGF α , VEGF, Bv8 (prokineticin 2)
TNF superfamily members	APRIL, BAFF, CD30L, CD95L, LIGHT ^c , LT β ^c , RANKL, TNF, TRAIL, CD40L ^a
Other cytokines	Amphiregulin, BDNF ^c , midkine, NGF ^c , NT4 ^c , oncostatin M, PBEF

Cytokines expressed by neutrophils, either spontaneously or following appropriate stimulation, based on gene expression techniques, immunohistochemistry, ELISA or biological assays in in vitro or in vivo studies

^a Reported expressed by "B cell-helper neutrophils"

^b Controversial data for human neutrophils

^c Studies performed at the mRNA level only

Figure 5. Cytokines, chimiokines et médiateurs synthétisés par les polynucléaires neutrophiles d'après Jaillon *et al.* (53)

Les Low Density Granulocytes

Une population particulière de PNN, les low density granulocytes (LDG) a été décrite pour la première fois en 1986 par Hacbarth *et al.* au niveau du surnageant après centrifugation du plasma de patients lupiques (54). L'étude transcriptomique de ces leucocytes suggère qu'il pourrait s'agir de granulocytes immatures, libérés de façon précoce dans le sang suite à des signaux inflammatoires (55). Si les LDG ont surtout été étudiés chez les patients lupiques, leur présence a également été mise en évidence chez les patients présentant une DM, en particulier en cas d'atteinte pulmonaire (56). Cette population particulière de neutrophiles se distingue des PNN « physiologiques » par une synthèse accrue d'IFN de type I, de TNF- α , d'IL-6 et 8 et par une capacité de NETose augmentée (55).

La NETose

La NETose est un processus important dans l'élimination des pathogènes. Elle est l'apanage des PNN, en particulier des LDG (57). Les NET (Neutrophil Extracellular Traps) sont des réseaux de chromatine décondensée associée à des protéines, libérés dans le milieu extracellulaire suite à un signal de mort programmée du PNN. Les NET constituent des structures s'apparentant à des « filets » permettant de

limiter la diffusion des agents infectieux à distance. Les inducteurs de la NETose sont les agents infectieux bactériens ou parasitaires, mais également des facteurs d'activation plaquettaire, des radicaux libres, des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-8) et les complexes antigènes-Ac. Une augmentation pathologique de la concentration de NET induit des lésions tissulaires locales.

Les cytokines de la voie Th17 jouent un rôle dans le chimiotactisme des PNN

Les cellules Th17 sont des lymphocytes T CD4+ auxiliaires ayant la capacité de synthétiser de l'IL-17. L'IL-17 favorise la granulopoïèse et la maturation des PNN (58,59). Le rôle direct de l'IL-17 dans le recrutement des PNN est controversé. Bian *et al.* ont rapporté dans un modèle murin de colite une augmentation de l'infiltration tissulaire par les PNN et une augmentation de la production d'IL-6 induite par l'IL-17 (60). Sur des cultures in-vitro de cellules endothéliales, l'IL-17 seule n'induisait pas d'activation endothéliale significative mais la combinaison d'IL-17 et de TNF- α induisait une augmentation de l'expression des chimiokines des PNN (CXCL1, CXCL2 et CXCL5), une augmentation des sélectines P et E et une migration trans-endothéliale accrue des PNN (61).

Les cellules Th17 synthétisent également du TNF- α , de l'IFN- γ , du GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) et de l'IL-8, qui participent à l'activation des PNN et au recrutement des PNN sur le site de l'inflammation (52).

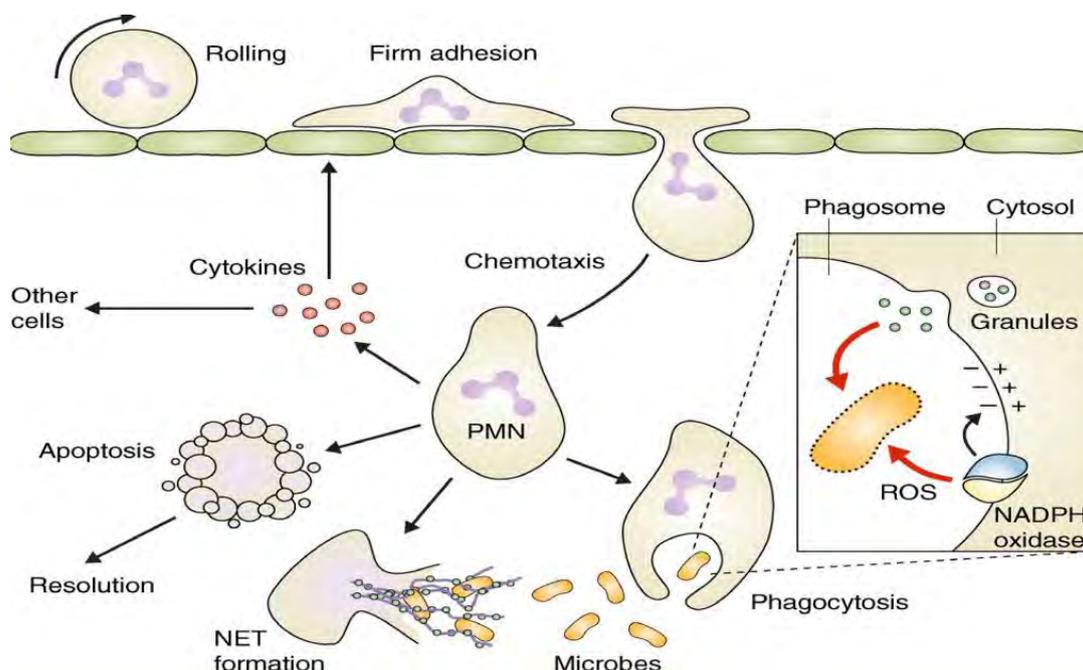


Figure 6. Fonctions des polynucléaires neutrophiles d'après Mócsai *et al.* (62)

PMN : polynucléaires neutrophiles, *ROS* : radicaux libres

3. Syndrome des anti-synthétases et polynucléaires neutrophiles

Le rôle des PNN dans la physiopathologie des MII a été souligné par plusieurs études, avec évaluation essentiellement au niveau tissulaire.

Au niveau pulmonaire, les patients avec MII et PID présentent de façon significative une augmentation du nombre de PNN dans le LBA comparativement aux sujets sains et aux sujets avec MII sans PID (42,48). Ces données ont été étayées par Shi *et al.* dans une étude portant spécifiquement sur 117 patients avec SAS et atteinte pulmonaire (30). Si les conditions de réalisation du LBA, la qualité du LBA et la présence d'une infection n'étaient pas précisées, les patients avec PID rapidement progressive (9% de l'effectif) présentaient une alvéolite neutrophilique (67% de PNN) qui n'était pas constatée chez les patients avec PID non sévère (30% de PNN). Sakamoto *et al.* ont étudié le taux d' α -défensine (un peptide présent dans les vacuoles des PNN) au niveau sanguin et dans le LBA de 56 patients avec MII dont

plus de la moitié présentait un SAS (63). Il était mis en évidence une augmentation du taux de défensine dans le LBA et dans le sang des patients avec SAS comparativement aux sujets sains. Le taux de défensine dans le LBA était logiquement corrélé au pourcentage de PNN dans le LBA. Le taux de défensine dans le LBA n'était pas corrélé aux résultats des EFR ni à la survie globale mais une corrélation était retrouvée avec l'atteinte pulmonaire scanographique.

Au niveau musculaire, Seto *et al.* se sont intéressés à la signature transcriptomique des PNN et à la NETose chez les patients présentant une MII (64). Comparativement aux sujets sains, une augmentation de la signature des PNN était mise en évidence dans le muscle des patients présentant une DM définie selon les critères de Peter et Bohan. L'infiltration tissulaire par les PNN et la formation de NET au niveau sanguin et musculaire étaient corrélées au taux de CPK et inversement corrélées à la force musculaire. Les auteurs ont ensuite montré que l'Ac anti-MDA5 pouvait induire directement la formation de NET *in vitro*, ce qui n'était pas le cas pour l'Ac anti-Jo1.

Au niveau plasmatique, il a été rapporté une augmentation de la concentration plasmatique des NET chez les patients avec MII. Zhang *et al.* ont étudié les marqueurs plasmatiques de formation et de dégradation des NET chez 97 patients avec PM (polymyosite) ou DM définie selon les critères de Peter et Bohan, dont seulement 8.2% des patients avec Ac anti-Jo1 positif (65). Les auteurs ont décrit une augmentation des marqueurs sanguins associés à la synthèse de NET chez les patients avec DM/PM comparativement aux sujets sains, ainsi qu'un défaut de dégradation des NET (d'autant plus marqué chez les patients avec atteinte pulmonaire interstitielle), en lien avec une diminution de l'activité de la DNAase I. Enfin, les auteurs ont rapporté une corrélation significative entre les marqueurs de NET et le taux de PNN circulants.

Ha *et al.* se sont intéressés à l'impact pronostique du rapport PNN/lymphocytes au cours des MII (66). L'étude portait sur 197 patients avec MII dont seulement 15% de patients avec anticorps anti-Jo1 positifs. En analyse univariée, la survie était corrélée de façon significative au taux plasmatique de PNN en valeur absolue et au rapport PNN/lymphocytes circulants. Le taux de PNN circulants était inversement corrélé à la survie : ainsi, pour les patients dont le taux de PNN au diagnostic était compris dans le 1^{er} quartile, la mortalité à 1 an était de 8% contre une mortalité à 25% pour les

patients dont le taux de PNN au diagnostic était compris dans le 4^{ème} quartile. En analyse multivariée, seul le rapport PNN/lymphocytes circulants constituait un facteur de risque indépendant de mortalité précoce.

Les PNN semblent donc être particulièrement impliqués dans la physiopathologie au cours du SAS : présence de PNN au niveau tissulaire proportionnelle à la sévérité de l'atteinte (notamment musculaire et pulmonaire), mise en évidence de PNN pathologiques (les LDG), augmentation du processus de NETose générant une grande quantité d'auto-antigènes et profil Th17 favorable à l'expansion, la migration et l'activation des PNN.

A l'heure actuelle, on a peu de données sur l'évaluation spécifique des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du syndrome du SAS.

Le taux de polynucléaires neutrophiles circulants pourrait constituer un biomarqueur de la sévérité et/ou de l'activité de la maladie au cours du syndrome des anti-synthétases.

Evaluation des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du syndrome des anti-synthétases : une étude pilote monocentrique (NEUTROSAS)

L. Dziebowski¹, T. Moulinet^{1,2}, R. Jaussaud¹, P. Decker¹

¹Département de médecine interne et immunologie clinique, centre de compétence des maladies auto-immunes systémiques rares, CHU de Nancy, Université de Lorraine, France

²UMR 7365, IMoPA, Université de Lorraine, CNRS, Nancy, France

Auteur correspondant : Docteur Paul Decker, Département de médecine interne et immunologie clinique, 5 Rue du Morvan, Vandoeuvre-lès-Nancy 54500, France.

