



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**(Décret du 25 novembre 2016)**

Présentée et soutenue publiquement  
le 05 Octobre 2021 à Poitiers  
par **Mr Philippe BAYRAKDAR**

**Implication clinique des fractions antigéniques des anticorps anti-PM/SCL**

Données d'une cohorte rétrospective monocentrique Française

### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

**Membres** : Monsieur le Docteur Mickaël MARTIN

Monsieur le Docteur Bruno GOMBERT

**Directrice de thèse** : Madame le Docteur Pauline MARTINS



Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

### Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

**Professeurs émérites**

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT :**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissant, je vous remercie pour votre disponibilité et accompagnement, veuillez trouver ici l'expression de mon estime.

**A Monsieur le Docteur Mickaël MARTIN,**

J'ai l'honneur de te compter parmi mon jury et te remercie d'avoir accepté d'apporter ton expérience à la critique de ce travail. Merci pour l'attention que tu as su apporter à ma formation, j'espère que ce travail répondra à tes attentes.

**A Monsieur le Docteur Bruno GOMBERT,**

Je suis très honoré que tu aies accepté d'être membre de ce jury, je te suis particulièrement reconnaissant pour ta disponibilité et bienveillance (dont ce déplacement un mardi matin), reçois l'expression de ma profonde gratitude.

**A Madame le Docteur Pauline MARTINS,**

Je suis très honoré que tu aies accepté de diriger cette thèse. Merci infiniment pour ta maturité, maîtrise du sujet et disponibilité, j'espère que le résultat te satisfera et que tu continueras à transmettre tes connaissances d'une manière ou d'une autre.

**A Monsieur le Docteur Cédric LANDRON,**

L'idée de cette thèse émanait de toi, je voulais te remercier pour ton accompagnement dans le début du travail, ainsi que pour tes précieux enseignements cliniques pendant ces quelques années. Très bonne continuation à toi, ton nouveau lieu à beaucoup de chance.

**A Madame Caroline ALLIX-BEGUEC,**

Vous avez accepté de me prêter main forte même si ce travail ne dépendait pas vraiment de votre département de biostatistique, je vous remercie pour votre précieuse aide et disponibilité par la suite.

## Aux autres bien-sûr :

A ma petite **maman** car c'est quand même un peu ta faute si mes anticorps centromères (tu comprendras en lisant la thèse, spécialiste d'organe !). Merci pour les photos de grenouilles, pour les carrés de chocolat sacrifiés, pour les déménagements sous la pluie et pour avoir bien pris soin des trois chauves. Merci de ne pas être contemplative, bref merci d'être adorablement chiante (bisous).

A mon vieux **père**, « Hâtez-vous lentement et sans perdre le courage, vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage ». Merci pour ton amour, pour ta sincérité. Merci pour les bok yiyip bora gittik, pour les fois où tu me sauves, pour toujours tout donner aux autres, je veux te garder longtemps alors vaccine ta tête têtue de turc (öpücükler).

A **Guillaume**, à celui que j'aime et que je retrouve parfois, à celui que j'attends avec hâte et dont je suis fier. Faut quand même essayer, il paraît que tu vaux le coup (bisous).

A mes deux autres parents, je vous adore, vous n'avez été toute ma vie que bienveillance. A ma **Nani**, à ton incroyable imagination et à ton caractère héréditaire, des courses-poursuites dans les couloirs aux négociations interminables, je t'adore ! (bisous sans modération). A mon **Pépé**, autant en tendre grand-père anar, pingpongueux et bellotaire, qu'en admiré érudit droit dans ces votes, tu me donnes envie de vieillir. (我亲你).

Aux vrais **amis**, à ceux qu'on peut décevoir !

A **Vincent**, cette flèche ! Al amigo soñado que no solo sabe perdonar sino olvidar, a tu risa abierta, logorréica y contagiosa. Et quel émoi m'habite quand je vous vois avec **Guillaume** ! Merci Gui pour ta tendresse et générosité, je suis chanceux d'avoir pu te découvrir. Muchísimas gracias a los dos por estos 6 meses, no podría haber sido más feliz en Poitiers !!!

Gracias **Paul** de haber enamorado a **Cynthia**, sin ti no podríamos haber conocido a esta buenorra peruana ! Merci énormément de m'avoir accueilli dans vos vies, je ne vous en veux même pas de m'avoir remplacé par **Augustin** et **Alba**, eux qui chient dans leurs couches alors que moi je n'ai pissé qu'une fois à côté des toilettes. Tant que je puisse continuer à squatter votre canapé et ne pas finir vos bières (gros bisous !). J'oubliais les mercis la Palmyre, aux voyages, et à votre monde de **Thomas** à **Michel** pour ne citer que les plus beaux (PMID: 15254727).

A **Hiwet** (ኢይወት, qui veut dire en Ethiopie « La vie n'est qu'un aller simple »). Aux catastrophes que je t'ai fait endurer, et à celles qui vont venir ! A ton éternelle bonne humeur, à ton courage et tes conneries éternelles aussi, à **ta famille** qui est un peu la mienne maintenant. J'espère juste que tu tiendras ta parole et iras chier sur ma tombe ! (bisous)

Et toi et toi ? Bisous ma **Sarah** ! Merci pour tes croucrous, tes je t'aime, pour ton enthousiasme mordant et pour ta venue surprise ! Je t'ai vu maintenant je te garde alors reviens vite, toi et ton piment de fesses, poulette (oui il y a un jeu de mot foireux, bisous).

A **Marie**, pour toutes ces années de vrai bonheur et à la manière dont tu racontes nos souvenirs, pour te remercier pour ta patience infinie. Bravo pour ce que tu es devenue, toujours sans savoir si tu étais plus belle à l'intérieur qu'à l'extérieur ? (bisous)

A **Eva** claro, que esto de la medicina ha sido sobre todo contigo. Gracias por existir guapa, la vida sería mucho menos sin nuestro mundo de ilusiones, y que nos sirvan cuatro tragos, cantinero yo los pago pa calmar este sufrir (solo te guardo porque sé que un día serás millonaria, muchos besos).

Aux petits écoliers, il y aura toujours une boîte qui t'attendra chez moi **Moeana**, tu viens quand tu veux ! Suis content de grandir avec toi, on se voit, on ne se voit plus, mais on se suivra toujours, je n'en ai pas fini avec toi ! (Toi qui n'aimes pas ça je te fais des bisous).

A **Pedo** et **Pam** pour ces trois ans de feu ! Des courses communes au bac à chaussettes, aux fêtes de l'huma, au testiboule et cheveux sur les murs et à Stupeflip.

A **Mélody** une de mes Ethiopiennes préférées, à tes aventures et à tes beaux yeux globuleux.

A **Hugo**, borracho, ¡lávate! Y una vez duchao, llámame y a ver si por fin hacemos aaaaaaalgo.  
A **Héctor** con el que empecé à hacer el mongolo, a tus cuestiones existenciales y a lo simple que parecía todo. A **Landa**, y a toda esa gentuza con la que he compartido mucha felicidad.  
A **Naroa** con cariño, especialmente después de todo lo que va a pasar entre nosotros jaja.

Aux éternels mois de vélo avec **Vincent**, aux souvenirs qui reviennent des années après.

Aux beaux moments passés avec **Marie-Sophie** (à la fois Présidente et Miss Internat), merci pour ton soutien pendant ces mois, courage à ton foie pour ceux à venir et pardon à ta voiture.

Aux amitiés Saintongeoiseises dont la petite **Marion**, à la Martinique de **Jean** et **Clélie**, à **Margaux** (oui !), à **Adamfa** et **Geoffrey**, et même à ce con de **Driss** <3.

Aux belles rencontres Rochelaises, au Plessis du premier confinement, au sport bienveillant d'**Ali**, et à **Mahoi** et **Salif** qui ne sont pas restés longtemps.

Aux équipes médicales de Saintes et de La Rochelle, surtout la Néphro de Saintes, particulièrement au grand **Borde** et au jeune **Plasse** qui m'ont beaucoup appris et à qui je souhaite tout le meilleur ! (Bonjour le petit personnel !!)

A la réanimation de La Rochelle et ses vertueuses équipes !

Au beau service de médecine interne rochelais (médecins, secrétaires, tout) !

Aux vraies assistantes sociales, aux PASS, à MDM, à MSF et à Karavan Bordelaise.

A celui qui, à la médecine comme au reste, est un maître (maître ou ne pas maître... mettons un terme aux maîtres). Au grand prospecteur de germes, qui pour une belle thèse, préfère les randomisations obsolètes et ouvre grand les valves de l'humour médical.

Et pourquoi pas à Jacques Brel et **aux oncles chanteurs**, aux écolos de tout genre, à Nicole Ferroni, Philippe Poutou et Pablo Iglesias, aux pates avec huile de colza, à l'acteur de The Witcher (beau-gosse), au Pessac-Léognan, aux basques, aux turcs, à SOAD et à moi.

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX .....	8
ABREVIATIONS.....	9
I. INTRODUCTION .....	10
A. RAPPELS SUR LES AUTO-ANTICORPS .....	10
1. Les Anticorps Anti-Nucléaires.....	10
2. Anticorps anti-nucléaires avec fluorescence nucléolaire .....	11
3. L'Anticorps Anti-PM/SCL .....	11
B. RAPPELS SUR LES PRINCIPALES MALADIES AUTO-IMMUNES AVEC ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES	12
1. La Sclérodemie Systémique .....	12
2. Les Myopathies Inflammatoires .....	14
3. Les Syndromes de Chevauchement.....	15
4. Les Connectivites Indifférenciées : .....	16
C. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....	16
II. MATERIEL ET METHODES.....	18
A. RECUEIL DES DONNEES.....	18
1. Schéma de L'étude .....	18
2. Critères d'éligibilité .....	18
3. Données recueillies .....	18
4. Méthodes de recueil des données .....	20
5. Objectifs de l'étude et critères de jugement.....	20
6. Analyses Statistiques .....	20
III. RESULTATS .....	21
1. Caractéristiques des patients .....	21
2. Caractéristiques socio-démographiques et habitus .....	21
3. Caractéristiques cliniques.....	21
4. Caractéristiques biologiques.....	25
5. Diagnostics associés.....	25
6. Données concernant les traitements reçus et l'évolution.....	26
7. Bilan auto-immun et anticorps associés.....	27
8. Atteintes cliniques et diagnostics selon les fractions antigéniques .....	29
IV. DISCUSSION.....	31
V. CONCLUSION.....	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	35
ANNEXES .....	50
RESUME.....	58

# TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Diagramme de flux .....	41
Figure 2 : Détail des atteintes pulmonaires sur les 38 scanners pulmonaires disponibles chez 47 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL.....	44
Figure 3 : Données biologiques recueillies au diagnostic des anticorps anti-PM/SCL.....	45
Figure 4 : Diagnostics associés à une positivité significative des anticorps anti-PM/SCL chez 47 patients.....	46
Figure 5 : Syndromes de chevauchement associés à une positivité des Ac anti-PM/SCL significative.....	46
Figure 6 : Types de fluorescence nucléolaires des AAN rapportées chez 47 patients porteurs d'anticorps anti-PM/SCL :.....	47
Figure 7 : Associations immunologiques des Ac anti-PM/SCL .....	48
Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques, examens complémentaires, traitements et évolution de 47 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL.....	42
Tableau 2 : Analyse comparative des fractions antigéniques 75kDA et 100kDA de 40 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL.....	49
Annexe 1 : Composition du Complexe PM/SCL humain .....	50
Annexe 2 : Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique .....	51
Annexe 3 : Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies .....	52
Annexe 4 : Classification and management of adult inflammatory myopathies.....	53
Annexe 5 : Informations fournies par le laboratoire d'immunologie du CHU de Poitiers concernant les immunodot(s) utilisés pendant la durée d'inclusion.....	56

# ABREVIATIONS

AAN : Anticorps anti-nucléaires  
ABPA : Aspergillose Broncho-pulmonaire allergique  
ACR : American College of Rheumatology  
ACR-EULAR : American College of Rheumatology – European League Against Rheumatism  
ATG : Autogreffe  
AZA : Azathioprine  
CRP : C-Reactive Protein  
CSH : Cellules souches hématopoïétiques  
CTC : Corticothérapie  
CYC : Cyclophosphamide  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DM : Dermatomyosite  
EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires  
FPI : Fibrose idiopathique  
HQ : Hydroxychloroquine  
HTA : Hypertension artérielle  
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire  
HTP : Hypertension pulmonaire  
HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche  
Ig IV : Immunoglobulines Intraveineuses  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LES : Lupus érythémateux systémique  
Leuco : Leucocytes  
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
MM : Mycophénolate mofétil  
MTX : Méthotrexate  
MVO : Maladie veino-occlusive  
NYHA : New York Heart Association  
PID : Pneumopathie interstitielle diffuse  
PIDC : Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique  
PINS : Pneumopathie interstitielle non spécifique  
PM : Polymyosite  
PNN : Polynucléaires neutrophiles  
POIC : Pseudo-obstruction intestinale chronique  
POC : Pneumopathie organisée cryptogénique  
RGO : Reflux gastro-œsophagien  
RNP : Ribonucléoprotéine  
RTX : Rituximab  
SAS : Syndrome des anti-synthétases  
SEP : Sclérose en Plaques  
ScS : Sclérodémie systémique  
ScScl : Sclérodémie systémique cutanée limitée  
ScScd : Sclérodémie systémique cutanée diffuse  
SSJ : Syndrome de Sjögren  
TNFa : Anti-TNF alpha  
TM6 : Test de marche de 6 minutes

# I. INTRODUCTION

## A. RAPPELS SUR LES AUTO-ANTICORPS

### 1. LES ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

Les anticorps anti nucléaires (AAN) sont des anticorps dirigés contre un antigène présent à l'intérieur du noyau cellulaire, caractéristiques des patients porteurs de maladies auto-immunes, comme par exemple : le lupus érythémateux systémique (LES), la sclérodermie systémique (ScS), la polymyosite (PM) ou la dermatomyosite (DM) par exemple (1).

Grace à des techniques d'immunofluorescence indirecte portées sur des cellules de carcinome épidermoïde humain dites Hep-2 (human epithelial cell line), dont le noyau est très large et contient pratiquement la totalité des anticorps dits de signification clinique, nous pouvons étudier la distribution de ces anticorps qui peuvent se localiser dans le noyau ou dans le cytoplasme et prendre différents aspects (homogène, granuleux...) (2).

Leur prévalence dans la population générale est importante et il est recommandé que chaque laboratoire développe des tests avec un seuil de détection au-delà du 95<sup>ème</sup> percentile pour éviter les éventuels faux positifs. Il est classiquement convenu qu'un seuil supérieur ou égal à 1/160 soit nécessaire pour parler d'un titre significativement associé aux différentes pathologies auto-immunes (3).