Email : p.decker@chru-nancy.fr

Mots-clés : syndrome des anti-synthétases, polynucléaires neutrophiles

Résumé

Introduction : Le syndrome des anti-synthétases (SAS) est une myopathie inflammatoire de chevauchement, caractérisée notamment par la fréquence de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et de l'atteinte musculaire. Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants pourrait constituer un biomarqueur de la sévérité et/ou de l'activité du SAS. L'objectif principal était de comparer le taux de PNN circulants en fonction de la sévérité globale du SAS au diagnostic.

Matériel et méthodes : Une étude pilote monocentrique rétrospective au CHRU de Nancy sur les patients présentant un SAS défini selon les critères de Solomon a été menée. Le taux de PNN circulants était évalué au diagnostic avant corticothérapie. La sévérité globale au diagnostic était définie par une atteinte musculaire sévère (confinement au lit et/ou atteinte musculaire proximale avec testing MRC < 3 et/ou troubles de la déglutition avec dysphagie ou fausses routes) et/ou PID sévère (PaO₂ < 60 mmHg et/ou oxygénoréquérance et/ou PID rapidement progressive).

Résultats : 35 patients ont été inclus (20 avec SAS non sévère et 15 avec SAS sévère). Le taux de PNN circulants au diagnostic semblait associé à la sévérité globale au diagnostic (9 [5,6-10] G/L vs. 5.4 [4-8,4] G/L, p=0,15). Le taux de PNN circulants au diagnostic était significativement plus important chez les patients avec atteinte musculaire sévère au diagnostic (10 [6,8-13,3] G/L vs. 5.9 [4-8,4] G/L, p = 0.03). Le taux de PNN circulants au diagnostic était inversement corrélé au testing musculaire MRC au diagnostic. Il existait une nette tendance à l'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la sévérité de la PID au diagnostic (7,3 [5,8-10] G/L vs. 5 [4-8,1] G/L, p = 0.06).

Conclusion : Le taux de PNN circulants au diagnostic semble être associé à la sévérité du SAS, en particulier à la sévérité musculaire et à l'existence d'une PID au diagnostic. Ces données préliminaires nécessitent d'être confirmées dans une étude multicentrique avec un plus grand nombre de patients.

Introduction

Le syndrome des anti-synthétases (SAS) est une connectivite de chevauchement rare, associant avec une fréquence variable une atteinte musculaire à type de myosite, une pneumopathie interstitielle diffuse (PID), une atteinte articulaire inflammatoire, un phénomène de Raynaud et une atteinte cutanée à type d'hyperkératose fissuraire des mains et doigts (ou « mains de mécanicien ») (1). Plus de 50% des patients développent une PID, qui représente la principale cause de mortalité.

Le SAS est caractérisé par une réponse auto-immune cellulaire et humorale dirigée contre les aminoacyl-ARNt synthétases. Récemment, des lymphocytes T (LT) CD4+ IFN γ + spécifiques dirigés contre l'histidyl-ARNt synthétase ont été détectés dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) de patients avec SAS et PID (2). Des taux élevés de cytokines Th1 et Th17 (IL-1 β , IL-12, IL-18, TNF α , IL-17A, IL-22) ont également été détectés dans le sang périphérique de patients avec un SAS, en particulier chez ceux avec une PID évolutive (3).

Le rôle des polynucléaires neutrophiles (PNN) – cellules de l'immunité innée impliquées dans les processus inflammatoires et induites notamment par les cytokines de la voie Th17 – au cours du SAS est encore peu connu. Un rôle directement pathogène des PNN a été décrit au cours des myopathies inflammatoires, avec une augmentation du processus de NETose corrélée à l'activité de la maladie et aux dommages musculaires (4). Au cours du SAS, un nombre plus important de PNN alvéolaires a été observé au cours des formes rapidement progressives de PID (5).

A l'heure actuelle, on a peu de données sur l'évaluation spécifique des polynucléaires neutrophiles circulants au cours du syndrome des anti-synthétases.

Nous émettons l'hypothèse que le taux de polynucléaires neutrophiles circulants pourrait constituer un biomarqueur de la sévérité et/ou de l'activité de la maladie au cours du syndrome des anti-synthétases.

Objectifs

L'objectif principal était de comparer le taux de polynucléaires neutrophiles circulants en fonction de la sévérité globale du syndrome des anti-synthétases au diagnostic.

Les objectifs secondaires étaient :

-d'évaluer la corrélation entre le taux de polynucléaires neutrophiles circulants et la sévérité spécifique par organe du syndrome des anti-synthétases au diagnostic

-de comparer le taux de polynucléaires neutrophiles circulants au diagnostic et après 6 mois de traitement

Matériel et méthodes

Patients

Nous avons mené une étude épidémiologique rétrospective monocentrique de cohorte au sein du CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Nancy. Une recherche de tous les patients avec un immunodot positif pour un anticorps anti-synthétase entre janvier 2010 et juin 2022 a été réalisée. Tous les dossiers médicaux ont été réexaminés pour inclure les patients avec un diagnostic de syndrome des anti-synthétases défini selon les critères de Solomon (4). Tous les patients ont été informés de l'étude et aucun ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales. L'étude a été validée par le comité d'éthique du CHRU de Nancy.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal comportait le taux de PNN circulants au diagnostic (avant corticothérapie) et un critère composite de sévérité globale du syndrome des anti-synthétases au diagnostic défini par la présence d'une PID sévère et/ou une atteinte musculaire sévère.

Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de PNN circulants au diagnostic (avant corticothérapie) et à 6 mois d'évolution, le ratio PNN/lymphocytes au diagnostic (avant corticothérapie) et à 6 mois d'évolution, les pourcentages de CVF et DLCO (par rapport à la théorique) au diagnostic en cas de PID, le testing musculaire MRC au diagnostic (sur le chef musculaire le plus atteint), le taux de CPK au diagnostic, le nombre d'articulations douloureuses (NAD) et nombre d'articulations gonflées (NAG) au diagnostic.

Recueil des données et définitions

Un CRF (case report form) standardisé anonymisé a recueilli pour chaque patient les variables suivantes au diagnostic et à 6 mois d'évolution du syndrome des anti-synthétases : données socio-démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques.

La PID était définie sur les données du scanner thoracique. Une PID sévère était définie par : $PaO_2 < 60$ mmHg et/ou oxygénoréquérence et/ou PID rapidement progressive (baisse de la CVF ≥ 10 % par rapport à la valeur théorique ou baisse de la CVF ≥ 5 % par rapport à la valeur théorique avec aggravation de la dyspnée et/ou extension des lésions au scanner ou baisse de la DLCO ≥ 15 % par rapport à la valeur théorique dans les 3 mois suivant le diagnostic). Une atteinte musculaire sévère était définie par un confinement au lit et/ou une atteinte musculaire proximale aux membres supérieurs ou inférieurs avec testing MRC < 3 et/ou des troubles de la déglutition avec dysphagie et/ou fausses routes. La rémission à 6 mois était définie par l'amélioration ou la stabilité de la PID sur le plan respiratoire (absence de progression au scanner ou de dégradation significative – baisse de la CVF ≥ 10 % et/ou de la DLCO ≥ 15 % par rapport à la valeur théorique – des EFR), l'amélioration ou la stabilité du déficit musculaire associées à la normalisation des CPK et l'absence de signes d'activité articulaire (absence d'articulation douloureuse ou gonflée).

Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient décrites par médianes ou moyennes et les variables qualitatives par pourcentages. Des analyses comparatives entre groupes étaient réalisées par tests paramétriques ou non-paramétriques selon la distribution des données (test de Student ou test de Mann-Withney pour les variables quantitatives, test de Fisher ou test du Chi 2 pour les variables qualitatives). Les analyses de corrélation étaient effectuées par un test de Spearman. L'évaluation de la corrélation était réalisée pour chacun des critères de jugement secondaires (critères de sévérité spécifique) séparément.

Résultats

Parmi les 150 patients avec un Ac anti-synthétase positif, 41 patients répondaient aux critères de Solomon. Après exclusion de 6 patients en raison de données manquantes, 35 patients ont été inclus dont 15 patients avec une atteinte musculaire sévère et/ou une PID sévère (6/35 patients avec atteinte musculaire sévère et 14/35 patients avec PID sévère) (Figure 1).

Caractéristiques générales des patients au diagnostic

L'âge médian au diagnostic était de 53,5 ans pour l'ensemble de la cohorte (Tableau 1). Les patients avec une atteinte sévère globale étaient significativement plus âgés que les patients non sévères avec respectivement un âge médian de 57,8 ans contre 48 ans ($p= 0.011$). Le sex ratio était de 4 femmes pour 1 homme. Les patients étaient principalement d'origine caucasienne. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'IMC (indice de masse corporelle), le tabagisme, l'exposition environnementale aux toxiques et les antécédents de cancer entre les 2 groupes. Aucun patient ne présentait d'insuffisance respiratoire, cardiaque ou de déficit musculaire préexistants résultant d'une cause indépendante du SAS (données non présentées). Aucun patient n'avait d'argument pour une infection évolutive au diagnostic.

Les signes généraux au diagnostic étaient fréquents, avec un amaigrissement (80% vs. 25%, $p<0.01$) et une dénutrition (12% vs. 73% des patients, $p<0.01$) plus importants chez les patients avec une atteinte globale sévère (Tableau 1).

Près de 75% des patients présentaient une atteinte musculaire au diagnostic, dont 31% des patients avec un déficit musculaire segmentaire et 14% des patients avec des troubles de la déglutition. Plus de 80% des patients présentaient une PID au diagnostic sur les données du scanner thoracique. Un pattern scanographique de PINS était décrit dans plus de la moitié des cas. Plus de la moitié des patients présentait un trouble ventilatoire restrictif. Si la CVF ne différait pas significativement entre les 2 groupes, on notait une diminution significative de la DLCO chez les

patients sévères (DLCO médiane à 39% vs. 65.5% de la théorique, $p < 0.01$).

L'atteinte articulaire concernait 68% des patients, principalement à type de polyarthralgies inflammatoires, et plus rarement d'arthrites vraies (données non présentées). Le phénomène de Raynaud semblait plus fréquent chez les patients non sévères (60 % vs. 27 % des patients, $p = 0.05$). Plus de 60% des patients présentaient un aspect de mains de mécanicien, également plus fréquent chez les patients non sévères (85% vs. 33% des patients, $p < 0.01$).

Une atteinte cardiaque (élévation des enzymes cardiaques, insuffisance cardiaque de novo, myocardite à l'IRM) était constatée chez 14% des patients.

L'auto-Ac majoritaire était l'anticorps anti-Jo1 (60% des patients), puis l'anticorps anti-PL12 (26% des patients) et l'anticorps anti-PL7 (14% des patients). Aucun patient de la cohorte ne présentait d'Ac anti-OJ ou EJ. Les patients non sévères présentaient davantage d'Ac anti-Jo1 (70% vs. 47% des patients, $p = 0.026$) alors que les patients sévères présentaient davantage d'Ac anti-PL7 (33% vs. 0%, $p = 0.026$). Il n'était pas observé de différence significative concernant les valeurs de CRP, CPK et de ferritinémie au diagnostic entre les 2 groupes.