Plus la suspicion clinique est forte, plus l'apport des AAN permettra d'étayer le diagnostic. Ainsi plus de 90% des patients atteints d'une ScS sont porteurs de facteurs anti-nucléaires à des taux significatifs (4), dans ce contexte la négativité du test doit faire rechercher d'autres pathologies fibrosantes non auto-immunes (5).

Dans les myopathies inflammatoires l'étude de l'immunofluorescence indirecte sur les cellules Hep-2 peut également être très informative : une fluorescence nucléaire est retrouvée pour la plupart des anticorps associés aux DM. Seuls les anti-MDA5 gardent une fluorescence cytoplasmique, que l'on retrouve également dans les anticorps du syndrome des anti-synthétases (SAS) et anti-SRP (6).

A noter que les anti-Ro60 (SSA) ne sont pas détectés à travers les cellules Hep-2, s'ils sont les seuls présents chez un patient ScS, les AAN pourront donc être négatifs (7).

## 2. ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES AVEC FLUORESCENCE NUCLEOLAIRE

Caractérisés par l'immunofluorescence indirecte, les AAN avec fluorescence nucléolaire représentent un type d'anticorps dont la prévalence varie considérablement dans la population générale. Une étude publiée en 2008 réalisée au Royaume-Uni retrouvait une prévalence à 1,3% sur les 7842 échantillons sériques prélevés en routine pour la recherche d'AAN et qui n'étaient pas associés spécifiquement à une ScS ou à des syndromes de chevauchement (8), une autre étude portant sur 9268 patients recensait jusqu'à 17% dans les sérums positifs pour les AAN (9).

Ils sont principalement représentés dans la ScS avec 15 à 40% de porteurs (10), on y retrouve ainsi les anti-U3RNP appelés anti-fibrillarine, les anti-TH/To, les anti-ARNpolymérase III (ARN-pol3), les anti-topoisomérase I (ou SCL70), et enfin l'anticorps anti-PM/SCL (4).

## 3. L'ANTICORPS ANTI-PM/SCL

L'anticorps anti-PM/SCL a été mis en évidence par *Wolfe et al.* pour la première fois en 1977, dans le sérum de patients atteints de PM (11). Il fut ensuite identifié en 1984 chez des patients atteints de syndromes de chevauchement entre myosite et ScS, anciennement appelés « scléromyosite » (12). Depuis sa découverte, cet anticorps a été identifié dans plusieurs maladies auto-immunes, dont des myosites auto-immunes (notamment de forme nécrosante), la ScS, le syndrome de Sjögren (SSJ), des connectivites indifférenciées ou les LES (13–18).

Il semble exister des variations selon l'origine ethnique : sa prévalence semble moindre dans la population japonaise (19), et l'on rapporte des associations immunogénétiques aux HLA-DQA1\*0501 et HLADRB1\*0301 (20).

Certes, son aspect moucheté et nucléolaire en immunofluorescence indirecte peut orienter l'immunologue (21), mais la méthode actuellement utilisée pour détecter cet anticorps est immuno-enzymatique, qualitative (DOT-Blot), permettant la détection des IgG sériques dirigées contre les fractions antigéniques PM/SCL (22).

La cible antigénique de l'anticorps anti-PM/SCL est un complexe nucléolaire de 10 protéines dont les deux principales sont les 75 et 100. Ces chiffres font référence à leur poids moléculaire en kDA (23). **(Annexe 1)**

Ce complexe dit humain, forme un exosome ou plus exactement une exoribonucléase, c'est-à-dire une structure polyprotéique dont une des fonctions principales est d'assurer la dégradation des ARN messagers dits non-sens (un mécanisme de contrôle qui assure la dégradation des ARN messagers qui comportent des codons stop prématurés) (23).

Bien que les Ac anti-PM/SCL 75 aient été les plus fréquemment détectés (24), des techniques de détection visant les deux antigènes (PM/SCL 75 et PM/SCL 100) ont été développées et sont aujourd'hui systématiquement couplés par des techniques d'immunoblot/dot (4).

## B. RAPPELS SUR LES PRINCIPALES MALADIES AUTO-IMMUNES AVEC ANTICORPS ANTI-NUCLEAIRES

### 1. LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE

La ScS est une affection auto-immune chronique du tissu conjonctif, des artérioles et des micro-vaisseaux caractérisée par une dysfonction vasculaire chronique multi-organe avec fibrose cutanée et des organes internes. Le terme sclérodermie/scléroderma décrit l'atteinte cutanée caractéristique de la maladie dont la peau est classiquement épaissie et durcie avec une perte de son élasticité, que l'on appelle la sclérose cutanée.

Sa physiopathologie est complexe associant une activation fibroblastique pathologique qui favorise un excès de synthèse de protéines de la matrice extra-cellulaire et un excès de sécrétion d'endothéline 1 par l'endothélium entraînant une vasoconstriction locale, le tout sous l'influence de la production systémique d'anticorps spécifiques (25).

Dans le monde, la prévalence de la ScS varie entre 38 et 341 cas par million d'habitants, cette variation s'explique en partie par la classification considérée, mais surtout par la répartition géographique. La sur-prévalence en Europe du Nord avait conforté l'hypothèse d'un gradient nord-sud (26) mais qui sera potentiellement remis en cause avec le développement d'études dans les pays du sud et des prévalences faibles retrouvées en Angleterre ou Islande (27).

En France la prévalence semble supérieure, entre 132 et 228 cas par million d'habitants avec une plus grande prévalence observée sur une étude alsacienne, ce qui donnerait entre 6500 et 10.000 personnes si l'on extrapole les données de l'étude à toute la France (28).

Elle touche principalement les femmes (8 à 9 fois plus) avec un pic de fréquence entre 45 et 64 ans, une surmortalité est observée chez les hommes, qui semblent plus fréquemment porteurs d'Ac Anti-SCL70 et anti-ARN-pol3 (29,30).

C'est une pathologie très hétérogène où l'utilisation de critères de classification comprenant des éléments cliniques, la positivité d'anticorps spécifiques et l'association ou non à d'autres pathologies est généralement nécessaire. La classification en vigueur de l'ACR/EULAR 2013 permet avec une sensibilité de 91% et spécificité de 93% de porter le diagnostic (31).

#### **(Annexe 2)**

Les ScS se divisent en deux formes phénotypiques principales avec d'un côté la sclérodermie systémique cutanée limitée (ScScl) où l'atteinte cutanée distale ne dépasse initialement pas les coudes et genoux, mais va dans un deuxième temps, séparée par un intervalle de peau saine, s'étendre au cou et à la face. Les atteintes prédominantes sont vasculaires avec des phénomènes de Raynaud parfois sévères, pulmonaires avec HTAP complétant classiquement l'ancien « CREST syndrome » (Calcinose cutanée, Phénomène de Raynaud, Atteinte Œsophagienne, Sclérodactylie et Télangiectasies).

La sclérodermie systémique cutanée diffuse (ScScd) s'étend elle classiquement aux bras, cuisses et tronc. Les mains sont œdématisées avec une progression de l'épaississement de la

peau plus rapide tout comme une atteinte plus précoce de la fibrose pulmonaire et un risque plus important de crise rénale ou d'atteinte cardiaque (4).

La sclérodémie sine scleroderma (moins de 10% des ScS) se traduit par une forme sans l'atteinte cutanée caractéristique, l'on retrouve des manifestations systémiques et vasculaires de la ScS avec HTAP, ulcères digitaux et phénomène de Raynaud associés à des anticorps spécifiques (32).

La ScS s'accompagne d'auto-anticorps très spécifiques, au-delà de 99,5% de spécificité dans certaines études (33), mais peu sensibles autour de 20 à 50% seulement (33–35).

Nous avons pu observer que les phénotypes cliniques et la sévérité des atteintes dans la ScS varient selon le type d'auto-anticorps. :

Les Ac anti-SCL70 ou anti-topoisomérase I, (20-30% des ScScd (4)) sont des Ac très spécifiques de la ScS et sont associés à des formes avec pneumopathie interstitielle diffuse (PID) et atteinte vasculaire périphérique (36,37).

Les Ac anti-centromères sont associés aux formes ScScl. On retrouve une plus grande fréquence de calcinose et d'HTAP (4). Ils ne sont pas spécifiques à la ScS et s'associent à des formes particulièrement sévères de cirrhose biliaire primitive (CBP) (38), à des SSJ (39) et plus rarement à des LES (40).

Les anticorps anti-ARN-pol3 (5 à 25% des ScS) sont associés aux ScScd de progression cutanée rapide et à un risque supérieur de crise rénale sclérodermique (41). Ils sont également décrits comme associés à un plus grand risque de cancer (42).

Les anti-fibrillarine (4 à 10% des ScS) seraient associés à des formes ScScd avec une tendance plus importante de PID, fibrose cardiaque et atteinte digestive du grêle (4).

Enfin les anticorps ciblant le complexe TH/To (2 à 5% des ScS) augmenteraient le risque de survenue d'une crise rénale sclérodermique et semblent associés à une atteinte pulmonaire (43).

Le pronostic des ScS est très variable, en plus du sexe masculin (30) et d'un âge élevé au diagnostic, il dépend essentiellement de la survenue d'atteintes viscérales (cardiaque, pulmonaire ou rénale) (44). Il existerait des formes plus sévères associées aux Ac anti-SCL 70, alors que les Ac anti-centromères sembleraient être associés à une survie plus importante (45). Il est toujours admis que les formes ScScd sont associées à un pronostic plus sévère. Il faut cependant nuancer cette dichotomie par les résultats de la récente cohorte européenne EUSTAR, les pronostics et espérance de vie des patients rapportés semblaient varier indépendamment de l'atteinte diffuse ou limitée suggérant la prise en compte des atteintes d'organe et des anticorps associés (46).

## 2. LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Les myopathies inflammatoires sont un groupe hétérogène caractérisé par l'atteinte inflammatoire musculaire le plus souvent immuno-médiée et qui s'accompagnent régulièrement de manifestations extra-musculaires avec atteintes pulmonaires, articulaires et cutanées principalement.

La classification des myopathies inflammatoires a évolué et de récentes études ont permis de distinguer 4 grands groupes de patients: La dermatomyosite (DM), le syndrome des anti-synthétases (SAS), les myopathies nécrosantes (MN) et les myopathies à inclusions (47). **(Annexe 3)**

Pourtant certains patients présentent des myopathies aspécifiques dont les mécanismes physiopathologiques restent mal compris, et malgré l'utilisation de certains sous-types comme les myosites à éosinophiles et les myosites granulomateuses, beaucoup de patients restent inclassés avec des pathologies ne correspondant à aucune des catégories suscitées (48).

Pour tenter d'apporter une réponse à ce problème, 2 groupes supplémentaires ont été proposés par *Selva-O'Callaghan et al.* dans le Lancet en 2018: les myosites de chevauchement, dont l'atteinte musculaire inflammatoire survient dans un contexte de connectivité de type LES ou ScS, et les PM qui regroupent les myosites non classables dans l'une des catégories précédentes (49). L'étude est particulièrement pertinente pour la lecture de ce travail car se basant sur les anticorps caractérisant des phénotypes cliniques définis. **(Annexe 4)**

Si les critères de classifications ACR/EULAR 2017 peuvent aider au diagnostic, ils nécessitent la réalisation d'une biologie standard, d'un électromyogramme et parfois d'une IRM musculaire. La confirmation diagnostique est histologique avec la biopsie musculaire, qui augmente grandement la sensibilité et spécificité du diagnostic (50). La détection des auto-anticorps associés n'est pas très sensible en général, de l'ordre de 40 à 60%, mais leur positivité est très spécifique d'une myopathie inflammatoire, autour de 95% (51). Seuls les Ac anti-JO1 ont été intégrés aux critères ACR/EULAR 2017, car ce sont les plus fréquemment retrouvés (50).

La dermatomyosite (DM) se traduit par un déficit musculaire symétrique et préférentiellement proximal associé à l'élévation d'enzymes musculaires et une atteinte cutanée dont le rash héliotrope et les papules de Gottron ont un caractère pathognomonique. Autour de 70% des dermatomyosites sont porteurs d'anticorps spécifiques avec en ordre de fréquence les Ac anti-Mi-2, anti-NXP2, Anti-TIF1 gamma, anti-MDA5 et anti-SAE. Chaque anticorps semble associé à un phénotype particulier de myopathie, à noter l'association fréquente des anti-TIF1 gamma et parfois des anti-NXP2 aux néoplasies (52). Les formes qui répondraient favorablement aux corticoïdes seraient plus associées aux anti-Mi2 (53) alors que les anti-MDA5 seraient associés à une forte prévalence de PID sévères (54,55).

Les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) se caractérisent par une atteinte musculaire plutôt proximale qui prédomine au niveau des membres inférieurs, s'y associe un taux de CPK très élevé, mais elles sont rarement accompagnées de signes extra-musculaires.

La biopsie musculaire retrouve des lésions de nécrose/régénération associées à des infiltrats lymphocytaires de faible abondance. Elles sont associées aux anticorps anti-HMG-coenzyme A réductase (anti-HMGCR) et anti-SRP, caractérisant deux sous-groupes distincts (56).

Les myopathies à inclusions sont retrouvées chez les hommes de plus de 50 ans et se traduisent par une amyotrophie et un déficit musculaire d'apparition progressive, classiquement asymétrique (57). Elles peuvent s'associer aux anticorps anti-NT5C1A, que l'on retrouve également dans certaines DM, ou dans le LES et le SSJ (58).

La polymyosite (PM) se caractérise par une faiblesse musculaire isolée avec à la biopsie musculaire une infiltration en lymphocytes T. Elle ne présente pas de signe extra-musculaire que l'on retrouve dans les autres myopathies, le terme de polymyosite était autrefois plus générique et des patients anciennement considérés comme polymyosite ont maintenant été reclassés avec l'avancée des connaissances médicales et nouvelles publications pertinentes (59,60). Les polymyosites restent un diagnostic d'exclusion.

### 3. LES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

Les syndromes de chevauchement incluent les myopathies de chevauchement présentées ci-dessous (49) ainsi que les patients remplissant les critères d'au moins deux maladies systémiques.

Le SAS est le principal représentant des myopathies de chevauchement, défini par la présence d'anticorps dirigés contre les aminoacyl-ARNt synthétases, enzymes conjuguant un acide aminé à son ARN de transfert correspondant. Les auto-anticorps plus fréquents sont les anti-JO1, suivi des anti-PL7 et anti-PL12 (61,62). L'atteinte musculaire est volontiers proximale associée à des signes extra-musculaires avec un phénomène de Raynaud ou des mains de mécaniciens, une atteinte respiratoire avec une PID et une atteinte articulaire (57).

Parmi les pathologies chevauchantes associant une connectivité avec une atteinte musculaire, il existe des syndromes dont les anticorps seraient à la frontière de plusieurs pathologies systémiques spécifiques :

Les syndromes à anticorps anti-Ku sont retrouvés dans des ScS, LES, SSJ voire des polyarthrites rhumatoïdes (PR) (63). Les anti-Ku seraient présents chez 2,5% des patients ScS et seraient associés aux formes ScScl avec une plus grande fréquence d'atteinte musculaire et articulaire (4,63).

Les syndromes à anticorps anti-U1 RNP, appelés également connectivités mixtes, sont des syndromes chevauchants entre des formes lupiques, sclérodermiques et de PM, qui se compliquent fréquemment d'HTAP (64). Ils sont soit évocateurs de ScS, plutôt ScScl avec une atteinte cutanée de type sclérodactylie, phénomène de Raynaud, doigts boudinés et la présence d'une myosite inflammatoire (4), soit associés à des LES qui sont volontiers compliqués de glomélulonéphrites (65). Leur diagnostic et classification reste difficile (66) et la présence d'anticorps du complexe U1-RNP ne semble pas suffisante pour expliquer à elle seule les atteintes cliniques chevauchantes (67).

#### 4. LES CONNECTIVITES INDIFFERENCIEES :

Le terme de connectivite indifférenciée (en anglais UCTD pour « undifferentiated connective tissue disease ») fait référence aux pathologies auto-immunes systémiques qui partagent des atteintes cliniques et sérologiques de connectivites (LES, ScS, SSJ, DM, PM, connectivites mixtes et PR) mais qui ne rentrent dans aucune des classifications à proprement parler.

Leur diagnostic reposerait sur la présence d'une atteinte clinique spécifique d'une connectivite associée à des AAN positifs, évoluant depuis une durée minimale de 3 ans (68). Les atteintes les plus fréquentes comportent le phénomène de Raynaud, des atteintes articulaires, cutanées et hématologiques dont des cytopénies non sévères (69).

Si la durée des 3 ans n'est pas atteinte et que nous sommes face à des symptômes récents et inclassables, le terme de connectivite inclassée ne peut encore être utilisé, un suivi est alors indispensable même en dehors de toute atteinte grave pour pouvoir reclasser ces patients (68).

#### C. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

A ce jour, les Ac anti-PM/SCL ont surtout été étudiés dans la ScS avec une prévalence variant de 2 à 50% selon les études (4,70–72).

Ils semblent être associés à une majorité de formes ScScl (15,73–75).

Une faible série de 89 patients retrouvait d'ailleurs une association de 100% aux formes ScScl (76). De plus, l'atteinte musculaire semble prédominante lorsqu'ils sont présents (70–75,77). D'autres études, mais descriptives et pour la plupart rétrospectives, les décrivent associés à une atteinte de type fibrose pulmonaire (15,70,73) et à des calcinose cutanées (71,73,77,78). A contrario, ils seraient moins associés à la survenue d'une atteinte digestive, d'une HTAP ou de l'atteinte vasculaire périphérique (71,73). Enfin, les patients ScS avec Ac anti-PM/SCL seraient plus fréquemment porteurs d'un syndrome de chevauchement (13,15,16,70,79). Cependant les travaux restent pauvres.

Les Ac anti-PM/SCL sont aussi retrouvés chez des patients porteurs de myopathies inflammatoires comme la DM et PM (80), ils seraient associés à une plus grande fréquence de signes extra-musculaires de type PID et une atteinte cutanée évoquant celle des ScS (81).

Ils semblent différer cliniquement des SAS, une méta-analyse rapportait comparativement une plus grande prévalence d'éruptions cutanées spécifiques au DM, de phénomènes de Raynaud et de sclérodactylie (82).

Dans plusieurs travaux, les auteurs se sont intéressés à différencier les deux fractions antigéniques (24,83) pointant dans un article des patients plus jeunes dans la fraction antigénique PM/SCL 75, alors que les PM/SCL 100 semblaient présenter moins d'atteinte gastro-intestinale (70). Ces résultats ne semblent pas être confirmés dans une autre étude, avec au contraire l'absence de différence significative entre les deux fractions antigéniques (81). A ce jour les données sont insuffisantes pour établir un phénotype clinique concret, se contredisant par exemple quant au risque d'atteinte pulmonaire (37,78).

La question de leur implication clinique reste donc ouverte.

Il n'y a à ce jour aucune étude française comparant la significativité des fractions antigéniques PM/SCL 75 et 100, possiblement limité par la non standardisation des tests disponibles (84).

Les questions que nous pouvons nous poser à ce jour sont :

- Est-ce qu'il existe une implication clinique, biologique ou paraclinique de ce type d'auto-anticorps anti-PM/SCL avec un syndrome à part entière ? (81)
- Est-ce qu'il existe un intérêt à différencier les deux fractions antigéniques ?

C'est dans cet objectif que nous avons mené une étude rétrospective dont le but était de décrire les diagnostics et phénotypes cliniques et/ou biologiques associés aux Ac anti-PM/SCL et de déterminer s'il existait des phénotypes différents selon la fraction antigénique testée, PM/SCL 75 et/ou 100.

## II. MATERIEL ET METHODES

### A. RECUEIL DES DONNEES

#### 1. SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte, rétrospective, unicentrique, menée sur la base de données du CHU de Poitiers. La fin des inclusions s'est tenue le 31 décembre 2019.

#### 2. CRITERES D'ELIGIBILITE

Les critères d'inclusion étaient d'avoir :

- Des anticorps anti-PM/SCL à un taux significatif, c'est-à-dire positif ou fortement positif, et ce indépendamment de toute pathologie sous-jacente ou du kit utilisé par le laboratoire.
- Et que le statut antigénique PM/SCL 75 et/ou PM/SCL 100 soit connu.

Ainsi le critère de non-inclusion principal était ce que nous avons considéré comme une non-significativité des anticorps, à savoir une positivité douteuse ou faible pour les anticorps anti-PM/SCL.

Le seul critère d'exclusion était l'absence d'entrée administrative en consultation ou hospitalisation, ce qui traduisait une absence de suivi au CHU de Poitiers et l'impossibilité de recueillir des données médicales.

#### 3. DONNEES RECUEILLIES

Les données suivantes ont été relevées :

- L'âge, le sexe, ainsi que les comorbidités ; en cas de découverte d'un cancer dans les 2 ans précédant ou suivant le diagnostic biologique, celui-ci était rapporté.
- L'exposition à des toxiques dont le tabagisme, l'éthylisme, ainsi qu'une éventuelle exposition professionnelle, dont l'exposition à la silice et aux autres solvants ou fumées de soudage si mention était faite dans les courriers.
- Les diagnostics retenus étaient ceux réalisés par le spécialiste référent du patient. En cas d'évolution ou de réévaluation du diagnostic principal, le diagnostic retenu pour l'étude était celui établi dans le dernier courrier du spécialiste référent.
- Les atteintes cliniques et paracliniques ont été regroupées par l'atteinte d'organe :
  - Pour les atteintes cutanées : le score de Rodnan modifié (mRSS), la présence d'un phénomène de Raynaud, d'ulcérations digitales, de doigts boudinés, de sclérodactylie, de sclérose cutanée, de téléangiectasies, de cicatrices, d'un syndrome sec, d'un œdème, d'un prurit, d'une photosensibilité, d'une alopecie, de mains de mécaniciens, la limitation de l'ouverture buccale (définie à 4cm comme décrit sur le PNDs de la

Sclérodémie Systémique (4)), ainsi que la capillaroscopie où l'atteinte était la plus sévère sur les deux ans suivant le diagnostic.

- Pour l'atteinte pulmonaire : la dyspnée définie par la classification NYHA, la présence de râles crépitants, la présence d'une PID diagnostiquée et son type, la présence d'une fibrose pulmonaire, la présence d'une MVO, la présence d'un syndrome restrictif, obstructif ou mixte aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) ainsi que la diminution de la DLCO, le test de marche (TM6) s'il était rapporté comme pathologique, les résultats du scanner thoracique en coupes fines, la présence d'une HTP à l'ETT et les résultats du cathétérisme cardiaque droit si réalisé.
- Pour l'atteinte musculaire : la présence de myalgies, d'un déficit musculaire en spécifiant quand possible une prédominance proximale ou distale, les CPK au diagnostic et les résultats de l'ENMG, IRM musculaire et biopsie musculaire si réalisés.
- Pour les atteintes articulaires : La présence d'arthralgies, d'arthrites et de synovites.
- Pour les atteintes digestives : La présence d'un reflux gastro-œsophagien (RGO), d'une gastroparésie, d'une dysphagie ou autre atteinte œsophagienne si rapportée, d'une gastroparésie, d'une malabsorption, d'un diagnostic de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), d'une atteinte anorectale.
- Pour les atteintes rénales : l'antécédent ou la présence d'une crise rénale sclérodermique.
- Pour les atteintes cardiaques : la présence d'une péricardite, les résultats des ETT réalisées (sauf pour l'HTP qui était considérée comme atteinte pulmonaire) et l'IRM cardiaque si réalisé.
- Seule la présence de fièvre ou la perte de poids ont été répertoriées si elles étaient remarquées à l'évaluation la plus proche du diagnostic biologique.

- L'évaluation biologique rapportée dans le travail est celle se rapprochant le plus de la date de diagnostic des anticorps anti-PM/SCL : numération-formule sanguine, créatininémie, CRP, bilan hépatique, albumine, NT-proBNP, CPK.

- Le statut immunologique était rapporté si les éléments suivants précédaient la détection des anti-PM/SCL ou s'ils étaient détectés au cours du suivi, ou impliqués directement dans la pathologie suivie : présence, taux et type de fluorescence des AAN, la présence d'anticorps anti-SCL70, d'anticorps anti-centromères, d'anti-fibrillarine, d'anticorps anti-ARN-pol3, d'antigènes solubles dont Ac anti-SSA et/ou anti-SSB, d'anti-DNA natif, d'anti-RNP, d'anti-Ku, d'anti-JO1, d'anti-Mi2, d'anti-PL7, d'anti-PL12, d'anti-SRP, d'anti-RO52, d'anti-MDA5, d'anti-TIF1 gamma, d'anti-NXP2, la présence de facteur rhumatoïde (FR) et Ac anti-CCP, d'une biologie anti-phospholipide et d'une cryoglobulinémie.

- La présence ou non d'un traitement systémique immunosuppresseur et immunomodulateur classique, ainsi que la présence ou non d'une greffe de moelle.

- La survenue d'un décès ou non et le dernier statut connu, avec ou sans traitement spécifique.

#### 4. METHODES DE RECUEIL DES DONNEES

Les patients ont été recueillis, selon les critères d'éligibilité, c'est à dire selon leur positivité pour les anticorps anti-PM/SCL avec détails pour les fractions antigéniques PM/SCL 75 et PM/SCL 100, et issus de la base de données du laboratoire d'immunologie du CHU de Poitiers entre la période du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2019.

Les techniques de détections ont évolué entre 2011 et 2019 avec utilisation d'immunoblots différents, nous avons répertorié les sensibilités et spécificités que le laboratoire nous a fourni dans l'**Annexe 5**.

Les données étaient rétrospectives et ont été extraites des dossiers médicaux papiers et informatisés des patients.

Les dossiers ont été anonymisés et le recueil a été déclaré à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

Les auteurs, relecteurs, et autres participants à ce travail de recherche n'avaient aucun conflit d'intérêt à déclarer.

#### 5. OBJECTIFS DE L'ETUDE ET CRITERES DE JUGEMENT

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques des cas de patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL à des taux significatifs.

Le critère de jugement principal était de réaliser une analyse descriptive avec recueil de variables cliniques, biologiques et examens paracliniques concernant cette population.

Le critère secondaire était de réaliser une analyse comparative entre les fractions antigéniques PM/SCL 75 et 100.

#### 6. ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été faites avec l'aide de Mme Caroline Allix-Béguet du département de biostatistique du CH Saint Louis de La Rochelle.

La première partie des résultats est descriptive, décrite en médiane et étendue pour les variables quantitatives (extrêmes, rang) et en fréquence (exprimée en pourcentage) pour les données quantitatives.

Pour la comparaison des variables qualitatives nous avons utilisé en priorité le test du  $\chi^2$ , si un des deux effectifs était inférieur à 5 nous nous sommes reportés sur le test exact de Fisher.

Le test de Mann-Whitney était utilisé pour la comparaison des variables quantitatives.

Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

## III. RESULTATS

### 1. Caractéristiques des patients

Quarante-huit patients présentaient des anticorps anti-PM/SCL positifs selon les critères d'éligibilité sur les 4278 sérums où ils étaient recherchés, soit une prévalence dans notre CHU de 1,12%.

Un patient a été exclu devant l'absence de données médicales disponibles. Quarante-sept patients ont donc été inclus.

Parmi ces 47 patients, 22 étaient porteurs d'anticorps anti-PM/SCL 75 de manière isolée, 18 d'anti-PM/SCL 100 et 7 patients étaient double positifs. **(Figure 1)**

La population comptait trente femmes (63,8%) et dix-sept hommes, avec un âge médian au diagnostic de 56 ans (9-83).

L'IMC médian était normal à 23,5kg/m<sup>2</sup> (14,0-44,3).

### 2. Caractéristiques socio-démographiques et habitus

Six patients avaient un tabagisme actif au diagnostic de leur pathologie auto-immune (12,8%), 10 rapportaient un tabagisme sevré, 12 patients avaient une consommation éthylique notable (25,5%), un seul patient rapportait un usage régulier de cannabis et un autre une toxicomanie intra-veineuse. A noter que pour 6 des patients nous ne disposons pas de données dans les dossiers médicaux concernant l'exposition à des toxiques.

Deux patients avaient été exposés professionnellement à des solvants qui peuvent être incriminés dans le développement d'une ScS mais aucun d'entre eux n'en était atteint : un des patients était suivi pour une PM isolée et aucun diagnostic n'avait été retrouvé pour le 2<sup>ème</sup> patient.

La population était européenne pour la majorité des patients (37 personnes étaient nées en France et 3 ailleurs en Europe), nous rapportions une personne originaire d'Afrique du Nord, une provenant du Moyen Orient et une d'Asie de l'Est.

### 3. Caractéristiques cliniques

Les atteintes cliniques sont répertoriées sur le **Tableau 1**.

### **Atteintes générales :**

Les patients porteurs d'anticorps anti-PM/SCL 75 et 100 ont présenté des signes généraux pour 15 d'entre eux (31,9%), sous la forme d'une perte de poids récente au diagnostic pour 13 patients (27,7%).

Seulement 2 patients avaient présenté de la fièvre au diagnostic (4,3%), dans les 2 cas cette fièvre pouvait être expliquée par un évènement intercurrent sans rapport avec le diagnostic.

### **Atteintes cutanées et vasculaires:**

L'atteinte cutanée était la plus fréquente, présente chez 35 patients (74,5%).