Évolution des patients à 6 mois de traitement et pronostic à court terme

Tous les patients ont reçu de la corticothérapie, sans différence significative de la posologie médiane à M6 entre le groupe sévère et non sévère (Tableau S1). Les traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs reçus étaient variables : méthotrexate (40% des patients), azathioprine (34% des patients), cyclophosphamide (17% des patients) et immunoglobulines polyvalentes (40% des patients).

Douze patients ont nécessité un passage en réanimation au cours des 6 premiers mois (60% des patients sévères vs. 15% des patients non sévères, $p < 0.01$), dans la moitié des cas en raison d'une atteinte pulmonaire sévère et dans l'autre moitié des cas en raison de complications infectieuses (Tableau S1).

A 6 mois, 12% des patients étaient dans un état grabataire, et une nutrition entérale via une gastrostomie a été nécessaire chez 9% des patients en raison de troubles de la déglutition sévères. Aucun décès n'était rapporté au terme de la période d'étude.

A 6 mois, 58% des patients étaient considérés en rémission. Une HTP était suspectée chez 14% des patients sur les données de l'échographie cardiaque, mais un cathétérisme cardiaque droit n'a été réalisé que chez un seul patient.

Comparaison du taux de PNN circulants selon la sévérité globale et par organe au diagnostic

Malgré l'absence de significativité, le taux de PNN circulants au diagnostic était plus élevé chez les patients avec une atteinte sévère globale comparativement aux patients non sévères (6,9 [5,6-10] G/L vs. 5.4 [4-8,4] G/L, $p=0.15$) (Figure 2).

Le taux de PNN circulants au diagnostic était significativement plus important chez les patients avec atteinte musculaire sévère comparativement aux patients avec atteinte musculaire non sévère (10 [6,8-13,3] G/L vs. 5.9 [4-8,4] G/L, $p = 0.03$). On observait une nette tendance à l'augmentation des PNN circulants au diagnostic chez les patients avec PID sévère comparativement aux patients avec PID non sévère (7,3 [5,8-10] G/L vs. 5 [4-8,1] G/L, $p = 0.06$).

Le ratio PNN/lymphocytes circulants au diagnostic était similaire entre les patients sévères et les patients non sévères (Figure S1).

Le taux de PNN circulants au diagnostic était inversement corrélé au testing musculaire MRC au niveau des muscles proximaux des membres supérieurs ($r= -0,45$, $p=0.01$) et des membres inférieurs ($r= -0,41$, $p=0.02$) (Figure 3). On observait par ailleurs une tendance à la corrélation entre le taux de PNN circulants au diagnostic et le taux de CPK au diagnostic ($r= 0.31$, $p=0.08$) (Figure 4).

Il n'existait pas de corrélation entre les valeurs de CVF et DLCO au diagnostic et le taux de PNN circulants au diagnostic.

On observait un taux de PNN circulants au diagnostic plus élevé et un ratio PNN/lymphocytes circulants au diagnostic plus important chez les patients avec une atteinte cardiaque (élévation des enzymes cardiaques et/ou insuffisance cardiaque de novo et/ou épanchement péricardique et/ou myocardite à l'IRM) comparativement aux patients sans atteinte cardiaque (respectivement 9,5 [8,3-11] G/L vs. 5,9 [4-8,1] G/L, $p=0.02$ et 8,2 [5,7-17,5] vs. 4,1 [2,7-8], $p=0.03$). On observait également un taux de PNN circulants au diagnostic plus élevé chez les patients avec fièvre (9,5 [6,5-

13,3] G/L vs. 5,6 [4-7,6] G/L, $p=0.007$). Les taux de PNN circulants au diagnostic étaient comparables chez les patients avec ou sans atteinte articulaire, vasculaire ou cutanée au diagnostic. Le taux de PNN circulants au diagnostic était corrélé à la CRP au diagnostic ($r= 0,5$, $p=0.003$).

Comparaison du taux de PNN circulants au diagnostic et à 6 mois d'évolution

A 6 mois de l'initiation du traitement, une posologie de corticoïdes inférieure ou égale à 10 mg d'équivalent prednisone par jour n'était observée que chez 49 % des patients. Aucun patient ne présentait d'infection évolutive au moment du dosage des PNN circulants à 6 mois.

Aucune différence n'était observée entre le taux de PNN circulants et le ratio PNN/lymphocytes circulants au diagnostic et après 6 mois d'évolution (respectivement 6,4 [4-9,5] G/L vs. 6,2 [4,5-8,3] G/L, $p=0.86$ et 5,2 [2,8-8,2] vs. 4,4 [2-7,9], $p=0.46$).

Le taux de PNN circulants au diagnostic n'était pas associé au contrôle de la maladie à 6 mois.

Évaluation du taux de PNN alvéolaires et sévérité pulmonaire

Parmi les patients avec PID, 11/31 patients ont bénéficié d'un LBA contributif. Il n'était pas retrouvé d'association significative entre le taux de PNN ou le ratio PNN/lymphocytes au niveau du LBA (valeur absolue et pourcentage des leucocytes) et la sévérité de la PID. On n'observait également aucune corrélation entre le taux de PNN ou le ratio PNN/lymphocytes au niveau du LBA et les valeurs de CVF et DLCO au diagnostic. Il n'y avait pas non plus de corrélation entre le taux de PNN au niveau du LBA et le taux de PNN circulants au diagnostic.

Discussion

Dans cette étude rétrospective portant sur 35 patients atteints de syndrome des anti-synthétases, il existe une nette tendance à l'association entre le taux de polynucléaires neutrophiles circulants et la sévérité globale de la maladie au diagnostic, qui représentait le critère de jugement principal. Si Ha *et al.* ont décrit une association entre le taux de PNN circulants, le ratio PNN/lymphocytes et la survie dans une large cohorte de 197 patients avec myopathies inflammatoires (seulement 26 patients avec anticorps anti-Jo1), il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant le taux de PNN circulants comme potentiel biomarqueur de sévérité au cours du SAS (7). Dans notre étude, le taux de PNN circulants au diagnostic était évalué avant l'initiation d'un traitement spécifique (notamment la corticothérapie) et les caractéristiques des patients au diagnostic étaient comparables entre les patients sévères et non sévères pour l'âge, le sexe, l'IMC et le tabagisme. En revanche, aucun patient d'origine africaine n'était représenté au sein des 15 patients sévères. De façon attendue, le taux de PNN circulants était fortement corrélé aux valeurs de CRP au diagnostic. Le taux de CRP n'était pas associé, à la différence du taux de PNN, à la sévérité du SAS, notamment aux atteintes musculaires et pulmonaires sévères (données non présentées).

Le taux de PNN circulants au diagnostic était surtout associé significativement à l'existence d'une atteinte musculaire sévère initiale. Une corrélation était également décrite entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la force musculaire segmentaire proximale d'une part et le taux de CPK au diagnostic d'autre part. Sur le plan pulmonaire, une tendance à l'association à la limite de la significativité entre le taux de PNN circulants et la présence d'une pneumopathie interstitielle diffuse sévère au diagnostic était observée. Ces résultats viennent appuyer les données précédemment rapportées dans la littérature concernant les polynucléaires neutrophiles au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques. Chez des patients avec SAS, Shi *et al.* ont rapporté une augmentation de la fréquence de l'alvéolite neutrophilique (présence significative de PNN au niveau du LBA) chez les patients avec PID sévère (5).

Seto *et al.* ont décrit chez les patients présentant une MII, une infiltration musculaire significative de PNN et une augmentation de la NETose au niveau du sang périphérique et du muscle corrélées au taux de CPK et inversement corrélées à la force musculaire (4).

Dans notre cohorte, il n'existait pas de corrélation entre le taux de PNN circulants au diagnostic et les paramètres de sévérité respiratoire sur le plan fonctionnel (CVF et DLCO). Enfin, une association à la limite de la significativité entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la progression de l'atteinte pulmonaire interstitielle au scanner à 6 mois était mise en évidence (données non présentées). Chez 56 patients avec MII (dont plus de la moitié avec syndrome des anti-synthétases), Sakomoto *et al.* ne rapportaient également pas de corrélation entre le taux d' α - défensine (peptide présent dans les vacuoles des PNN) au niveau du LBA et les paramètres EFR (CVF et DLCO) mais une corrélation entre le taux d' α - défensine et l'extension radiologique de l'atteinte pulmonaire au scanner (8). Il faut noter que pour les patients les plus sévères sur le plan pulmonaire, les EFR ne pouvaient être réalisées d'emblée au diagnostic et étaient décalées parfois de plusieurs semaines après la mise en place du traitement, avec un risque de biais lié à la possible sur-estimation des valeurs de CVF et de DLCO au diagnostic.

Contrairement aux résultats rapportés par Shi *et al.*, nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le taux de PNN dans le LBA et la présence d'une PID sévère (5). Cependant, un LBA interprétable n'était disponible que pour un tiers des patients (n = 12) et celui-ci était parfois réalisé après mise en route du traitement, ce qui limite l'interprétabilité de nos résultats. Dans cette étude préliminaire, nous n'avons pas évalué le taux de PNN au niveau du tissu musculaire chez les patients ayant bénéficié d'une biopsie musculaire (n=12).

Dans notre étude, le ratio PNN/lymphocytes circulants n'était pas associé aux différents critères de sévérité (sévérité globale, sévérité pulmonaire et sévérité musculaire). Si Ha *et al.* ont rapporté une fréquence plus importante de formes de PID aigüe et d'exacerbations aigües de PID chez les patients porteurs d'une myopathie inflammatoire idiopathique avec un ratio PNN/lymphocytes circulants élevé au diagnostic, on ne disposait pas des données par sous-groupe de patients notamment pour ceux avec anticorps anti-Jo1 (7).

De façon surprenante le taux de PNN circulants après 6 mois de traitement ne différait pas significativement du taux de PNN circulants au diagnostic. Ce résultat est à pondérer par le fait que plus de la moitié des patients recevait encore une corticothérapie supérieure à 10mg/jour d'équivalent prednisone à 6 mois (deux tiers des patients présentant une atteinte sévère au diagnostic ou une atteinte évolutive au cours des 6 mois de suivi), avec un risque de biais des résultats en raison de l'effet de démargination des PNN induit par la corticothérapie. Il n'est donc pas possible d'évaluer le taux de PNN circulants comme potentiel biomarqueur d'activité du SAS avec les données de notre étude à 6 mois de suivi.

Les caractéristiques de notre cohorte de patients avec SAS étaient globalement comparables à celles des grandes séries publiées en terme d'âge, de comorbidités, de prévalence des atteintes pulmonaire, musculaire, articulaire et de profil immunologique (9,10). On notait une proportion plus importante de pneumopathies interstitielles diffuses (88 % des patients) et de formes associées aux anticorps anti-PL-12 (26 % des patients), probablement expliquée par l'étroite collaboration avec le service de pneumologie dans notre centre comparativement aux cohortes publiées dans la littérature. Il existait également une prédominance féminine au sein de notre cohorte, avec un sex ratio de 4/1 contre 2/1 dans les autres séries de la littérature.