Nous avons observé des atteintes cutanées de type sclérodactylie chez 17 patients (36,2%), onze présentaient une sclérose cutanée (23,4%), 9 patients avaient des doigts boudinés (19,1%), 8 patients présentaient des ulcères digitaux (17%), chez 6 patients avaient été remarquées des cicatrices pulpaire (12,8%), chez 6 patients des télangiectasies (12,8%) et chez 5 patients des calcinose sous cutanées (10,6%).

Une limitation de l'ouverture buccale était observée chez 4 patients (8,5%).

Par ailleurs, 6 patients présentaient un syndrome sec oculo-buccal (12,8%) et 6 avaient présenté des épisodes de photosensibilité (12,8%).

L'aspect de mains de mécaniciens était présent chez 5 patients (10,6%).

Une alopecie était décrite chez 2 personnes de sexe féminin (4,3%).

Vingt-et-un patients avaient présenté un phénomène de Raynaud (44,7%).

Sur les 17 capillaroscopies effectuées, 14 étaient en faveur d'une microangiopathie organique spécifique (82,4%). On comptait chez dix d'entre eux des mégacapillaires (58,8%) et chez 4 des raréfactions capillaires (23,5%).

Le score de Rodnan modifié (mRSS) n'était rapporté que dans 18 dossiers. La médiane du score mRSS était de 3/51 (2-30) ce qui traduisait atteinte cutanée plutôt limitée.

A noter que ce score n'était rapporté que dans 18 dossiers.

### **Atteintes respiratoires :**

L'atteinte respiratoire était la deuxième atteinte la plus fréquente, présente chez 28 patients (59,6%) avec une dyspnée rapportée chez 23 patients (48,9%) :

- 6 patients présentaient une dyspnée de stade NYHA I
- 13 patients de stade NYHA II
- 4 de stade NYHA III
- Il n'y avait aucun patient présentant une dyspnée de stade NYHA IV.

Neuf patients présentaient un diagnostic authentique de PID réalisé par les différents spécialistes (19,1%), dont 7 qui présentaient une pneumopathie interstitielle non spécifique

(PINS) (14,9%), un seul était porteur d'une pneumopathie organisée cryptogénique (POC) (2,1%) et 1 d'une fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (2,1%).

Quatre patients étaient atteints d'une fibrose pulmonaire sans qu'un diagnostic alternatif ait été posé (8,5%), bien que la mention de FPI n'ait été utilisée que chez un patient.

Sur les 38 scanners répertoriés, 14 patients étaient porteurs d'anomalies caractérisées au scanner thoracique dans les 2 ans suivant le diagnostic (36,8%) (**Figure 2**).

Sur les 37 ETT réalisées, 9 patients présentaient des critères échographiques pouvant évoquer une HTP (24,3% des ETT réalisées), 5 patients desquels ont bénéficié d'un cathétérisme droit. Trois HTP précapillaires ont été confirmées au cathéterisme cardiaque droit, cela concernait deux patients atteints de ScScd et un patient porteur d'un LES. Une HTP post-capillaire a par ailleurs été retrouvée.

Aucun diagnostic de MVO n'est rapporté dans la cohorte.

Sur les trente-deux EFR réalisées on retrouvait 5 syndromes restrictifs, 5 syndromes obstructifs et 1 syndrome mixte. Onze patients présentaient des mesures de la DLCO pathologiques.

Enfin, sur les 19 TM6 réalisés, 5 étaient pathologiques.

### **Atteintes musculaires :**

L'atteinte musculaire était fréquente, présente chez 17 patients (36,2%).

La quasi-totalité des atteintes musculaires se traduisaient par des myalgies (15 patients).

Dix patients présentaient un déficit musculaire, dont 8 une atteinte prédominante en proximal. Pour deux patients, nous n'avons pas d'information plus détaillée.

Dix-sept ENMG ont été réalisés, 12 étaient normaux, seulement 3 retrouvaient un syndrome myogène et un une irritabilité électrique anormale évoquant une atteinte inflammatoire d'une myosite aspécifique.

Un patient initialement suivi pour un SAS présentait à l'ENMG des signes de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC).

Seulement six IRM ont été réalisées, une seule était normale, les 5 autres retrouvaient des hypersignaux T2 sur les segments musculaires atteints, compatibles avec un aspect de myosite inflammatoire (83,3% des IRM disponibles).

De même, seulement 4 biopsies musculaires ont été réalisées et 3 étaient en faveur d'une myosite inflammatoire, une seule était normale.

### **Atteinte articulaire :**

Dix-neuf patients (40,4%) rapportaient une atteinte articulaire : 18 se plaignaient d'arthralgies, 4 avaient présenté une ou plusieurs arthrites et 4 patients une ou des synovites.

### **Atteinte digestive :**

Treize patients rapportaient des signes digestifs (27,7%), essentiellement par atteinte œsophagienne avec pour 9 patients un RGO. Quatre patients rapportaient une dysphagie, un seul patient présentait une œsophagite confirmée à la FOGD, un patient avait bénéficié d'une manométrie retrouvant un trouble de la motilité, et chez un patient seulement était rapportée une dilatation œsophagienne au scanner.

Il existait une symptomatologie qui pouvait être assimilée à une POIC, mais celle-ci n'a été confirmée que chez un des patients ScS. Il existait un patient atteint de ScS chez qui une malabsorption était rapportée et un autre ScS qui présentait une diarrhée chronique.

Enfin, il a été observé des atteintes ano-rectales chez deux patients : un patient suivi pour une ScScd présentait une incontinence anale, le deuxième était suivi pour un LES associé à une maladie de Crohn et l'atteinte anorectale était imputable à la maladie de Crohn.

### **Atteinte rénale :**

Nous avons répertorié 2 atteintes rénales (4,3%), sous la forme de crise rénale sclérodermique dans les semaines précédant le diagnostic biologique d'anti-PM/SCL. Un patient était porteur d'une ScScl chez qui des anticorps anti-RO52 et anti-Ku avaient été retrouvés. L'autre patient présentait une ScScl associée à des anticorps anti-DNA, anti-SSA/Ro, sans qu'un diagnostic de LES ou SSJ ait été porté.

### **Atteinte cardiaque :**

Seuls 2 patients présentaient des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche à l'ETT avec un diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique établi par le cardiologue.

Les 5 IRM cardiaques répertoriées étaient toutes normales.

Nous n'avons observé aucune péricardite dans cette cohorte.

## 4. Caractéristiques biologiques

Les données biologiques principales sont répertoriées sur la **Figure 3**.

La biologie réalisée au diagnostic n'a pas retrouvé d'anomalie particulière à la NFS, une seule anémie à 8,7g/dl était retrouvée chez un patient suivi pour une connectivite inclassée.

Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire significatif, le seul patient avec une CRP à 51mg/L présentait une cholécystite au diagnostic.

Un seul patient présentait une insuffisance rénale chronique, séquelle d'une crise rénale sclérodermique avec une créatininémie à 188umol/L au diagnostic. Il n'existait pas de trouble ionique dans le recueil.

Nous avons retrouvé 4 cytolyses hépatiques sur les 44 bilans hépatiques complets disponibles et qui étaient réversibles spontanément.

De manière plus persistante nous avons remarqué 5 cholestases hépatiques. Il n'y avait pas d'événement intercurrent les expliquant et elles étaient toutes normalisées à la fin du suivi.

Le dosage des NT-proBNP était normal chez 20 patients, seule une valeur à 6700ng/L était retrouvée chez un patient porteur d'une HTP confirmée qui compliquait une ScScd.

Enfin nous n'avons retrouvé qu'une valeur de CPK élevée à 4205U/L chez un patient suivi pour une DM, les 31 autres dosages de CPK disponibles étaient tous normaux.

Les 24 albuminémies disponibles étaient normales également, malgré les pertes de poids rapportées.

## 5. Diagnostics associés

Chez 37 patients (78,7%) on retrouvait une maladie auto-immune, 7 desquels présentaient un syndrome de chevauchement (18,9%) : **(Figures 4 et 5)**

- 16 patients avaient une ScS (34%), dont 3 étaient associées à une DM et 3 à une PM.
- 6 avec une DM (12,8%), 3 étaient isolées et 3 associées aux ScS
- 5 patients étaient étiquetés PM (10,6%), 2 étaient isolées et 3 associées à une ScS
- 5 avaient un SAS (10,6%)
- 3 avaient un LES (6,4%), dont 1 était associé à un SSJ
- 3 patients avaient un SSJ (6,4%), en comprenant celui associé au LES
- 2 patients présentaient une connectivite indifférenciée (4,3%)
- 2 patients avaient une SEP suivie en neurologie (4,3%)
- 2 patients étaient porteurs d'une thyroïdite auto-immune (4,3%)

Pour les seize patients présentant une ScS (34%), 10 avaient une forme ScScl (21,3%) et 5 une forme ScScd (10,6%). A noter la présence d'une ScS sine scleroderma.

Toutes les ScScl et ScScd respectaient les critères ACR/EULAR 2013 sauf la ScS sine scleroderma.

En tout 6 ScS étaient associées à une myopathie inflammatoire ce qui représentait 37,5% des ScS. Dans le détail, 2 ScScl étaient associées à des DM et 2 à des PM. Une seule ScScd était associée à une DM et une autre était associée à une PM.

Pour quatorze patients, aucun diagnostic de maladie auto-immune nécessitant un référent spécialiste en médecine interne n'existait (29,8%). On note tout de même 2 patients avec une SEP isolée et 2 avec une thyroïdite auto-immune, ils n'étaient pas suivis en médecine interne.

Dans les pathologies associées à la positivité nous avons remarqué 1 sarcoïdose (2,1%) et 1 aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) (2,1%).

Nous avons retrouvé la présence de 6 cancers (12,8%), pour 3 patients ces cancers étaient isolés sans diagnostic associé (6,4%). Pour les autres cancers, un était associé à un diagnostic de ScScl, un deuxième à un SAS et le dernier à une SEP.

Enfin, il y avait une maladie de Crohn associée à un LES.

## 6. Données concernant les traitements reçus et l'évolution

Lorsqu'on s'intéresse aux traitements entrepris, 26 patients ont bénéficié d'un traitement systémique (55,3%), avec 17 patients qui ont nécessité une CTC au moins une fois (36,2%).

Concernant les autres traitements : 11 patients ont été traités par MTX, 11 par HCQ et 11 par MMF, 8 patients ont bénéficié de CYC, 2 patients de AZA, un patient de RTX, un a été traité par TNFalpha et 1 par Ig IV.

Nous avons recensé un patient porteur d'une ScScd chez qui une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) a été réalisée, ce patient était double positif PM/SCL 75 et 100 associés à des Ac anti-DNA.

Comme le recueil est rétrospectif, certains patients ont reçu plusieurs des traitements cités, mais 20 patients n'ont pas bénéficié de traitement spécifique au long cours (42,6%).

Tous les patients porteurs d'un syndrome de chevauchement avaient bénéficié d'un traitement au long cours, tout comme la totalité des DM et LES :

- Les 3 patients présentant un syndrome de chevauchement associant ScS avec DM ont été traités par CYC, deux d'entre eux avaient en plus reçu des CTC et du MMF.
- Les 3 patients présentant un syndrome de chevauchement associant ScS avec PM ont été traités, 1 par MTX seul, 1 par MMF seul, et le 3<sup>ème</sup> par CTC, MTX et MMF.
- Concernant les formes isolées de DM, une avait bénéficié de CTC uniquement, une autre avait été traitée par CTC et MTX et la dernière par CTC, MTX, HCQ et Ig IV.
- Concernant les LES, un avait été traité par CTC, CYC et HCQ, un autre par CTC MMF et HCQ. Le patient qui associait un LES avec un SSJ avait été traité par CTC, MTX, AZA, HCQ et TNFalpha.

Nous ne disposons pas d'information sur les traitements d'un patient atteint d'une PM.

Un patient présentant une forme isolée n'a pas été traité, seules les 3 formes associées à une ScS ont bénéficié d'un traitement.

Le seul patient chez qui du RTX avait été utilisé était porteur d'une SEP.

Aucun traitement par ciclosporine n'a été répertorié dans la cohorte.

Le suivi médian des patients, du diagnostic à la date de dernière nouvelle était de 7 ans (2-10). L'évolution à la fin du recueil retrouvait 19 patients vivants sans traitement (40,4%), 19 vivants sous traitement, 7 patients étaient décédés à la fin du recueil (14,9%).

Sur ces 7 patients décédés, 4 n'avaient pas de diagnostic attribué.

Les causes de décès chez ces patients étaient une EP aigue, une détresse respiratoire aigüe compliquant une HTAP post-embolique, une insuffisance cardiaque terminale et un patient était décédé dans les suites d'un sepsis digestif, sur terrain de sarcoïdose.

Pour deux patients, le décès est survenu dans les suites de néoplasies pulmonaire et ORL, chez des patients suivis pour respectivement une SEP et une DM.

Le dernier patient était décédé dans les suites d'une pneumopathie d'inhalation compliquant un syndrome de chevauchement associant ScScl et DM.

Deux patients ont été perdus de vue.

## 7. Bilan auto-immun et anticorps associés

Les Ac anti-PM/SCL étaient associés à une fluorescence des AAN pour la plupart d'aspect mouchetés, c'était le cas chez 39 patients (83%), dont 23 l'étaient de manière isolée. Une fluorescence nucléolée indifférenciée était rapportée chez six patients, une fluorescence homogène seule n'était retrouvée que chez un patient. **(Figure 6)**

Nous avons observé que 26 patients présentaient des anticorps anti-PM/SCL 75 et/ou 100 de manière isolée (55,3%), non associés à d'autres anticorps. **(Figure 7)**

Parmi ces patients nous retrouvions huit ScS dont la moitié étaient associés à une myopathie inflammatoire (3 ScScl isolées, 2 ScScl associées à une DM, 1 ScScl associée à une PM, 1 ScScl associée à une PM et 1 ScS sine scleroderma), cinq myopathies inflammatoires isolées (2 PM, 2 SAS et 1 DM), deux connectivites inclassées et un SSJ.

Dix patients n'avaient pas de pathologie suivie par un référent spécialiste en médecine interne, on comptait une SEP, une sarcoïdose et une ABPA.

Les Ac anti-PM/SCL ne s'associaient jamais aux anticorps dits « classiques » de ScS (anti SCL70, anti-centromères et anti-ARN-pol3), même chez les 16 patients présentant une ScS.

En effet, 10 des patients ScS présentaient des Ac anti-PM/SCL isolés (62,5% des ScS retrouvées).

Les anticorps anti-SSA/Ro étaient les principaux anticorps associés aux Ac anti-PM/SCL, présents chez quinze patients (31,9%). Neuf l'étaient sous la forme anti-RO52 (19,1%) et un avait été retrouvé avec les deux noms (SSA et RO52).

Un des patients présentait des Ac anti-SSB également.

On les retrouvait chez sept patients suivis pour une ScS (5 ScS isolées, 1 ScS associée à une DM et 1 associée à une PM).

Uniquement deux des patients porteurs d'Ac anti-SSA/Ro étaient diagnostiqués SSJ, dont un était associé à un LES. Nous les retrouvions également associés à un LES isolé, un SAS isolé, une DM isolée et une PM isolée.

Chez un patient ScS porteur d'Ac anti-SSA/Ro étaient également retrouvés des anti-DNA natif, sans qu'un diagnostic de LES ou de SSJ ne lui ait été porté.

Enfin, un autre patient avec des Ac anti-SSA/Ro diagnostiqué ScScl était porteur d'Ac anti-Ku.

Nous décrivions 4 patients qui étaient porteurs d'Ac anti-DNA natif (8,5%), en plus du patient décrit précédemment, nous les retrouvions chez 2 patients suivis pour un LES et chez un patient porteur d'une ScScd.

De manière moins fréquente nous avons retrouvé trois patients porteurs d'anticorps anti-Mi2 (6,4%), dont deux étaient suivis pour des DM isolées, un desquels était par ailleurs porteur d'anti-SSA/Ro. Le 3<sup>ème</sup> patient était porteur d'une connectivite indifférenciée.

Deux patients avaient une positivité pour les anti-PL12 (4,9%), dont un était porteur d'un SAS de manière isolée, l'autre n'avait pas de diagnostic rattaché.

Deux patients étaient porteurs d'anti-RNP (4,4%), un était diagnostiqué SSJ et l'autre une ScS de forme cutanée diffuse.

A noter qu'un patient avait une biologie anti-phospholipide (3%).

Aucune cryoglobuline n'a été retrouvée, mais elle n'avait été recherchée que chez 28 patients.

## 8. Atteintes cliniques et diagnostics selon les fractions antigéniques

Nous avons isolé deux groupes de patients, un premier groupe de 22 patients porteurs d'anticorps anti-PM/SCL 75 isolés et un deuxième groupe de 18 patients porteurs d'anti-PM/SCL 100 isolés également.

Les 7 patients double positifs n'ont pas été analysés dans cette partie, car notre but était de décrire des différences entre les deux fractions antigéniques.

Les résultats sont représentés sur le **Tableau 2**.

### **Facteurs socio-démographiques :**

L'âge médian au diagnostic était plus jeune dans le groupe PM/SCL 75 à 52,5ans (9-72) contre 59,1 ans (21-83) dans le groupe PM/SCL 100, avec une différence significative ( $p = 0,024$ ).

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes quant au sexe, à l'IMC et à l'exposition à des toxiques.

### **Diagnostics associés :**

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant les diagnostics attribués dans les deux groupes, les répartitions dans les deux groupes étaient similaires avec une majorité de ScS (6 dans chaque groupe), il y avait 2 DM dans chaque groupe également.

A noter la présence de 3 SAS dans le groupe PM/SCL 75 contre aucune dans le groupe PM/SCL 100, pour autant, sans différence statistiquement significative ( $p = 0,238$ ).

### **Anticorps associés :**

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant l'association à d'autres anticorps.

### **Atteintes cliniques :**

Concernant les atteintes cliniques, nous avons observé 5 patients présentant des ulcérations digitales dans le groupe PM/SCL 100 contre aucune dans le groupe PM/SCL 75, avec une différence significative ( $p = 0,013$ ).

Concernant le restant des atteintes nous n'avons pas observé de différence significative sur l'ensemble des atteintes étudiées, à savoir :

- Il existait une répartition similaire quant au retentissement général avec cependant une perte de poids plus importante dans le groupe PM/SCL 75 avec 6 patients contre 2 dans le groupe PM/SCL 100, mais de manière non significative ( $p = 0,426$ ).

- Il y avait 15 patients présentant des atteintes cutanées dans le groupe PM/SCL 75 avec une majorité de sclérodactylie (7) et en moindre mesure la présence de doigts boudinés (4). Sept patients présentaient un phénomène de Raynaud.
- Dans le groupe PM/SCL 100 nous avons observées 14 atteintes cutanées avec 6 patients présentant une sclérodactylie, 5 des doigts boudinés. Il existait une plus grande prévalence de phénomène de Raynaud (10 patients), mais sans différence significative obtenue ( $p=0,131$ ).
- L'atteinte respiratoire concernait 12 patients du groupe PM/SCL 75 contre 10 du groupe PM/SCL 100, sans différence significative retrouvée ( $p=0,949$ ). A noter que très peu de PID étaient des simples positifs, uniquement 1 PID confirmée était observée dans le groupe des PM/SCL 75 contre 3 dans celui des PM/SCL 100, aucune différence significative n'était observée entre ces deux groupes ( $p=0,310$ ). Nous avons observé 2 patients porteurs d'une HTAP dans le groupe PM/SCL 75, aucune dans le groupe PM/SCL 100, sans différence significative obtenue ( $p=0,492$ ).
- Nous avons observé 9 patients qui présentaient une atteinte articulaire dans le groupe PM/SCL 75 contre 5 dans le groupe PM/SCL 100, sans différence significative observée ( $p=0,386$ ).
- L'atteinte musculaire était similaire également avec 7 patients dans le groupe PM/SCL 75 et 5 dans le groupe PM/SCL 100 ( $p=0,781$ ).
- Concernant l'atteinte digestive, elle était observée chez 5 patients dans chaque groupe, sans différence significative ( $p=0,714$ ).
- 2 patients du groupe PM/SCL 100 ont présenté une atteinte rénale par crise rénale sclérodermique contre aucun dans le groupe PM/SCL 75, sans différence significative retrouvée ( $p=0,196$ ).

### **Traitements et évolution :**

Onze patients anti-PM/SCL 75 avaient bénéficié d'un traitement spécifique contre 9 patients dans le groupe PM/SCL 100, sans différence significative observée ( $p=1,0$ )

Six patients avaient été traités par CTC dans chaque groupe et il n'existait pas de différence significative concernant les autres traitements, à noter que la CYC a été utilisée chez 2 patients du groupe PM/SCL 75 et chez aucun du groupe PM/SCL 100, sans différence significative retrouvée ( $p=0,492$ ).

Concernant l'évolution des patients, 3/21 patients étaient décédés à la fin du recueil dans le groupe PM/SCL 75 contre 4/18 dans le groupe PM/SCL 100, cependant sans différence statistiquement significative ( $p=0,682$ ).

## IV. DISCUSSION

Dans notre établissement les anticorps anti-PM/SCL sont des anticorps rares, des taux positifs ou fortement positifs n'ont été retrouvés que dans 1,12% des 4278 sérums où ils étaient recherchés sur 9 ans.

Les signes cliniques les plus fréquents chez nos patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL étaient dans l'ordre une dyspnée (48,9%), un phénomène de Raynaud (44,7%), des arthralgies (38,3%), une sclérodactylie (36,2%) et des myalgies (31,9%).

Il est intéressant de noter que ces signes découlaient de maladies auto-immunes sous-jacentes identifiées puisque 70,2% des Ac étaient raccordés à une pathologie auto-immune classiquement décrite (ScS, SAS, DM, PM, LES, SSJ, ou connectivite indifférenciée).

Ainsi, le résultat principal de l'étude est que les Ac anti-PM/SCL semblent être associés à une hétérogénéité diagnostique majeure, ils sont ici représentés dans de multiples maladies auto-immunes, dépassant les pathologies classiques de médecine interne comme la SEP notamment. Nous notons tout de même 10 patients où aucun diagnostic n'a été retrouvé (21,3%).

Les Ac anti-PM/SCL semblent une nouvelle fois être particulièrement associés à la ScS, qui comprenait à elle seule la moitié des diagnostics (34% des patients de la cohorte). Il existait une majorité de formes ScScl (62,5%), et nous avons retrouvé une forte association à ce qu'anciennement aurait été appelé une scléromyosite (bien que ce terme ne soit pas correctement défini) avec chez 37,5% des ScS une association soit à une DM ou à une PM.

Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'aucun des 16 ScS n'était porteur des autres anticorps spécifiques des ScS (Ac anti-SCL70, anti-centromères et anti-ARN-pol3). Mêmes les anticorps anti-fibrillarine et ceux ciblant le complexe Th/To, qui n'ont pas été explicitement détaillés dans l'étude, n'étaient retrouvés dans aucun des dossiers patients de la cohorte.

Dans notre cohorte les Ac Anti-PM/SCL agissaient en tant que marqueurs indépendants pour le diagnostic de ScS et définissaient un phénotype différent de celui classiquement rapporté, l'atteinte musculaire devrait notamment être systématiquement recherchée lorsque retrouvés dans cette population.

Concernant les autres diagnostics, il semble exister également une association non négligeable avec le SAS, présent chez 10,6% des patients, avec lesquels coexistent des similarités cliniques (une dyspnée chez pratiquement 1 patient sur 2, les arthralgies chez 38,3% et la présence de déficits musculaires chez 21,3% notamment). L'étude de *Lega et al.* formulait d'ailleurs l'hypothèse que les similarités cliniques des porteurs d'anti-PM/SCL puisse les faire classer dans le même groupe diagnostique que les SAS (82).

Le profil évolutif des patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL semblait de bon pronostic et nous ne rapportions que peu d'atteinte d'organes vitaux. Ceci s'est traduit par le faible recours aux traitements immunosuppresseurs avec 40,4% des patients vivants sans traitement à la fin du

recueil et des décès non imputables aux pathologies auto-immunes. Nous notons tout de même une ScS traitée par autogreffe de CSH.

L'analyse des fractions antigéniques ne semblait pas dessiner de particularité phénotypique majeure dans notre cohorte, bien que nous ayons retrouvé une différence significative sur deux paramètres : l'âge au diagnostic plus jeune (12 ans de différence) dans le groupe PM/SCL 75 et la plus grande fréquence d'ulcérations digitales dans le groupe PM/SCL 100. De ce fait, différencier les fractions antigéniques ne semble pas représenter un intérêt majeur et leur recherche devrait être systématiquement couplée.

A ce jour, la prévalence exacte des anticorps anti-PM/SCL chez les patients atteints de pathologies auto-immunes n'est pas connue, elle serait autour de 2% dans la ScS (4), estimée à 4% chez des patients porteurs de connectivites diverses dans la cohorte de 617 patients de *Oddis et al.* (13), et jusqu'à 50% dans l'étude de *Chaigne et al.* mais limitée par un effet centre important (72). Chez les patients porteurs de myosites inflammatoires la prévalence varie entre 4% dans l'étude de *Lorenzo et al.* lorsqu'une myosite était suspectée ou confirmée (81) et 8% dans l'étude de *Plestilova et al.* qui s'intéressait aux myosites confirmées uniquement (80).

Lorsque nous comparons nos atteintes cliniques avec l'étude de *Breillat et al.* portant sur 128 patients, nous retrouvons une correspondance entre les deux cohortes avec une atteinte diffuse cutanée, vasculaire, respiratoire et musculaire (75). Nos données s'inscrivent dans la continuité des données scientifiques en retrouvant une présence plus élevée de PID (19,1%) que d'HTAP (6,4%) (75,81,84,85), il existait cependant une faible proportion de fibroses pulmonaires (8,5%), qui avaient été pourtant associées aux Ac anti-PM/SCL dans la littérature (15,70,73).

Concernant la ScS, l'étude de *Oddis et al.* et celle de *De Lorenzo et al.* associaient eux aussi 30% de ScS aux Ac anti-PM/SCL (13,81), avec une sur-représentation des formes ScScl dans la cohorte de *Martins et al.* (en cours de publication) (74) ou l'étude de *Koschik et al.* (73) qui retrouvait une plus grande fréquence de ScScl (72%) et d'atteintes musculaires chez les porteurs d'Ac anti-PM/SCL que dans les patients ScS sans ces Ac (52%). L'étude de *Martins et al.* retrouvait également une association plus faible aux Ac classiques de la ScS mais d'autres études semblent nécessaires pour confirmer nos données.

Ce phénotype particulièrement myopathique de ScS est également évoqué chez *Martins et al.* (74) ainsi que dans l'étude de *Ranke et al.* (86), même si elle n'atteignait pas les 51% qui étaient décrits dans l'étude de *Koschik et al.* chez des patients ScS (73). A noter cependant que les CPK n'étaient pas élevés dans notre cohorte, ce qui contraste avec l'étude de *D'Aoust et al.* (71).

Il convient de préciser que 80% des déficits musculaires des membres décrits dans la cohorte prédominaient en proximal, dans l'étude de *Lorenzo et al.* avaient été analysés une majorité de déficits des abducteurs des bras et une atteinte spécifique du deltoïde avait été suspectée (81). L'information disponible dans les dossiers était insuffisante pour pouvoir décrire spécifiquement ces déficits musculaires et nous n'avons répertorié que très peu d'IRM musculaires, ENMG et biopsies musculaires complémentaires.

Il serait intéressant qu'ils puissent être détaillés pour les études futures.

Il n'y a que peu de travaux qui se sont intéressés à l'étude des fractions antigéniques à ce jour, il convient de noter que l'étude de *Hanke et al.* retrouvait également un âge au diagnostic plus jeune dans la fraction PM/SCL 75. Paradoxalement, il existait dans leur étude une plus grande fréquence de phénomène de Raynaud et d'ulcérations digitales chez les porteurs d'Ac anti-PM/SCL 75 et ils rapportaient également plus de fibrose pulmonaire dans le groupe PM/SCL 75 (70) or notre étude n'a pas retrouvé de différences concernant les atteintes pulmonaires. Nous avons été surpris de la faible proportion de PID dans les 2 groupes, ceci est expliqué par la présence de 5 PID chez les 7 patients restants double positifs (71,4%). Avec un échantillon plus important, il serait intéressant de confirmer ceci avec une étude à 3 bras (PM/SCL 75 isolés, PM/SCL 100 et double positifs PM/SCL 75 et 100).

« Le doute est un état mental désagréable, mais la certitude est ridicule » disait Voltaire.

Appliqué à la médecine interne, il semble important de rappeler que jusqu'à 25% des patients présentant des atteintes systémiques suspectes de pathologies rhumatismales ne sont pas diagnostiqués ou classés dans une pathologie définie (87). Et cette errance diagnostique, pour peu qu'elle puisse être ainsi vécue, semble se poursuivre jusqu'à 5 à 10 ans après le début des symptômes (88,89).

Affecter un diagnostic à un patient peut s'avérer rassurant à la fois pour le soignant comme le patient, l'incitant à une adhérence au plan de soin proposé et à la compréhension des implications thérapeutiques. Cependant, cet acte diagnostic reste potentiellement dangereux, et s'en tenir aux critères de classification en vigueur semble le meilleur moyen de ne pas succomber à la tentation.