Notre étude présente plusieurs limites, au premier rang desquelles le faible nombre de patients entraînait un manque de puissance expliquant très probablement que si certains paramètres montraient une nette tendance à l'association, le seuil de la significativité statistique n'était pas atteint. Le faible effectif ne permettait pas non plus d'analyse multivariée limitant également l'interprétabilité des résultats concernant l'association entre le taux de PNN circulants et la sévérité du SAS. Le caractère rétrospectif était à l'origine de données manquantes et de patients exclus. Enfin, si le taux de PNN circulants au diagnostic semble être associé à la sévérité du syndrome des anti-synthétases, il reste compris dans les normes de laboratoire chez un certain nombre de patients, soulevant la question de l'intérêt de l'utilisation du taux de PNN circulants comme marqueur de sévérité en pratique clinique sans identification d'une valeur « seuil » de PNN au préalable.

En conclusion, notre travail préliminaire suggère une association entre le taux de PNN circulants et la sévérité du SAS au diagnostic, en particulier pour l'atteinte

musculaire et l'atteinte respiratoire (PID). Le taux de PNN circulants pourrait ainsi constituer un biomarqueur de la sévérité du SAS simple d'utilisation en pratique clinique. Ces résultats appuient les données de la littérature concernant le rôle des PNN dans la physiopathologie du SAS. Ces données nécessitent d'être confirmées dans des études multicentriques à plus grande échelle avec suivi prolongé à 1 an de traitement afin de mieux évaluer l'association avec l'activité de la maladie.

Messages-clés

- Le taux de polynucléaires neutrophiles circulants semble être associé à la sévérité au diagnostic du syndrome des anti-synthétases, en particulier sur le plan musculaire et pulmonaire.
- Dans cette étude, les données à 6 mois ne permettent pas d'évaluer l'association entre le taux de polynucléaires neutrophiles circulants et l'activité de la maladie en raison du traitement par corticoïdes.
- Des études multicentriques avec un plus grand nombre de patients et un suivi prolongé à 1 an de traitement sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Figures et tableaux

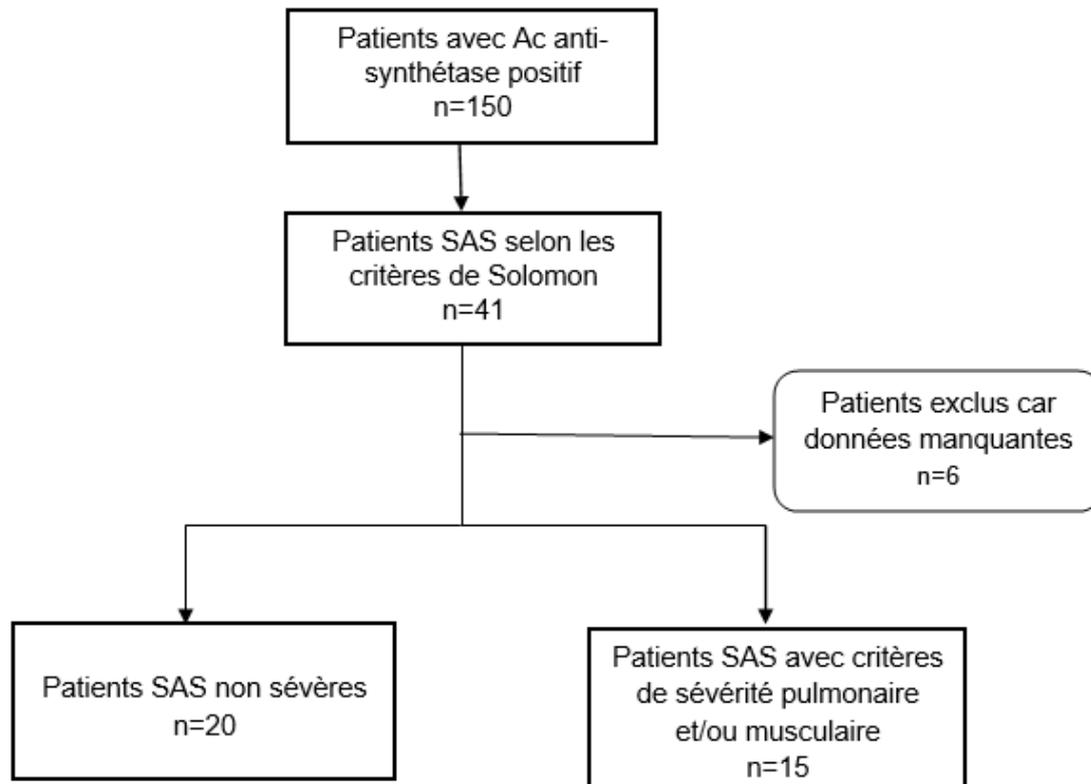


Figure S1. Flow-chart de l'étude

Tableau 1. Caractéristiques générales des patients

	Total (n=35)	Patients non sévères (n=20)	Patients sévères (n=15)	p- value
Age (années), médiane (IQR)	53.5(45.5-60)	48(38.5-53.5)	57.8(54.5-64.4)	0.011
Sexe (F/H) %	80/20	80/20	80/20	1
IMC (kg/m²), médiane (IQR)	25.9(23.9-31)	25.5(23.7-31.2)	26(24.1-28.4)	0.85
Ethnie				<0.01
Africains, n (%)	3(8.6)	3(15)	0(0)	
Caucasiens n (%)	32(91.4)	17(85)	15(100)	
Tabac (PA), médiane (IQR)	0(0-25)	0(0-20)	6(0-37,5)	0.27
Cancer, n (%)	3(8.6)	2(10)	1(6.7)	0.76
Auto-anticorps spécifiques, n (%)				0.026
Anti-Jo1, n (%)	21(60)	14(70)	7(47)	
Anti-PL7, n (%)	5(14)	0(0)	5(33)	
Anti-PL12, n (%)	9(26)	6(30)	3(20)	
Anticorps anti-Ro52, n (%)	17 (50)*	10(53) [†]	7(47)	0.73
Signes généraux				
Fièvre, n (%)	9(26)*	4(20)	5(36) [‡]	0.19
Amaigrissement >5 % poids, n (%)	17(48.6)	6(25)	12(80)	<0.01
Dénutrition, n (%)	10(35)*	2(12) [†]	8(73) [‡]	<0.01
PID, n (%)	31(88.5)	17(85)	14(93,3)	0.37
Dyspnée				0.21
Stade mMRC 0, n (%)	2(6)	2(10)	0 (0)	
Stade mMRC 1, n (%)	8(23)	6(30)	2(13)	
Stade mMRC 2, n (%)	9(26)	6(30)	3(20)	
Stade mMRC 3, n (%)	11(31)	5(25)	6(40)	
Stade mMRC 4, n (%)	5(14)	1(5)	4(27)	
O ₂ dépendance, n (%)	3(9)	0(0)	3(20)	0.07
PaO ₂ (mmHg), médiane (IQR)	70(66-82)*	80.5(69.8-87.8) [†]	60(55-70) [‡]	<0.01
EFR (% théorique)				
CVF, médiane (IQR)	76(62.5-87)*	78(66.2-105) [†]	71(55.5-86) [‡]	0.21
DLCO, médiane (IQR)	50.5(38.-69)*	65.5(47-78.5) [†]	39(35,5-49) [‡]	<0.01
Pattern				0.08
Pattern PIC, n (%)	4(12,9)	1(5,9)	3(21,4)	
Pattern PO, n (%)	5(16,1)	4(23,5)	1(7,1)	
Pattern PINS, n (%)	19(61,2)	12(70,6)	7(50)	
Pattern indéterminé, n (%)	3(9,7)	0(0)	3(21,4)	
Atteinte musculaire, n (%)	26(74.3)	15(75)	11(73)	1

Myalgies, n (%)	23(66)	12(60)	11(73)	0.41
Déficit moteur (MRC<5), n (%)	12(34,3)	5(25)	7(54)	0,14
Trouble déglutition, n (%)	5(14)	0(0)	5(33)	<0.01
Atteinte articulaire	24(68)	15(75)	9(60)	0.47
Atteinte vasculaire, n (%)	22(62.9)	13(85)	9(60)	0.76
Phénomène de Raynaud, n (%)	16(46)	12(60)	4(27)	0.05
Ulcérations digitales, n (%)	8(23)	3(15)	5(33)	0.25
Atteinte cutanée, n (%)	29(82.8)	19(95)	10(67)	0.064
Hyperkératose fissuraire, n (%)	22(63)	17(85)	5(33)	<0.01
Signes DM, n (%)	17(49)	10(50)	7(47)	0.85
Atteinte cardiaque, n (%)	5(14.3)	3(15)	2(13)	1
Myocardite, n (%)	3(8,5)*	1(9) [†]	2(25) [‡]	0.55
PAPs>35mmHg, n (%)	5(14,3)*	2(11) [†]	3(23) [‡]	0.37
Leucocytes (G/L), médiane (IQR)	8.51(6.7-12.3)*	7.9(6.25-10.1) [†]	10.3(7.9-12.4)	0.12
CRP (mg/L), médiane (IQR)	27(6.65-84.5)	11.1(2.55-90.5)	30.7(14.4-75)	0.47
Ferritine (µg/L), médiane (IQR)	226(108-330)*	138(94-295) [†]	292(237-882) [‡]	0.19
CPK (U/L), médiane (IQR)	326(120-1221)*	455(110-1080) [†]	212(164-2323) [‡]	0.72

* N≠35 car données manquantes

[†] N≠20 car données manquantes

[‡] N≠15 car données manquantes

CPK, créatinine phosphokinase ; CRP, C-reactiv protein; CVF, capacité vitale forcée; DLCO, diffusion du monoxyde de carbone; DM, dermatomyosite; EFR, épreuves fonctionnelles respiratoires; F, femme; H, homme; IMC, indice de masse corporelle; IQR, inter-quartile range ; O₂, oxygène; PA, paquets-années; PAPs, pression artérielle pulmonaire systolique; PaO₂, pression artérielle en oxygène; PIC, pneumopathie interstitielle commune; PID, pneumopathie interstitielle diffuse; PINS, pneumopathie interstitielle non spécifique; PO, pneumopathie organisée.