Une des grandes limites de cette étude est l'existence de potentiels biais de classement. Compte tenu du manque d'informations cliniques, ce travail rétrospectif s'est heurté à la difficulté de faire vérifier pour toutes les pathologies les critères de diagnostic et classification en vigueur (31,90,91). Cette difficulté s'ajoute à la présence de 3 classifications différentes lorsque nous parlons des myopathies inflammatoires.

L'extrapolation des résultats de notre étude est également limitée par son faible effectif, réduit par la non-inclusion des taux faiblement positifs, ce qui a néanmoins peut-être permis d'apporter de la pertinence aux résultats.

Nous rapportons aussi un biais de recrutement inhérent au recrutement rétrospectif et à la présence de données manquantes, le CHU de Poitiers accuse également un possible effet centre en tant que centre de compétence pour la ScS.

Enfin, nous étions également dépendants de l'absence de standardisation des tests au niveau national et par la variabilité de sensibilité des kits utilisés au CHU de Poitiers selon les années. De plus, il n'existe aucun moyen à ce jour de juger de la pertinence d'une positivité faible ou forte.

Une étude prospective nationale semble nécessaire pour confirmer nos résultats, tenant compte des critères diagnostics des différentes maladies auto-immunes, avec un test standardisé pour juger de l'implication clinique des Ac anti-PM/SCL et de ses fractions antigéniques (100 kDa ou 75 kDa).

## V. CONCLUSION

Les Ac anti-PM/SCL semblent être associés à une hétérogénéité diagnostique, avec une prédominance pour l'association à la sclérodémie systémique. La différenciation des fractions antigéniques (75kDA ou 100kDA) ne semble pas avoir une pertinence clinique majeure. Une étude prospective nationale, avec standardisation des tests paraît nécessaire.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. von Mühlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1995;24(5):323-58.
2. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in « healthy » individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1601-11.
3. Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):17-23.
4. Hachulla E, Mouthon L. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds\\_\\_sclerodermie\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf)
5. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):71-81.
6. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(1):1-19.
7. Pollock W, Toh BH. Routine immunofluorescence detection of Ro/SS-A autoantibody using HEp-2 cells transfected with human 60 kDa Ro/SS-A. *J Clin Pathol*. 1999;52(9):684-7.
8. Khan S, Alvi A, Holding S, Kemp ML, Raine D, Doré PC, et al. The clinical significance of antinucleolar antibodies. *J Clin Pathol*. 2008;61(3):283-6.
9. Vermeersch P, Bossuyt X. Prevalence and clinical significance of rare antinuclear antibody patterns. *Autoimmun Rev*. 2013;12(10):998-1003.
10. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(2):196-203.
11. Wolfe JF, Adelstein E, Sharp GC. Antinuclear antibody with distinct specificity for polymyositis. *J Clin Invest*. 1977;59(1):176-8.
12. Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I, Bunch T, Arnett F, Sharp G, et al. Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol*. 1984;4(1):40-4.
13. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum*. 1992;35(10):1211-7.
14. Gaudin C, Fortenfant F, Adoue D, Beyne-Rauzy O. [Anti PM-Scl antibodies. Study of prevalence and of meaning]. *Rev Med Interne*. 2006;27(9):665-70.
15. Admou B, Essaadouni L, Amal S, Arji N, Chabaa L, El Aouad R. Autoanticorps au cours de la sclérodémie systémique: intérêt clinique et approche diagnostique. *Annales de biologie clinique*. 2009;67(3):273-81.
16. Maes L, Blockmans D, Verschueren P, Westhovens R, Op De Beéck K, Vermeersch P, et al. Anti-PM/Scl-100 and anti-RNA-polymerase III antibodies in scleroderma. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(13-14):965-71.
17. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(7):437-43.

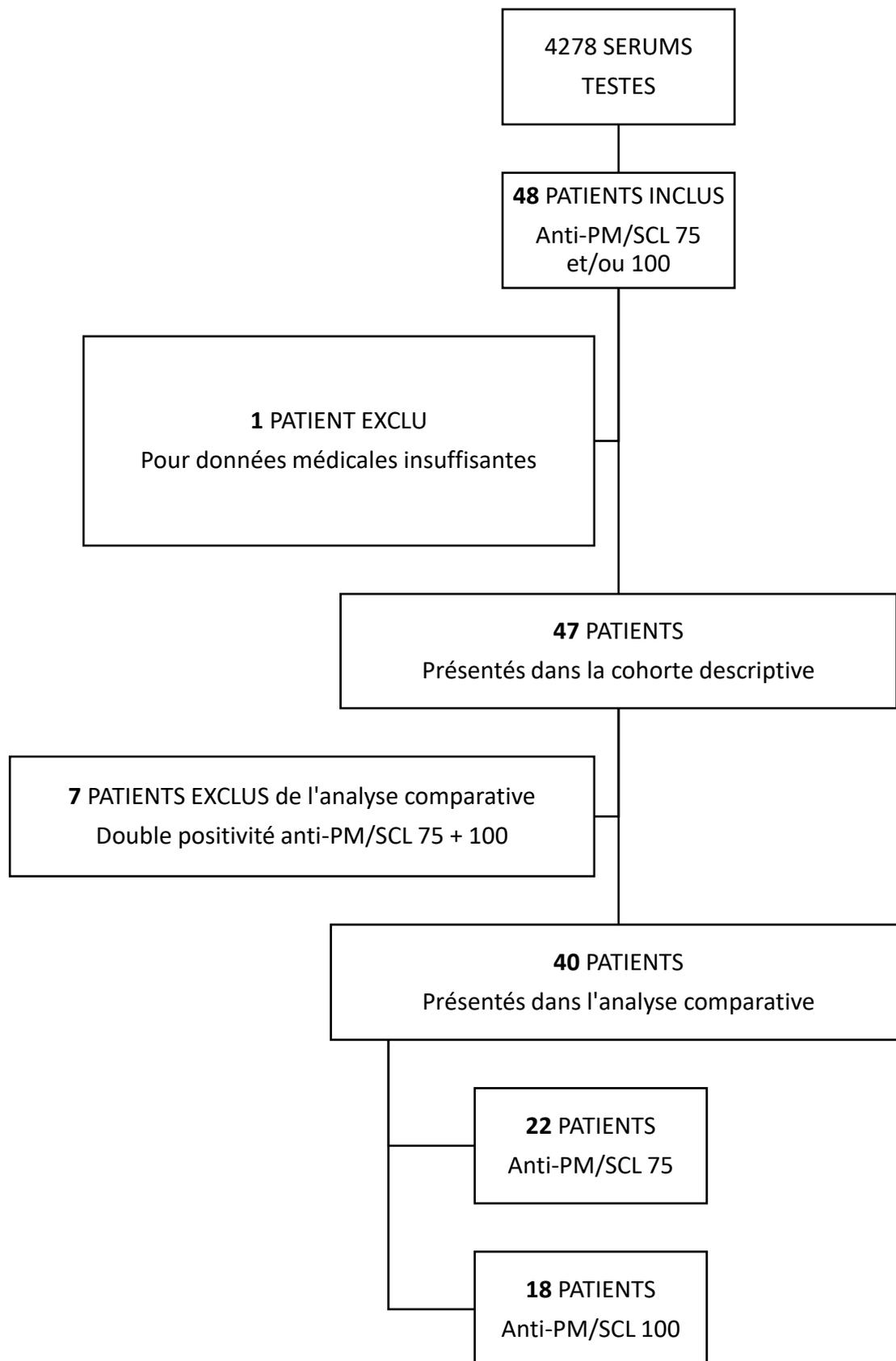
18. Muro Y, Hosono Y, Sugiura K, Ogawa Y, Mimori T, Akiyama M. Anti-PM/Scl antibodies are found in Japanese patients with various systemic autoimmune conditions besides myositis and scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:57.
19. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):75-83.
20. Genth E, Mierau R, Genetzky P, von Mühlen CA, Kaufmann S, von Wilmowsky H, et al. Immunogenetic associations of scleroderma-related antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 1990;33(5):657-65.
21. Treadwell EL, Alspaugh MA, Wolfe JF, Sharp GC. Clinical relevance of PM-1 antibody and physiochemical characterization of PM-1 antigen. *J Rheumatol.* 1984;11(5):658-62.
22. BlueDiver Dot - D-tek [Internet]. Disponible sur: <http://www.d-tek.be/fr/produits/3-bluediver-dot.html>
23. Schilders G, van Dijk E, Raijmakers R, Pruijn GJM. Cell and Molecular Biology of the Exosome: How to Make or Break an RNA. *International Review of Cytology.* Elsevier; 2006. p. 159-208.
24. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C, Egberts WV, Seelig HP, van Venrooij WJ, et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):565-9.
25. Aden N. Epithelial Cells Promote Fibroblast Activation via IL-1 $\alpha$  in Systemic Sclerosis. :10.
26. Hoffmann-Vold A-M, Midtvedt O, Molberg O, Garen T, Gran JT. Prevalence of systemic sclerosis in south-east Norway. *Rheumatology.* 2012;51(9):1600-5.
27. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2010;24(6):857-69.
28. Meyer A, Chiffot H, Chatelus E, Kleinmann J-F, Ronde-Ousteau C, Klein D, et al. Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(7):1731-7.
29. Freire M, Rivera A, Sopeña B, Tolosa Vilella C, Guillén-Del Castillo A, Colunga Argüelles D, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 106(4):89-97.
30. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016;1(2):177-240.
31. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
32. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
33. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2425-32.
34. Russo K, Hoch S, Dima C, Varga J, Teodorescu M. Circulating anticentromere CENP-A and CENP-B antibodies in patients with diffuse and limited systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(1):142-8.
35. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic

- tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412.
36. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1363-73.
37. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80-93.
38. Yang W-H, Yu JH, Nakajima A, Neuberger D, Lindor K, Bloch DB. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1116-22.
39. Bournia V-KK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R47.
40. Hossny E, Hady HA, Mabrouk R. Anti-centromere antibodies as a marker of Raynaud's phenomenon in pediatric rheumatologic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(4):250-5.
41. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R211.
42. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R53.
43. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42.
44. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897-905.
45. Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):86.
46. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1553-70.
47. 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.* 2018;75(12):1528-37.
48. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2004;14(5):337-45.
49. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *The Lancet Neurology.* 2018;17(9):816-28.
50. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification

- criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1955-64.
51. Montagnese F, Babačić H, Eichhorn P, Schoser B. Evaluating the diagnostic utility of new line immunoassays for myositis antibodies in clinical practice: a retrospective study. *J Neurol.* 2019;266(6):1358-66.
52. Betteridge Z, McHugh N. Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med.* 2016;280(1):8-23.
53. Ghirardello A, Zampieri S, Iaccarino L, Tarricone E, Bendo R, Gambari PF, et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):79-83.
54. Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri S-Y, Iwamoto N, et al. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1278-84.
55. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Fujita T, Kawakami Y, Fujita T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):2193-200.
56. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1038-44.
57. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 30 avr 2015;372(18):1734-47.
58. Lilleker JB, Rietveld A, Pye SR, Mariampillai K, Benveniste O, Peeters MTJ, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoantibody profile and clinical characteristics in inclusion body myositis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):862-8.
59. Vilela VS, Prieto-González S, Milisenda JC, Selva-O Callaghan A, Grau JM. Polymyositis, a very uncommon isolated disease: clinical and histological re-evaluation after long-term follow-up. *Rheumatol Int.* 2015;35(5):915-20.
60. van der Meulen MFG, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology.* 2003;61(3):316-21.
61. 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.* 2016;46(2):225-31.
62. 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 (Oxford).* 2017;56(6):999-1007.
63. Rigolet A, Musset L, Dubourg O, Maisonobe T, Grenier P, Charuel J-L, et al. Inflammatory myopathies with anti-Ku antibodies: a prognosis dependent on associated lung disease. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(2):95-102.
64. Lundberg IE. The prognosis of mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(3):535-47, vii-viii.
65. Escolà-Vergé L, Pinal-Fernandez I, Fernandez-Codina A, Callejas-Moraga EL, Espinosa J, Marin A, et al. Mixed Connective Tissue Disease and Epitope Spreading: An Historical Cohort Study. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(3):155-9.
66. Alarcón-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol.* 1989;16(3):328-34.

67. Margaux J, Hayem G, Palazzo E, Chazerain P, De Bandt M, Haim T, et al. Clinical usefulness of antibodies to U1snRNP proteins in mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998;65(6):378-86.
68. Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):615-20.
69. Celińska-Löwenhoff M, Pastuszczak M, Stec-Polak M, Tyrak K, Wojas-Pelc A, Musiał J. Clinical and immunological characteristics of patients with undifferentiated connective tissue disease and dominating skin manifestation. *pd.* 2018;105(6):701-9.
70. Hanke K, Brückner CS, Dähnrich C, Huscher D, Komorowski L, Meyer W, et al. Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R22.
71. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S, Wick J, the Canadian Scleroderma Research Group, Mahler M, et al. Clinical and Serologic Correlates of Anti-PM/Scl Antibodies in Systemic Sclerosis: A Multicenter Study of 763 Patients: Anti-PM-1 $\alpha$  Antibodies and SSc Clinical Phenotype. *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66(6):1608-15.
72. Chaigne B, Rodeia S, Benmostefa N, Bérézne A, Authier J, Cohen P, et al. Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102431.
73. Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(2 Suppl 71):S12-16.
74. Martins P, Breillat P, Paul L, Allanore Y, Roblot P, Goulvestre C, et al. Anticorps anti-PM/Scl : implications phénotypiques et pronostiques dans la sclérodermie systémique, une étude rétrospective. *La Revue de Médecine Interne.* 2020;41:A30-1.
75. Breillat P, Mariampillai K, Martins P, Legendre P, Dunogué B, Charuel JL, et al. Spectre clinique et pronostic des connectivites à anti PM-Scl ; une étude multicentrique incluant 128 patients. *La Revue de Médecine Interne.* 2021;42:A91-2.
76. Chang M, Wang RJ, Yangco DT, Sharp GC, Komatireddy GR, Hoffman RW. Analysis of autoantibodies against RNA polymerases using immunoaffinity-purified RNA polymerase I, II, and III antigen in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Immunol Immunopathol.* oct 1998;89(1):71-8.
77. Lazzaroni M-G, Marasco E, Campochiaro C, DeVries-Bouwstra J, Gonzalez-Perez M-I, Rojas-Serrano J, et al. The clinical phenotype of Systemic Sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2021;keab152.
78. Marguerie C, Bunn CC, Copier J, Bernstein RM, Gilroy JM, Black CM, et al. The Clinical and Immunogenetic Features of Patients with Autoantibodies to the Nucleolar Antigen PM-Scl: *Medicine.* 1992;71(6):327-36.
79. Legendre P, Mouthon L. Systemic sclerosis. *Rev Prat.* sept 2017;67(7):775-83.
80. Plestilova L, Gheorghe K, Lundberg IE, Vincze M, Dankó K, Charles P, et al. THU0253 ANTI-PM-SCL autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2013;71(Suppl 3):240.2-240.
81. De Lorenzo R, Pinal-Fernandez I, Huang W, Albayda J, Tiniakou E, Johnson C, et al. Muscular and extramuscular clinical features of patients with anti-PM/Scl autoantibodies. *Neurology.* 2018;90(23):e2068-76.
82. Lega J-C, Fabien N, Reynaud Q, Durieu I, Durupt S, Dutertre M, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):883-91.

83. Mahler M, Fritzler MJ. The changing landscape of the clinical value of the PM/Scl autoantibody system. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):106.
84. Jaskowski TD, Wilson A, Hill HR, Tebo AE. Diagnostic assays for Anti-PM/Scl IgG antibodies: Heterogeneity in antibody response or lack of standardization? *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(11-12):1100-5.
85. Ussavarungsi K, Nugent K, Gerke AK, Krasowski MD, Tuetken RS, Lenert PS. Interstitial lung disease associated with anti-PM-Scl antibody: A single center experience. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(9):102355.
86. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case–control study of associated clinical and immunological features. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;39(6):498-505.
87. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. « Overlap » syndromes. *Ann Rheum Dis*. 1990;49(11):947-8.
88. Kelly A, Panush RS. Diagnostic uncertainty and epistemologic humility. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1211-4.
89. Doria A, Mosca M, Gambari PF, Bombardieri S. Defining unclassifiable connective tissue diseases: incomplete, undifferentiated, or both? *J Rheumatol*. 2005;32(2):213-5.
90. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
91. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):35-45.



**Figure 1 : Diagramme de flux**

*Anti-PM/SCL : Anticorps anti-polymyositis/scléroderma, Anti-PM/SCL 75 : Fraction antigénique 75kDA, Anti-PM/SCL 100 : Fraction antigénique 100kDA.*

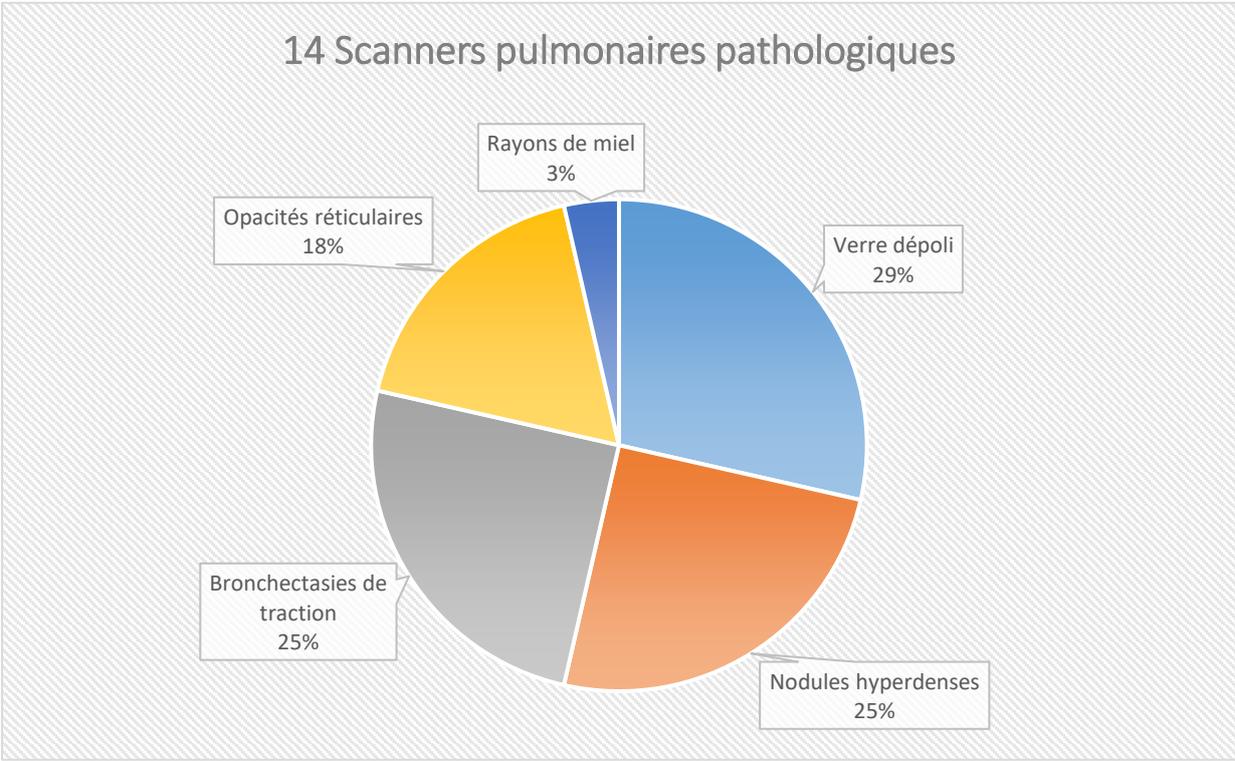
**Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques, examens complémentaires, traitements et évolution de 47 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL.**

Caractéristiques des patients	Effectif (n=47) <sup>a</sup>	Données manquantes
<b>Sexe (F/H)</b>	30/17	0
<b>Âge médian au diagnostic</b>	56 [9 - 83]	0
<b>Origine géographique</b>		
- Européenne	40	4
<b>IMC médian (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,5 [14,0 - 44,3]	10
<b>Expositions</b>		
- Tabagisme actif ou sevré	16	6
- Ethylisme chronique	12	6
<b>Comorbidités</b>		
- Cancer associé	6	0
<b>Symptômes généraux</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
- Fièvre au diagnostic	2	0
- Perte de poids au diagnostic	13	0
<b>Atteinte cutanée et vasculaire</b>	<b>35</b>	<b>0</b>
- Phénomène de Raynaud	21	0
- Sclérodactylie	17	0
- Sclérose cutanée	11	0
- Doigts boudinés	9	0
- Ulcères digitaux	8	0
- Syndrome sec	6	0
- Télangiectasies	6	0
- Cicatrices	6	0
- Photosensibilité	6	0
- Calcinose sous cutanée	5	0
- Capillaroscopie anormale	14	30
- Score mRSS médian	3 [2-30]	29
<b>Atteinte respiratoire</b>	<b>28</b>	<b>0</b>
- Dyspnée	23	0
▪ NYHA I	6	0
▪ NYHA II	13	0
▪ NYHA III	4	0
- Râles crépitants secs aux bases	8	0
- Scanner pulmonaire pathologique	14	9
- Pneumopathie interstitielle diffuse confirmée	9	0
- Fibrose pulmonaire clinique rapportée	4	0
- HTP à l'ETT	9	10
- HTAP pré-capillaire au KT droit	3	36
- EFR		
▪ Trouble ventilatoire restrictif	5	15
▪ Trouble ventilatoire obstructif	5	15
▪ Trouble ventilatoire mixte	1	15
▪ Altération de la DLCO	11	17
<b>Atteinte articulaire</b>	<b>19</b>	<b>0</b>
- Arthralgies	18	0
- Arthrite(s)	4	0
- Synovite(s)	4	0

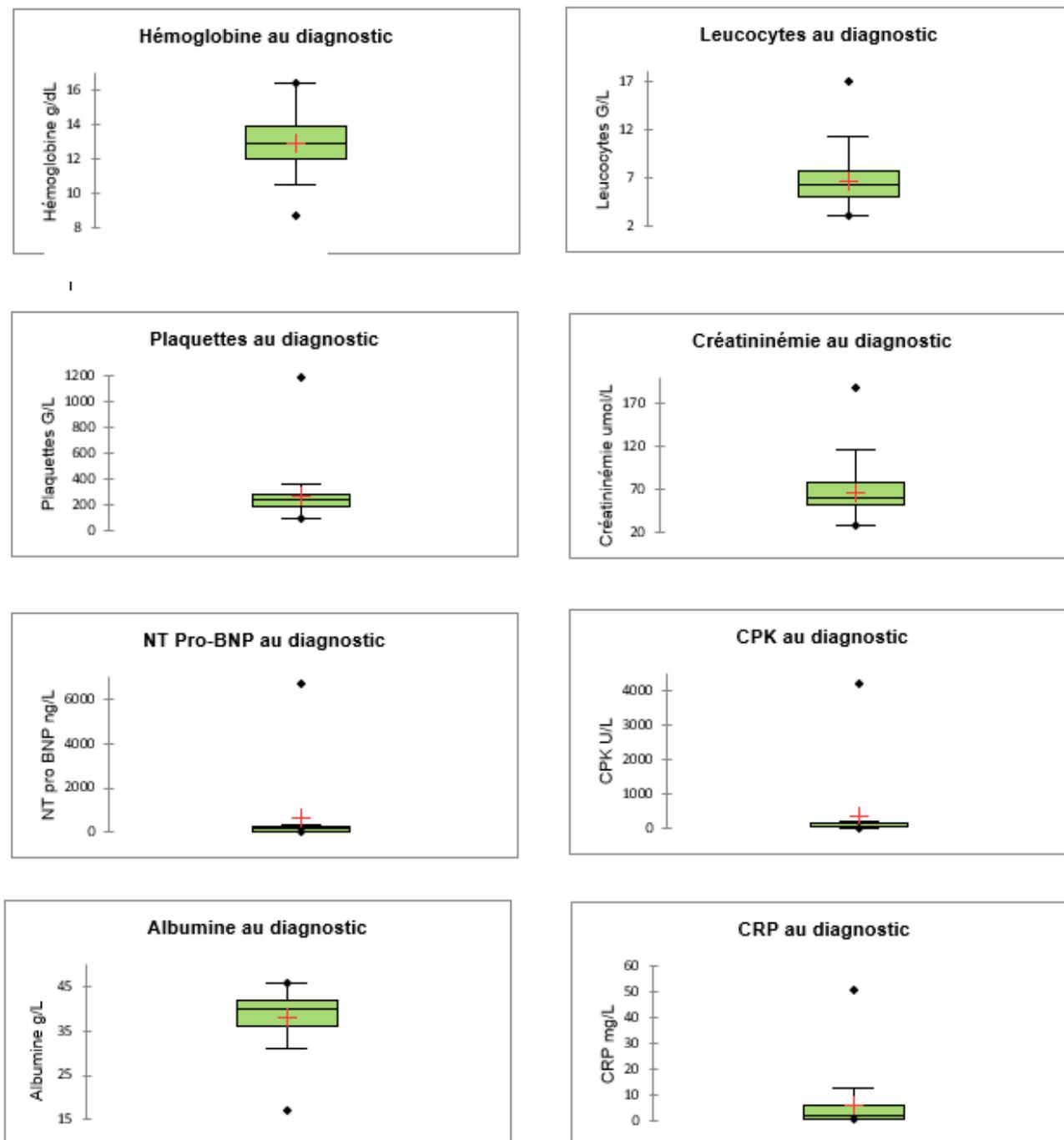
<b>Atteinte musculaire</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
- Myalgies	15	0
- Déficit musculaire	10	0
▪ Déficits prédominant en proximal	8	0
- ENMG		30
▪ Syndrome myogène/myosite	4	30
▪ PIDC	1	30
- IRM musculaire		41
▪ IRM musculaire : Hypersignal T2	15	41
- Biopsie musculaire		43
▪ Infiltrat inflammatoire	3	43
<b>Atteinte digestive</b>	<b>13</b>	<b>0</b>
- RGO	9	0
- Dysphagie	4	0
- Gastroparésie	0	0
- Atteinte œsophagienne prouvée	3	0
- Malabsorption confirmée	1	0
- Diarrhée chronique	1	0
- Pseudo-obstruction intestinale chronique	1	0
- Atteinte anorectale	2	0
<b>Atteinte rénale</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
- Crise rénale sclérodermique	2	0
<b>Atteinte cardiaque</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Traitements</b>	<b>26</b>	<b>1</b>
- Corticothérapie	17	1
- Méthotrexate	11	1
- Cyclophosphamide	8	1
- Azathioprine	2	1
- Mycophénolate Mofétil	11	1
- Hydroxychloroquine	11	1
- Immunoglobulines IV	1	1
- Rituximab	1	1
- Anti-TNF alpha	1	1
- Autogreffe	1	1
<b>Evolution</b>		
- Décès	7	2
- Vivant sans traitement	19	2
- Vivant avec traitement	19	2

<sup>a</sup> les résultats sont donnés en nombre de patients, en médiane et extrêmes pour l'âge médian au diagnostic, l'IMC médian et le score mRSS médian.

Anti-PM/SCL : Anticorps anti-polymyositis/scleroderma, IMC : Indice de masse corporelle en kg/m<sup>2</sup>, ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique, mRSS : Modified Rodnan skin score, NYHA : New York Heart Association, HTP: Hypertension pulmonaire, ETT : Echographie transthoracique, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, KT : Cathétérisme, EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire, DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone, ENMG : Electroneuromyogramme, PIDC : polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, RGO : reflux gastro-œsophagien.