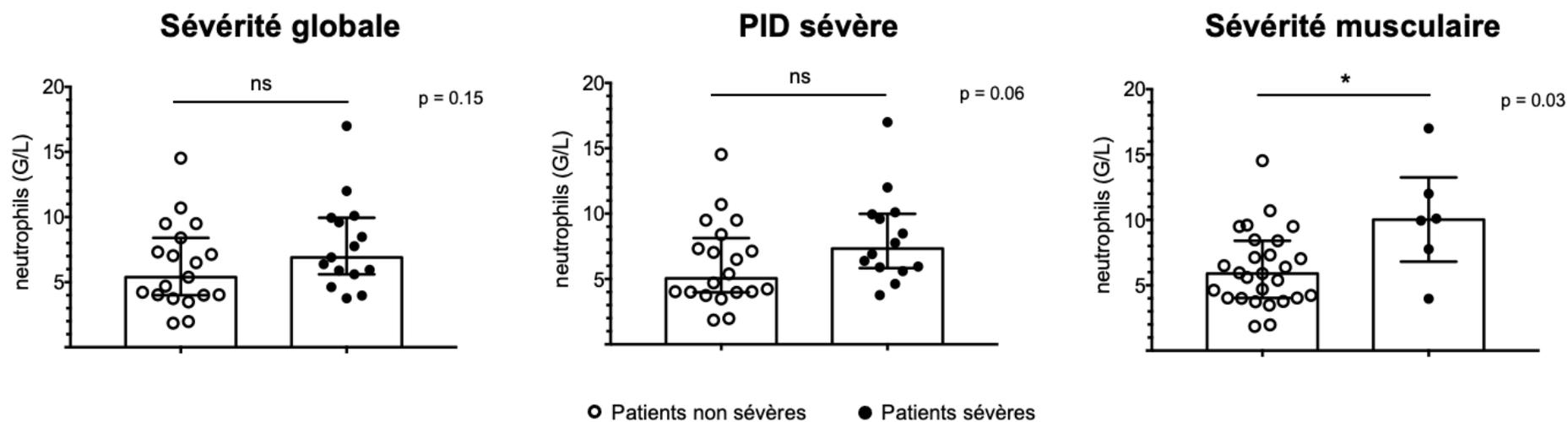


Figure 2. Comparaison des PNN circulants au diagnostic selon la sévérité des patients SAS. Comparaison du taux de PNN circulants (G/L) selon la sévérité globale, la sévérité pulmonaire et la sévérité musculaire. Données représentées en dot plot, avec médianes et intervalles interquartile en barres et lignes horizontales. * : $p < 0.05$.

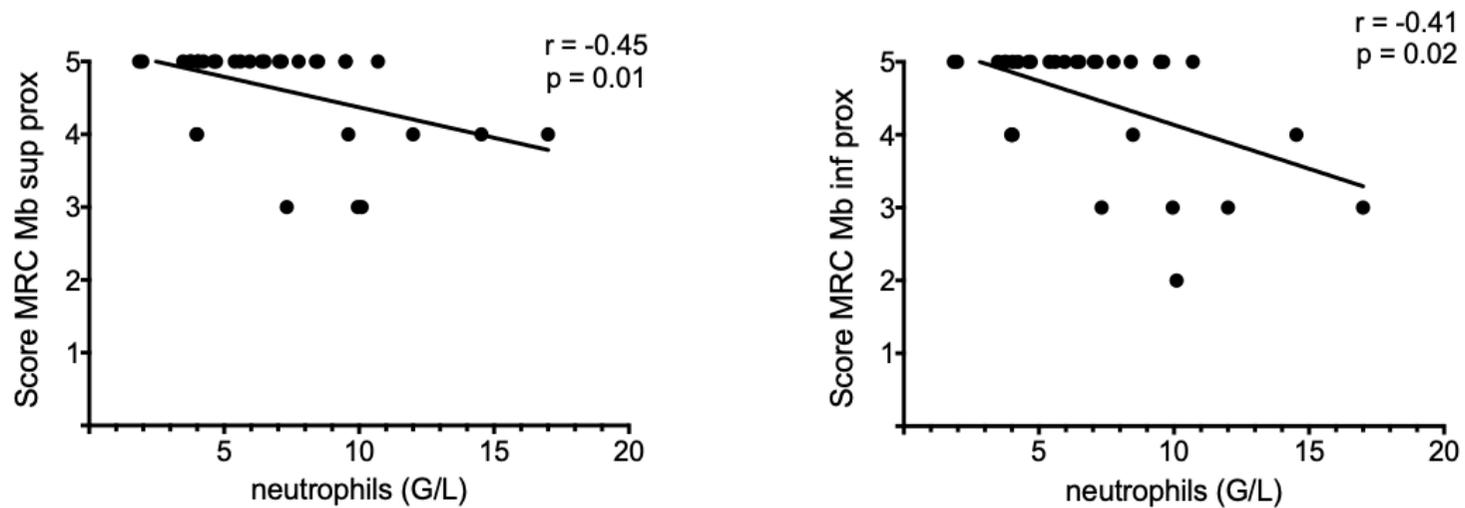


Figure 3. Corrélation entre la sévérité musculaire et les PNN circulants au diagnostic de SAS. Corrélation entre le grade MRC du testing musculaire au niveau de la musculature proximale des membres supérieurs/inférieurs et le taux de PNN circulants (G/L) au diagnostic. Données représentées en points avec modélisation graphique par régression linéaire.

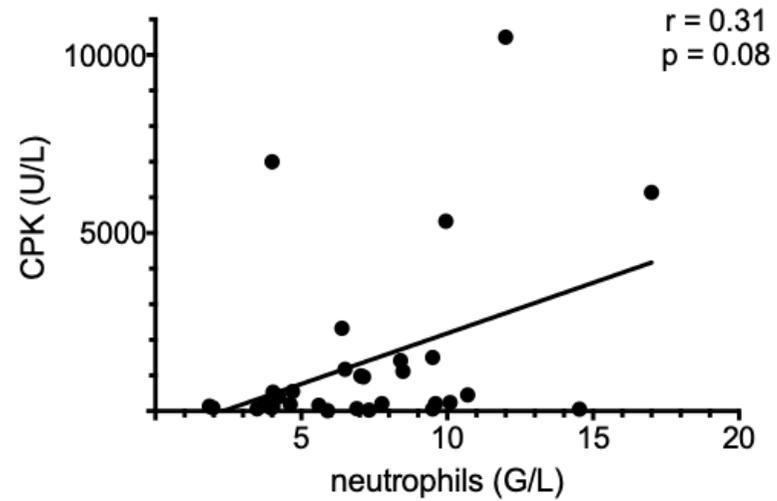


Figure 4. Corrélation entre le taux de CPK et les PNN circulants au diagnostic de SAS. Corrélation entre taux de CPK (U/L) et le taux de PNN circulants (G/L) au diagnostic. Données représentées en points avec modélisation graphique par régression linéaire.

Tableau S1. Évolution des patients à 6 mois et pronostic à court terme

	Total (n=35)	Patients non sévères (n=20)	Patients sévéres (n=15)	p-value
Nb de lignes TTT, médiane (IQR)	2(1-3)*	2 (1-3.25)	2(1-3)‡	0.75
MTX, n (%)	14(40)	9(45)	5(36)	
AZA, n (%)	12(34)	8(40)	4(27)	
MMF, n (%)	15(45)	8(42)	7(50)	
EDX, n (%)	6(17)	3(15)	3(21)	
RTX, n (%)	15(44)	10(50)	5(36)	
IVIG, n (%)	14(40)	8(40)	6(43)	
CTC à M6 (mg/jour)	10(5-20)*	10(4.25-17.5)	12.5(10-20)‡	0.59
Passage réanimation, n (%)	12(17)	3(15)	9(60)	<0.01
IOT, n (%)	7(21)*	2(10)	5(36)‡	0.097
Performant status >2, n (%)	4(12)*	0(0)	4(29)‡	0,022
Nutrition entérale, n %)	3(9)*	0(0)	3(20)‡	0,56
Statut à M6, n (%)				0,012
Activité persistante	14(42)	5(25)	9(69)	
Rémission	19(58)	15(75)	4(31)	
Non évaluable	1(3)	0(0)	1(7)	
Décès	0(0)	0(0)	0(0)	

* N≠35 car données manquantes

† N≠20 car données manquantes

‡ N≠15 car données manquantes

AZA, azathioprine; CTC, corticothérapie; EDX, cyclophosphamide; IVIG, immunoglobulines polyvalentes; IOT, intubation oro-trachéale; MMF, mycophénolate mofetil; MTX, méthotrexate; RTX, rituximab TTT, traitement.

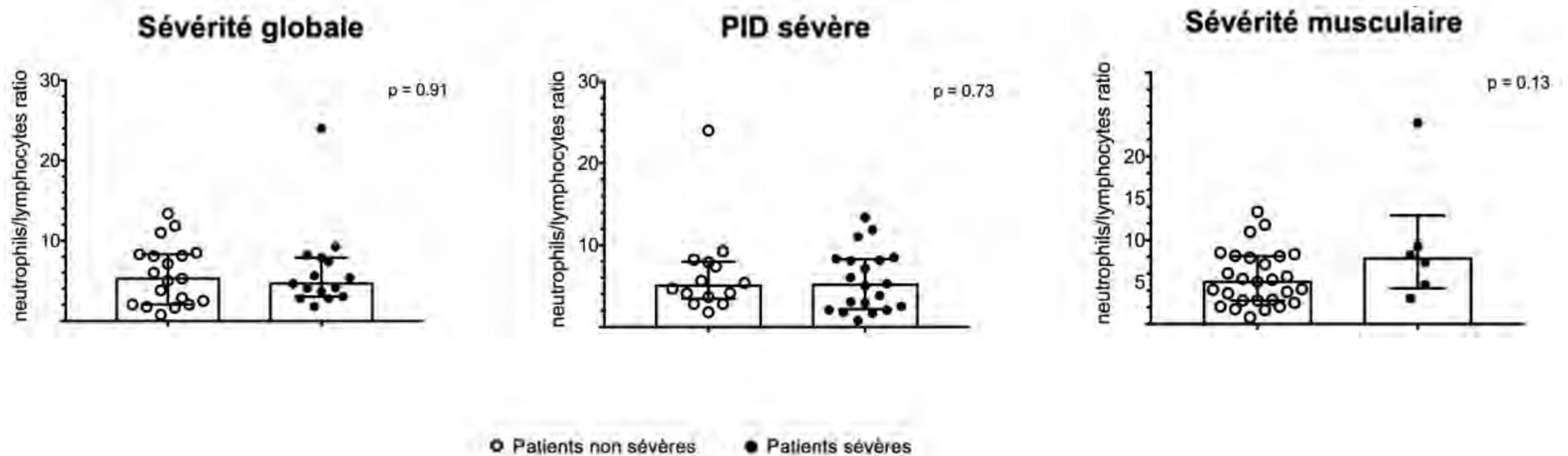


Figure S1. Comparaison du ratio PNN/lymphocytes circulants au diagnostic selon la sévérité des patients SAS.
 Comparaison du ratio PNN/lymphocytes circulants selon la sévérité globale, la sévérité pulmonaire et la sévérité musculaire.
 Données représentées en dot plot, avec médianes et intervalles interquartile en barres et lignes horizontales.