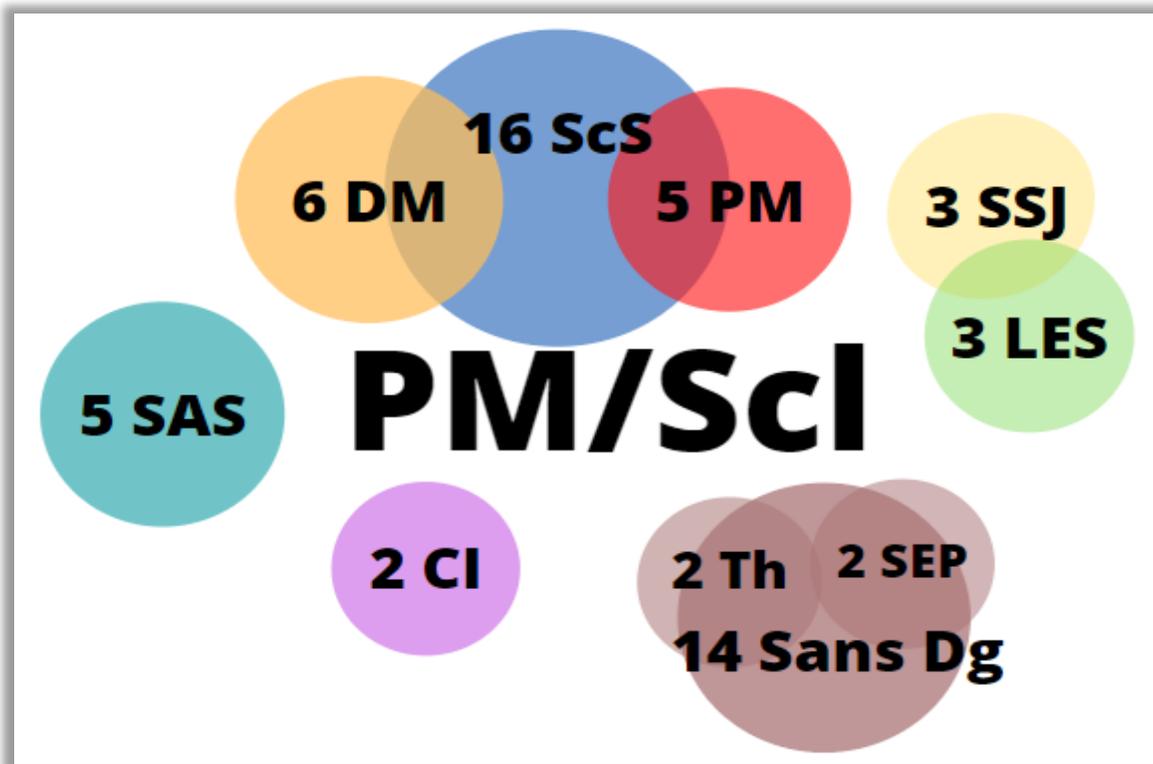


**Figure 2 : Détail des atteintes pulmonaires sur les 38 scanners pulmonaires disponibles chez 47 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL.**

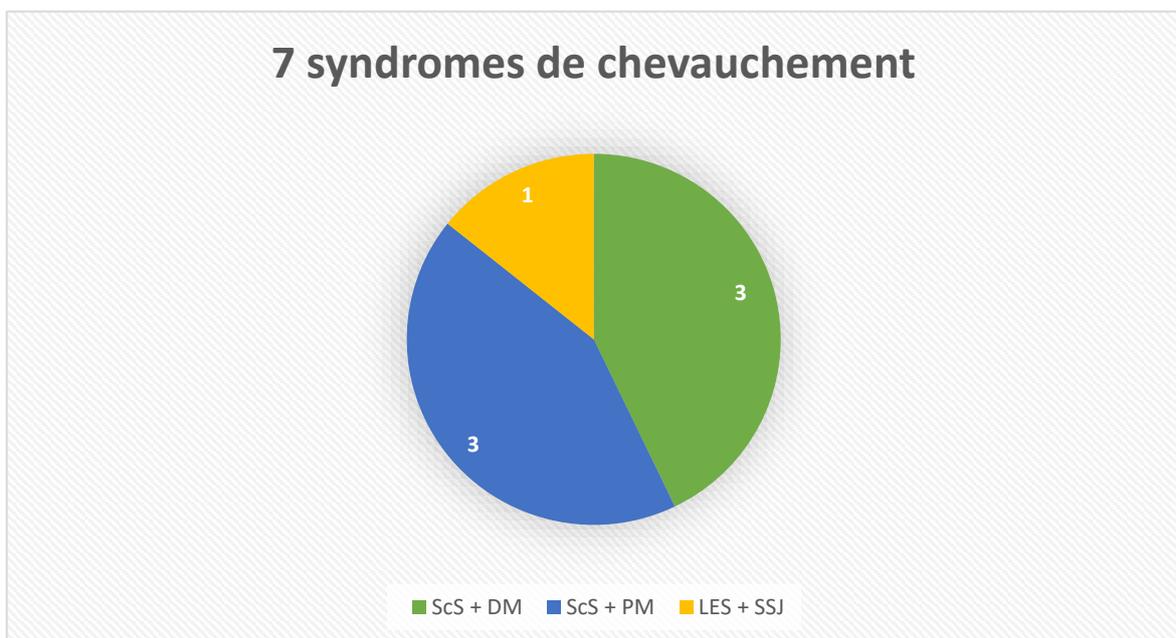


**Figure 3 : Données biologiques recueillies au diagnostic des anticorps anti-PM/SCL**

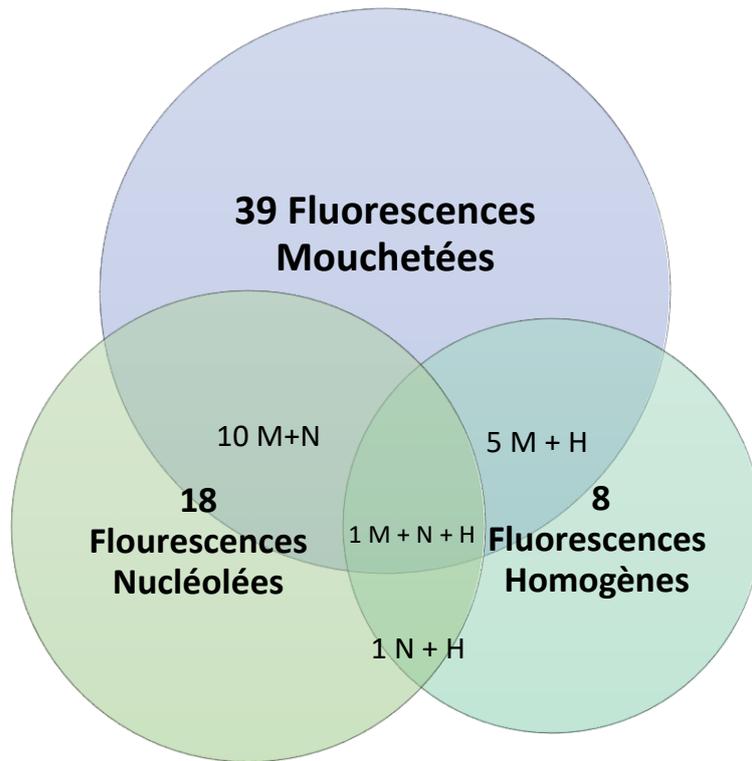
*Blox plots pour les données biologiques principales au diagnostic, avec dans l'ordre : L'hémoglobine en g/dl, les leucocytes en G/L, les plaquettes en G/L, la créatininémie en umol/L, les NT-proBNP en ng/L, les CPK en U/L, l'albumine en g/L et la CRP en mg/L*



**Figure 4 : Diagnostics associés à une positivité significative des anticorps anti-PM/SCL chez 47 patients.**  
*CI : Connectivites inclassées, DM : Dermatomyosites, LES : Lupus érythémateux systémiques, PM : Polymyosites, SAS : Syndromes des anti-synthétases, ScS : Sclérodermies systémiques, SSJ : Syndromes de Sjögren*

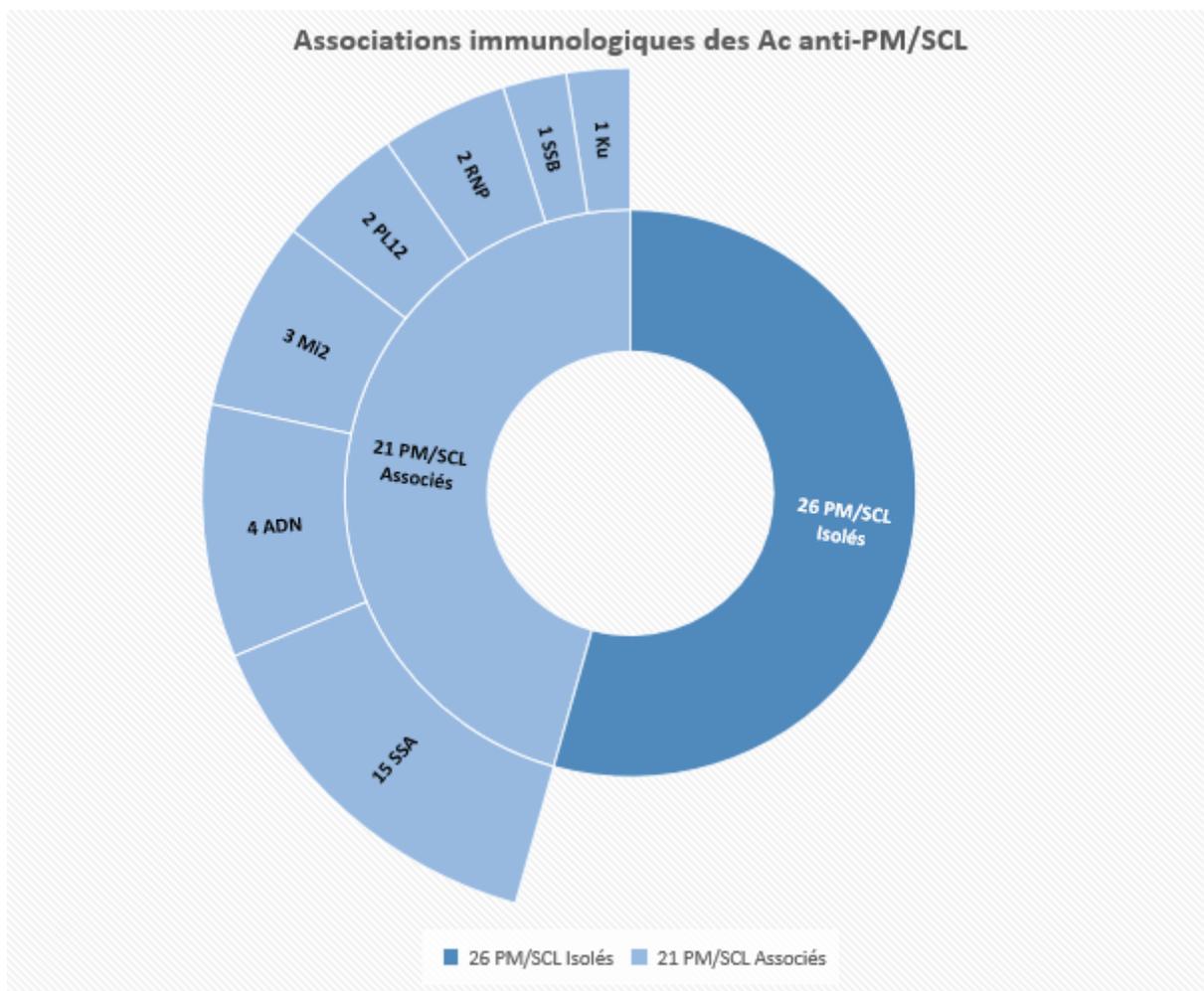


**Figure 5 : Syndromes de chevauchement associés à une positivité des Ac anti-PM/SCL significative**  
*ScS + DM : Sclérodermie systémique associée à une dermatomyosite, ScS + PM : Sclérodermie systémique associée à une polymyosite, LES + SSJ : Lupus érythémateux systémique associé à un Syndrome de Sjögren.*



**Figure 6 : Types de fluorescence nucléolaires des AAN rapportées chez 47 patients porteurs d'anticorps anti-PM/SCL :**

*23 Fluorescences mouchetées, 6 fluorescences nucléolées, 1 fluorescence homogène, 10 fluorescences mouchetées et nucléolées, 5 fluorescences mouchetées et homogènes, 1 fluorescence mouchetée, nucléolée et homogène, 1 fluorescence nucléolée et homogène.*



**Figure 7 : Associations immunologiques des Ac anti-PM/SCL**

*SSA/RO52: Ac anti-SSA dont les Ac anti-RO52, ADN: Ac anti-DNA double brins, MI2: Ac anti-Mi2, Ac anti-PL12, RNP: Ac anti-ribonucléoprotéines, SSB : Ac anti-SSB/La, Ku : Ac anti-Ku*

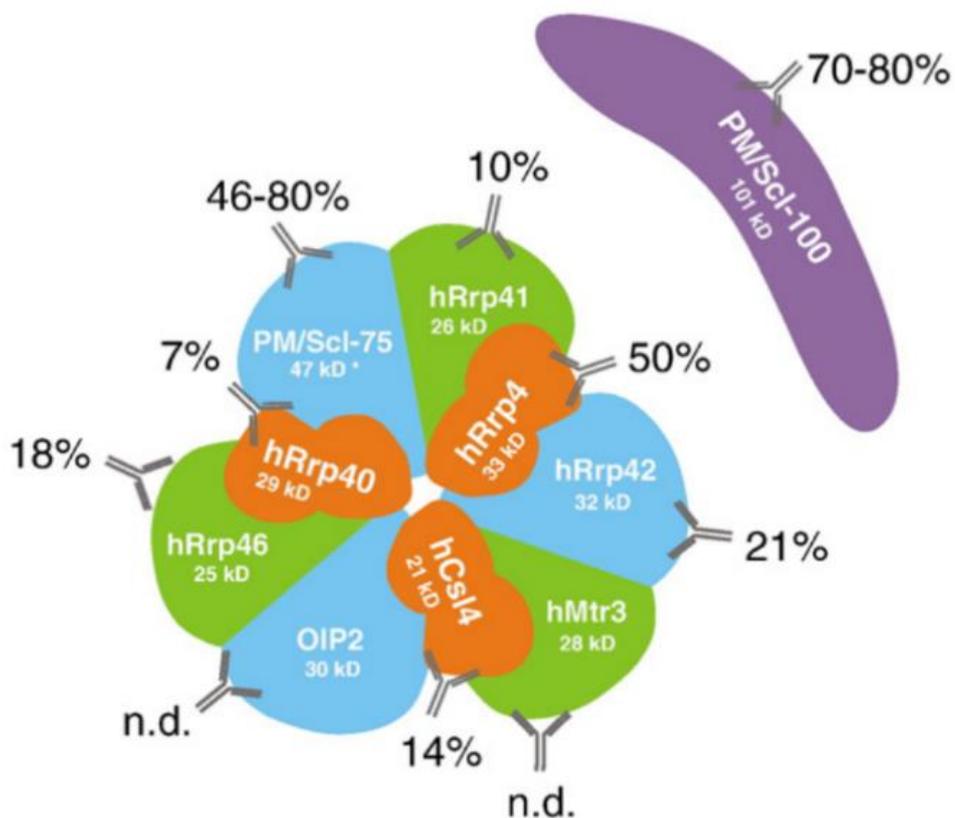
**Tableau 2 : Analyse comparative des fractions antigéniques 75kDA et 100kDA de 40 patients porteurs d'Ac anti-PM/SCL**

Caractéristiques des patients	PM/SCL 75 n = 22 <sup>a</sup>	PM/SCL 100 n = 18 <sup>a</sup>	Valeur de p
<b>Facteurs démographiques :</b>			
Age médian au diagnostic	52,5 [9-72]	63,5 [21-83]	0,024
Femmes, nb (%)	16 (73%)	10 (56%)	0,257
IMC en kg/m <sup>2</sup>	23,5 [16-44]	23,4 [17-31]	0,468
<b>Diagnostiques associés, nb (%) :</b>			
ScS	6/22 (27,3%)	6/18 (33,3%)	0,677
DM	2/22 (9,1%)	2/18 (11,1%)	1,0