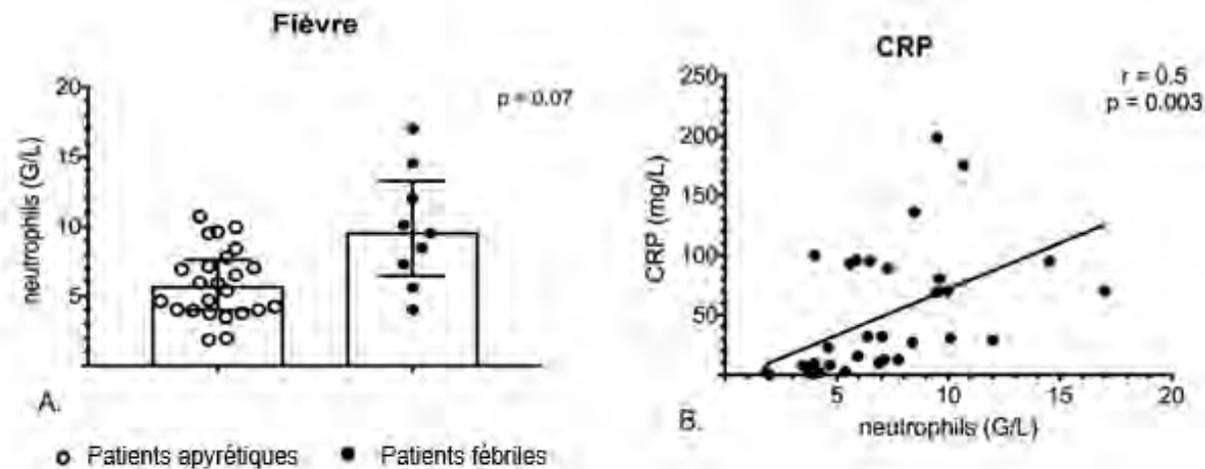


Figure S2. Evaluation du taux de PNN circulants selon la présence d'une fièvre et le taux de CRP au diagnostic. A) Comparaison du taux de PNN circulants au diagnostic selon la présence d'une fièvre chez les patients avec SAS. Comparaison du taux de PNN (G/L) selon la fièvre au diagnostic de SAS. Données représentées en dot plot, avec médianes et intervalles interquartile en barres et lignes horizontales. B) Corrélation entre le taux de PNN circulants et de CRP au diagnostic de SAS. Corrélation entre taux de CRP (mg/L) et le taux de PNN circulants (G/L) au diagnostic. Données représentées en points avec modélisation graphique par régression linéaire.

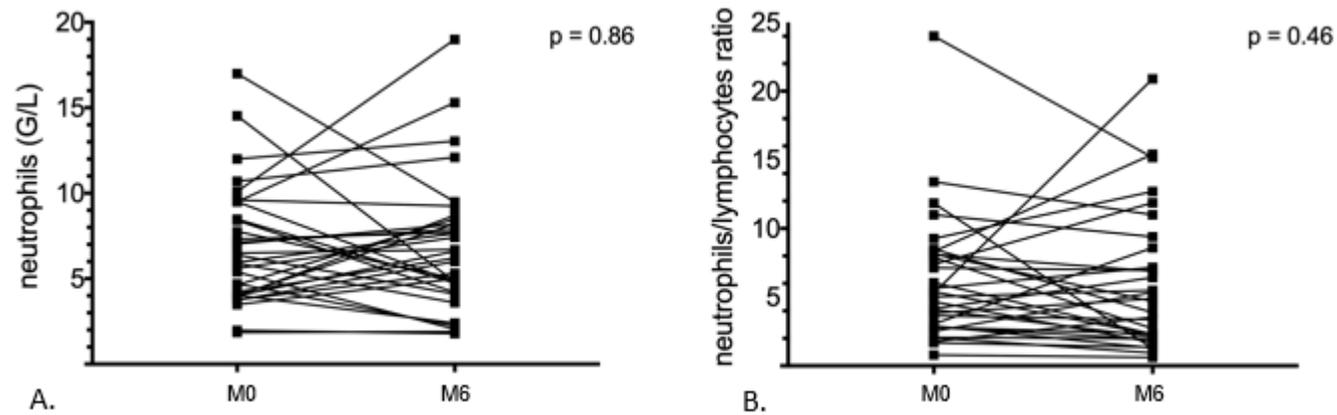


Figure S3. Suivi évolutif du taux de PNN au cours du suivi. Comparaison entre le taux de PNN (G/L) au diagnostic (M0) et à M6 (A) et comparaison entre le ratio PNN/Ly au diagnostic et à M6 (B). Données représentées en points avec ligne connectée pour chaque patient.

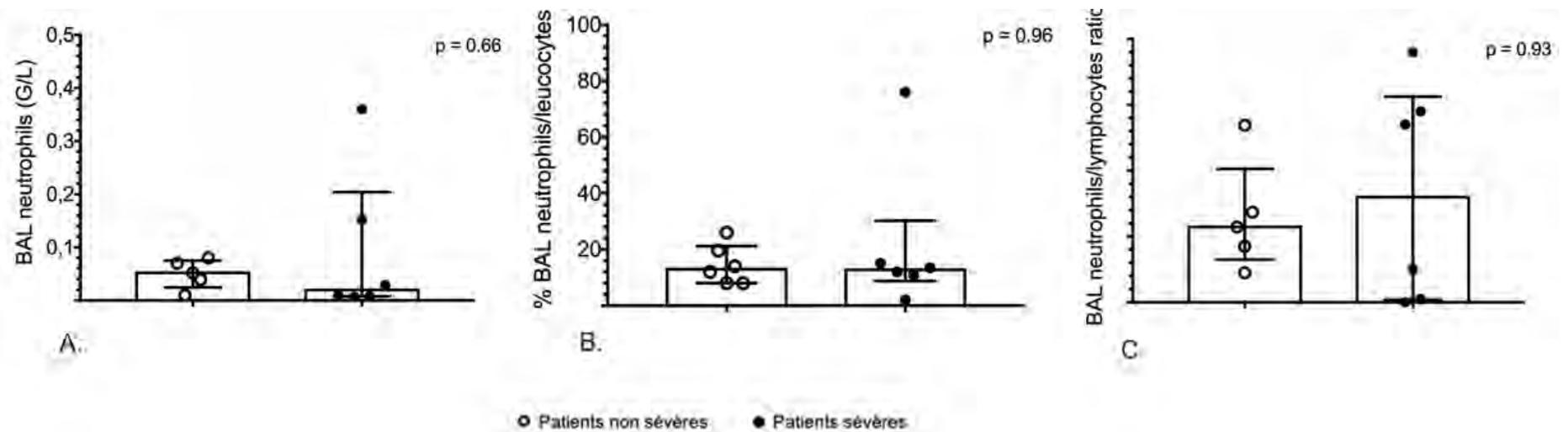


Figure S4. Comparaison du taux de PNN dans le LBA au diagnostic selon la sévérité pulmonaire. Comparaison du taux de PNN dans le LBA en (A) valeur absolue (G/L), (B) valeur relative (pourcentage de PNN parmi les leucocytes) et (C) comparaison du ratio PNN/lymphocytes dans le LBA (C) selon la sévérité pulmonaire. Données représentées en dot plot, avec médianes et intervalles interquartile en barres et lignes horizontales.

Références

1. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome – much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2021;51(1):72-83.
2. Galindo-Feria AS, Albrecht I, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, James EA, Herrath J, et al. Proinflammatory Histidyl–Transfer RNA Synthetase–Specific CD 4+ T Cells in the Blood and Lungs of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis Rheumatol.* janv 2020;72(1):179-91.
3. Ramos-Martinez E, Falfán-Valencia R, Pérez-Rubio G, Mejia M, Buendía-Roldán I, González-Pérez MI, et al. Anti-Aminoacyl Transfer-RNA-Synthetases (Anti-tRNA) Autoantibodies Associated with Interstitial Lung Disease: Pulmonary Disease Progression has a Persistent Elevation of the Th17 Cytokine Profile. *J Clin Med.* 6 mai 2020;9(5):1356.
4. Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, Pinal-Fernandez I, Pak K, Purmalek MM, et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies. *JCI Insight.* 13 févr 2020;5(3):e134189.
5. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol.* juill 2017;44(7):1051-7.
6. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *J Bras Pneumol.* févr 2011;37(1):100-9.
7. Ha YJ, Hur J, Go DJ, Kang EH, Park JK, Lee EY, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *Kuwana M, éditeur. PLOS ONE.* 2 janv 2018;13(1):e0190411.
8. Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, et al. Elevated α -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* déc 2018;18(1):44.
9. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):30-9.
10. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med.* 18 nov 2019;8(11):2013.

III. DISCUSSION GENERALE

Dans cette étude rétrospective monocentrique menée sur 35 patients, nous avons cherché à déterminer s'il existait une association entre le taux de PNN circulants et la sévérité globale du SAS au diagnostic.

La population de notre étude était globalement comparable aux données de la littérature en termes d'âge au diagnostic, de comorbidités et de prévalence des différentes manifestations clinico-biologiques (9,10). Dans notre cohorte, un âge plus élevé au diagnostic était associé aux formes graves, résultat concordant avec les données de la littérature (48,49). On notait une nette prédominance féminine du SAS, supérieure à celle habituellement décrite avec un sex-ratio de 4/1 contre 2/1 dans les plus grandes séries (25). La prévalence de cancers associés était évaluée à 8,6% des patients, contre 12 à 14% dans les grandes séries (25). L'ethnie caucasienne était majoritairement représentée, ne permettant pas d'évaluation de la sévérité de la maladie en fonction du groupe ethnique dans notre cohorte (67). Environ 90% des patients de notre cohorte présentaient une atteinte pulmonaire (PID) au diagnostic, définie sur les données du scanner thoracique, contre 70 à 80% dans la littérature (9,10). Cette différence est probablement liée au recrutement des patients, provenant à la fois des services de médecine interne et de pneumologie (l'Ac anti-PL12 étant associé à une prévalence plus importante des PID au cours du SAS). Les valeurs médianes de CVF et de DLCO au diagnostic étaient superposables aux données de la littérature (30). Il est cependant important de noter que pour les patients les plus sévères sur le plan pulmonaire, les EFR ne pouvaient pas être réalisées d'emblée au diagnostic et étaient souvent décalées parfois de plusieurs semaines après la mise en place du traitement (risque de sur-estimation des valeurs de CVF et de DLCO au diagnostic). La prévalence de l'atteinte musculaire était comparable aux données de la littérature (74% de l'effectif) (10,25). Nous avons également rapporté une proportion non négligeable de patients avec grabatisation et/ou troubles de la déglutition sévères persistants à 6 mois d'évolution (respectivement 12% et 9% des patients) malgré la mise en place d'un traitement spécifique. Dans notre étude, le profil immunologique différait des données de la littérature avec une prévalence élevée de l'anticorps anti-PL12 (26% des patients),

contre 10 à 15% dans les autres publications (9,10). Cette différence s'explique là encore probablement du fait du recrutement (inclusion de patients suivis dans le service de pneumologie). Dans notre travail, la présence d'Ac anti-Ro52 n'était pas associée à la sévérité globale au diagnostic, à l'inverse de plusieurs publications ayant rapporté une association entre les Ac anti-Ro52, la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la mortalité (36,37). Par ailleurs, si la ferritinémie a été décrite comme facteur de progression de la PID au cours du SAS (30), nous n'avons pas observé de différence significative sur la sévérité globale au diagnostic. Ces résultats discordants peuvent en partie s'expliquer par le faible effectif de notre étude, les données manquantes (60% des cas pour la ferritinémie au diagnostic) et le caractère composite de notre critère de jugement principal (incluant la sévérité musculaire).

Le SAS est caractérisé par une grande hétérogénéité en terme de présentation clinique et de pronostic (50). L'identification précoce des patients sévères et avec pronostic défavorable est un élément déterminant de la prise en charge, en particulier vis-à-vis de l'atteinte pulmonaire interstitielle, qui représente une des premières causes de mortalité. Lors de la prise en charge initiale, la recherche de biomarqueurs prédictifs de la sévérité au cours du SAS est une démarche visant à améliorer la prise en charge de ces patients en guidant notamment l'intensité de la réponse thérapeutique.

Les principales causes de mortalité chez les patients avec SAS sont : l'atteinte pulmonaire interstitielle, les complications cardio-vasculaires spécifiques ou non, l'atteinte musculaire sévère et la iatrogénie (47). Un âge élevé et l'association à un cancer sont également associés à une diminution de la survie au cours du SAS (49). Les facteurs prédictifs de progression – concernant notamment les atteintes pulmonaire ou musculaire – sont peu décrits au cours du SAS bien que ces atteintes représentent l'enjeu thérapeutique central. Dans une étude multicentrique française, l'âge au diagnostic, l'atteinte initiale des muscles respiratoires et l'atteinte gastro-intestinale étaient associés à une évolution de l'atteinte musculaire ou cutanée mais l'atteinte pulmonaire n'était pas évaluée (48). Trallero-Araguás *et al.* ont évalué le pronostic pulmonaire à long terme chez 148 patients porteurs de SAS avec Ac anti-Jo1 (63). Le critère de jugement principal était un critère composite englobant le décès dû à une défaillance respiratoire, le recours à la transplantation pulmonaire ou

la nécessité d'oxygénothérapie longue durée. Seuls la dyspnée au diagnostic et le déclin progressif de la CVF étaient associés à un pronostic pulmonaire défavorable à long terme. De façon surprenante, les patients avec PID rapidement progressive (9% des patients) ne présentaient ni un pronostic pulmonaire défavorable à long terme ni une sur-mortalité.

Compte tenu du rôle des PNN dans la physiopathologie du SAS et de la simplicité de l'évaluation du taux de PNN au niveau du sang périphérique (via la numération formule sanguine), nous avons souhaité étudier le taux de PNN circulants au diagnostic comme potentiel biomarqueur prédictif de la sévérité et de l'activité au cours du SAS. Au vu de la fréquence et de la mise en jeu du pronostic vital, nous avons utilisé un critère de sévérité composite associant l'atteinte musculaire sévère et/ou l'atteinte pulmonaire sévère. Le taux de PNN circulants au diagnostic était recueilli chez des patients n'ayant pas encore débuté de corticothérapie et sans infection évolutive.

Dans notre travail, nous avons observé une nette tendance à l'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la sévérité globale initiale, avec une augmentation du taux de PNN circulants chez les patients sévères. Le manque de puissance statistique lié au faible effectif de notre cohorte explique certainement l'absence de significativité des résultats. Dans l'étude en sous-groupes, l'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et l'atteinte musculaire sévère était significative (sous réserve du faible nombre de patients avec atteinte musculaire sévère, $n = 5$). Par ailleurs, le taux de PNN circulants au diagnostic était corrélé au déficit musculaire proximal au niveau des membres supérieurs et inférieurs au diagnostic (évalué par le testing musculaire MRC) et au taux de CPK au diagnostic. L'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et l'atteinte pulmonaire sévère au diagnostic était à la limite de la significativité. On observait également une tendance à l'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et l'aggravation radiologique de la PID à 6 mois d'évolution (données non montrées). Les patients sévères et non sévères étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'IMC et de statut tabagique.

Si le taux de PNN circulants au diagnostic était corrélé au taux de CRP au diagnostic, ce dernier n'était pas associé à la sévérité de la maladie, à la différence du taux de PNN.

Le ratio PNN/lymphocytes circulants n'était pas associé dans notre étude aux différents critères de sévérité (sévérité globale, sévérité pulmonaire et sévérité musculaire). Nos données diffèrent en ce sens de celles publiées par Ha *et al.* qui ont rapporté une fréquence plus importante des formes de PID aigüe et d'exacerbations aigües de PID chez les patients porteurs d'une myopathie inflammatoire idiopathique avec un ratio PNN/lymphocytes circulants élevé au diagnostic. Il faut cependant noter que, dans cette étude, seulement 13% (n=26) des patients étaient porteurs d'un SAS avec anticorps anti-Jo1 et qu'on ne disposait pas des données par sous-groupe de patients (66).

Nous avons également recherché si le taux de PNN circulants pouvait représenter un marqueur d'activité de la maladie, en comparant celui-ci au diagnostic et après 6 mois de traitement. Après 6 mois de traitement, il n'existait pas de modification significative du taux de PNN circulants comparativement au diagnostic, y compris chez les patients avec maladie contrôlée (n= 19, 58%). Cependant, il faut souligner que dans plus de la moitié des cas, le taux de PNN circulants à 6 mois a été recueilli alors que les patients recevaient plus de 10 mg/jour d'équivalent prednisone (risque de biais de résultat lié à une sur-estimation du taux de PNN circulants par la démargination des PNN sous corticothérapie).

Plusieurs travaux se sont intéressés aux PNN tissulaires au cours du SAS. Shi *et al.* ont rapporté que les patients atteints de SAS avec PID rapidement progressive présentaient une alvéolite neutrophilique qui n'était pas constatée chez les autres patients avec PID (30). Sakamoto *et al.* ont montré que le taux d' α -défensines (peptides issus de la dégranulation du PNN) dans le LBA était associé à l'extension scanographique de la PID (63). Seto *et al.* ont montré que l'infiltration musculaire par les PNN et la synthèse de NET étaient corrélées à l'élévation des CPK et au déficit musculaire (64). Ces données appuient le rôle central des PNN au niveau tissulaire dans la physiopathologie du SAS, notamment celui d'une participation aux lésions tissulaires. Cependant, ceci n'implique pas nécessairement que le taux de PNN circulants soit le reflet direct de l'infiltration par les PNN au niveau tissulaire. Dans

leur publication, Sakamoto *et al.* ont rapporté une élévation du taux d' α -défensine dans le LBA et le sang périphérique, en particulier chez les patients avec SAS, avec une corrélation entre le taux d' α -défensine dans le sang périphérique et la cellularité du LBA (63). Dans notre travail préliminaire, le taux de PNN circulants au diagnostic semble être associé à la sévérité des atteintes pulmonaire (PID) et musculaire, avec une corrélation entre le taux de PNN circulants au diagnostic, le taux de CPK au diagnostic et le déficit musculaire proximal. Le taux de PNN circulants pourrait donc représenter un bon marqueur biologique de sévérité de la maladie facilement évaluable en routine, comparativement à l'évaluation des PNN tissulaires requérant la réalisation d'un LBA ou d'une biopsie musculaire (non réalisés systématiquement en pratique clinique). Contrairement à la publication de Shi *et al.* (30), notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'association significative entre le taux de PNN dans le LBA et la sévérité pulmonaire, probablement en raison du faible nombre de LBA interprétables dont nous disposions (n=12).

Notre étude présente plusieurs limites. D'une part, le caractère rétrospectif était à l'origine de données manquantes. Le faible effectif de notre cohorte a conduit à un probable manque de puissance statistique et n'a pas permis de réaliser d'analyse multivariée. Ce manque de puissance explique peut-être que certains résultats n'atteignent pas le seuil de significativité statistique, comme par exemple l'association entre le taux de PNN circulants et l'atteinte pulmonaire sévère au diagnostic. Enfin, si le taux de PNN circulants semble être associé à la sévérité musculaire et pulmonaire au cours du SAS, la détermination d'un seuil à risque est nécessaire si une utilisation comme biomarqueur est envisagée pour la pratique clinique quotidienne.

Le SAS est une pathologie auto-immune systémique de présentation initiale et de pronostic hétérogènes pouvant engager le pronostic vital, et dont l'évolutivité au cours du suivi est difficilement prévisible. L'identification précoce de biomarqueurs pronostiques est un enjeu de recherche important afin d'améliorer la prise en charge des patients avec SAS (notamment pour l'optimisation de la surveillance et du choix du traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur). Les PNN ont un rôle important dans la physiopathologie du SAS et l'évaluation du taux de PNN circulants est une évaluation simple en routine. Cette étude pilote suggère une association

entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la sévérité musculaire et pulmonaire. Ces données prometteuses nécessitent d'être confirmées au cours d'études multicentriques sur de plus grands effectifs, avec un suivi prolongé pour l'évaluation de l'association avec l'activité de la maladie (corticothérapie < 10 mg/jour d'équivalent prednisone).

IV.BIBLIOGRAPHIE

1. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol.* 1 déc 2018;75(12):1528.
2. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* oct 2016;29(5):662-73.
3. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial Lung Disease Associated With the Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Chest.* déc 2010;138(6):1464-74.
4. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Doença pulmonar intersticial relacionada a miosite e a síndrome antissintetase. *J Bras Pneumol.* févr 2011;37(1):100-9.
5. 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).* août 2015;94(32):e1144.
6. Cavagna L, Gonzalez Gay MA, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. Interstitial pneumonia with autoimmune features: a new classification still on the move. *Eur Respir Rev.* 30 juin 2018;27(148):180047.
7. Koenig M, Fritzler MJ, Targoff IN, Troyanov Y, Sénécal JL. Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):R78.
8. Dr Céline ANQUETIL - Pr Olivier BENVENISTE. Orphanet: Syndrome des antisynthétases [Internet]. [cited 2018 Aug21]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=81. In.
9. Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: an international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):30-9.
10. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med.* 18 nov 2019;8(11):2013.
11. Turvey AK, Horvath GA, Cavalcanti ARO. Aminoacyl-tRNA synthetases in human health and disease. *Front Physiol.* 18 oct 2022;13:1029218.
12. Howard OMZ, Dong HF, Yang D, Raben N, Nagaraju K, Rosen A, et al. Histidyl-tRNA Synthetase and Asparaginyl-tRNA Synthetase, Autoantigens in Myositis, Activate Chemokine Receptors on T Lymphocytes and Immature Dendritic Cells. *J Exp Med.* 16 sept 2002;196(6):781-91.

13. Adams RA, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, Mertsching E, Xu Z, Lo WS, et al. Serum-circulating His-tRNA synthetase inhibits organ-targeted immune responses. *Cell Mol Immunol*. juin 2021;18(6):1463-75.
14. Katsumata Y, Harigai M, Sugiura T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Matsumoto Y, et al. Attenuation of Experimental Autoimmune Myositis by Blocking ICOS-ICOS Ligand Interaction. *J Immunol*. 15 sept 2007;179(6):3772-9.
15. Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M, et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: The target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum*. août 2007;56(8):2729-39.
16. Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A. Cleavage by Granzyme B Is Strongly Predictive of Autoantigen Status. *J Exp Med*. 20 sept 1999;190(6):815-26.
17. Hervier B, Perez M, Allenbach Y, Devilliers H, Cohen F, Uzunhan Y, et al. Involvement of NK Cells and NKp30 Pathway in Antisynthetase Syndrome. *J Immunol*. 1 sept 2016;197(5):1621-30.
18. Galindo-Feria AS, Albrecht I, Fernandes-Cerqueira C, Notarnicola A, James EA, Herrath J, et al. Proinflammatory Histidyl–Transfer RNA Synthetase–Specific CD 4+ T Cells in the Blood and Lungs of Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Arthritis Rheumatol*. janv 2020;72(1):179-91.
19. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Front Med*. 17 janv 2020;6:326.
20. Aouizerate J, De Antonio M, Bassez G, Gherardi RK, Berenbaum F, Guillevin L, et al. Myofiber HLA-DR expression is a distinctive biomarker for antisynthetase-associated myopathy. *Acta Neuropathol Commun*. déc 2014;2(1):154.
21. Stenzel W, Preusse C, Allenbach Y, Pehl D, Junckerstorff R, Heppner FL, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology*. 31 mars 2015;84(13):1346-54.
22. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, Wang K, Levine S, Gabrielson E, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med*. 21 févr 2005;201(4):591-601.
23. Zhu L, Cao Z, Wang S, Zhang C, Fang L, Ren Y, et al. Single-Cell Transcriptomics Reveals Peripheral Immune Responses in Anti-Synthetase Syndrome-Associated Interstitial Lung Disease. *Front Immunol*. 17 févr 2022;13:804034.
24. Ramos-Martinez E, Falfán-Valencia R, Pérez-Rubio G, Mejía M, Buendía-Roldán I, González-Pérez MI, et al. Anti-Aminoacyl Transfer-RNA-Synthetases (Anti-tRNA) Autoantibodies Associated with Interstitial Lung Disease: Pulmonary Disease Progression has a Persistent Elevation of the Th17 Cytokine Profile. *J Clin Med*. 6 mai 2020;9(5):1356.

25. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome – much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2021;51(1):72-83.
26. 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. *Autoimmun Rev.* déc 2012;12(2):210-7.
27. 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.* août 2012;11(10):739-45.
28. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology.* 1 juin 2017;56(6):999-1007.
29. Sharma K, Orbai AM, Desai D, Cingolani OH, Halushka MK, Christopher-Stine L, et al. Brief Report: Antisynthetase Syndrome–Associated Myocarditis. *J Card Fail.* déc 2014;20(12):939-45.
30. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol.* juill 2017;44(7):1051-7.
31. Meyer A, Lefevre G, Bierry G, Duval A, Ottaviani S, Meyer O, et al. In Antisynthetase Syndrome, ACPA Are Associated With Severe and Erosive Arthritis: An Overlapping Rheumatoid Arthritis and Antisynthetase Syndrome. *Medicine (Baltimore).* mai 2015;94(20):e523.
32. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* 1 janv 2008;63(1):53-9.
33. Stone KB, Oddis CV, Fertig N, Katsumata Y, Lucas M, Vogt M, et al. Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum.* sept 2007;56(9):3125-31.
34. Sordet C, Goetz J, Sibilia J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine.* déc 2006;73(6):646-54.
35. Rutjes SA, Vree Egberts WTM, Jongen P, Van Den Hoogen F, Pruijn GJM, Van Venrooij WJ. Anti-Ro52 antibodies frequently co-occur with anti-Jo-1 antibodies in sera from patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Immunol.* 29 oct 2003;109(1):32-40.
36. Gui X, Shenyun S, Ding H, Wang R, Tong J, Yu M, et al. Anti-Ro52 antibodies are associated with the prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2 nov 2022;61(11):4570-8.

37. Decker P, Moulinet T, Lopez B, Dubucquoi S, Bonnotte B, Lakomy D, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies in adult patients with connective tissue diseases. *Eur J Intern Med.* sept 2021;91:45-52.
38. Amato AA, Griggs RC. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* oct 2003;16(5):569-75.
39. Metzger AL. Polymyositis and Dermatomyositis: Combined Methotrexate and Corticosteroid Therapy. *Ann Intern Med.* 1 août 1974;81(2):182.
40. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology.* 1 janv 2007;46(1):124-30.
41. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2439-46.
42. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2003;32(5):273-84.
43. Allenbach Y, Guiguet M, Rigolet A, Marie I, Hachulla E, Drouot L, et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Inflammatory Myopathies Associated with Anti-Synthetase Auto-Antibodies: An Open-Label, Phase II Trial. Maher TM, éditeur. *PLOS ONE.* 5 nov 2015;10(11):e0133702.
44. Langlois V, Gillibert A, Uzunhan Y, Chabi ML, Hachulla E, Landon-Cardinal O, et al. Rituximab and Cyclophosphamide in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease: An Observational Retrospective Study. *J Rheumatol.* 1 nov 2020;47(11):1678-86.
45. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous Immune Globulin for Statin-Triggered Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 22 oct 2015;373(17):1680-2.
46. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al. Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 6 oct 2022;387(14):1264-78.
47. Dobloug GC, Svensson J, Lundberg IE, Holmqvist M. Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* janv 2018;77(1):40-7.
48. Marie I, Hatron PY, 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.
49. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodríguez G, et al. Clinical manifestations and

long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2016;46(2):225-31.

50. Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. *Rev Médecine Interne.* juill 2014;35(7):453-60.

51. Costantini C, Micheletti A, Calzetti F, Perbellini O, Pizzolo G, Cassatella MA. Neutrophil activation and survival are modulated by interaction with NK cells. *Int Immunol.* 1 oct 2010;22(10):827-38.

52. Pelletier M, Maggi L, Micheletti A, Lazzeri E, Tamassia N, Costantini C, et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood.* 14 janv 2010;115(2):335-43.

53. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol.* juill 2013;35(4):377-94.

54. Hacbarth E, Kajdacsy-Balla A. Low density neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum.* nov 1986;29(11):1334-42.

55. Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Low-density granulocytes: a distinct class of neutrophils in systemic autoimmunity. *Semin Immunopathol.* juill 2013;35(4):455-63.

56. Zhang S, Shen H, Shu X, Peng Q, Wang G. Abnormally increased low-density granulocytes in peripheral blood mononuclear cells are associated with interstitial lung disease in dermatomyositis. *Mod Rheumatol.* 2 janv 2017;27(1):122-9.

57. Amici DR, Pinal-Fernandez I, Christopher-Stine L, Mammen AL, Mendillo ML. A network of core and subtype-specific gene expression programs in myositis. *Acta Neuropathol (Berl).* nov 2021;142(5):887-98.

58. Schwarzenberger P, La Russa V, Miller A, Ye P, Huang W, Zieske A, et al. IL-17 stimulates granulopoiesis in mice: use of an alternate, novel gene therapy-derived method for in vivo evaluation of cytokines. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 déc 1998;161(11):6383-9.

59. Schwarzenberger P, Huang W, Ye P, Oliver P, Manuel M, Zhang Z, et al. Requirement of Endogenous Stem Cell Factor and Granulocyte-Colony-Stimulating Factor for IL-17-Mediated Granulopoiesis. *J Immunol.* 1 mai 2000;164(9):4783-9.

60. Bian Z, Guo Y, Ha B, Zen K, Liu Y. Regulation of the Inflammatory Response: Enhancing Neutrophil Infiltration under Chronic Inflammatory Conditions. *J Immunol.* 15 janv 2012;188(2):844-53.

61. Griffin GK, Newton G, Tarrío ML, Bu D xiu, Maganto-Garcia E, Azcutia V, et al. IL-17 and TNF- α Sustain Neutrophil Recruitment during Inflammation through Synergistic Effects on Endothelial Activation. *J Immunol.* 15 juin 2012;188(12):6287-99.

62. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med*. 1 juill 2013;210(7):1283-99.
63. Sakamoto N, Ishimoto H, Kakugawa T, Satoh M, Hasegawa T, Tanaka S, et al. Elevated α -defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. déc 2018;18(1):44.
64. Seto N, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C, Pinal-Fernandez I, Pak K, Purmalek MM, et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies. *JCI Insight*. 13 févr 2020;5(3):e134189.
65. Zhang S, Shu X, Tian X, Chen F, Lu X, Wang G. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: a potential contributor to interstitial lung disease complications. *Clin Exp Immunol*. 9 juin 2014;177(1):134-41.
66. Ha YJ, Hur J, Go DJ, Kang EH, Park JK, Lee EY, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *Kuwana M, éditeur. PLOS ONE*. 2 janv 2018;13(1):e0190411.
67. Mileti LM, Streck ME, Niewold TB, Curran JJ, Sweiss NJ. Clinical Characteristics of Patients With Anti-Jo-1 Antibodies: A Single Center Experience. *JCR J Clin Rheumatol*. août 2009;15(5):254-5.

VU

NANCY, le **03 avril 2023**
Le Président de Thèse

NANCY, le **06 avril 2023**
Le Doyen de la Faculté de
Médecine

Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur Marc BRAUN

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/
12928C**

NANCY, le **17 avril 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

Résumé

Introduction : Le syndrome des anti-synthétases (SAS) est une myopathie inflammatoire de chevauchement, caractérisée notamment par la fréquence de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et de l'atteinte musculaire. Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulants pourrait constituer un biomarqueur de la sévérité et/ou de l'activité du SAS. L'objectif principal était de comparer le taux de PNN circulants en fonction de la sévérité globale du SAS au diagnostic.

Matériel et méthodes : Une étude pilote monocentrique rétrospective au CHRU de Nancy sur les patients présentant un SAS défini selon les critères de Solomon a été menée. Le taux de PNN circulants était évalué au diagnostic avant corticothérapie. La sévérité globale au diagnostic était définie par une atteinte musculaire sévère (confinement au lit et/ou atteinte musculaire proximale avec testing MRC < 3 et/ou troubles de la déglutition avec dysphagie ou fausses routes) et/ou PID sévère (PaO₂ < 60 mmHg et/ou oxygénoréquérance et/ou PID rapidement progressive).

Résultats : 35 patients ont été inclus (20 avec SAS non sévère et 15 avec SAS sévère). Le taux de PNN circulants au diagnostic semblait associé à la sévérité globale au diagnostic (9 [5,6-10] G/L vs. 5.4 [4-8,4] G/L, p=0,15). Le taux de PNN circulants au diagnostic était significativement plus important chez les patients avec atteinte musculaire sévère au diagnostic (10 [6,8-13,3] G/L vs. 5.9 [4-8,4] G/L, p = 0.03). Le taux de PNN circulants au diagnostic était inversement corrélé au testing musculaire MRC au diagnostic. Il existait une nette tendance à l'association entre le taux de PNN circulants au diagnostic et la sévérité de la PID au diagnostic (7,3 [5,8-10] G/L vs. 5 [4-8,1] G/L, p = 0.06).

Conclusion : Le taux de PNN circulants au diagnostic semble être associé à la sévérité du SAS, en particulier à la sévérité musculaire et de la PID au diagnostic. Ces données préliminaires nécessitent d'être confirmées dans une étude multicentrique avec un plus grand nombre de patients.

Thèse : Evaluation of circulating neutrophils in anti-synthetase syndrome : a monocentric study ; médecine spécialisée – année 2023

Mots clés : syndrome des anti-synthétases, polynucléaires neutrophiles

Intitulé et adresse :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY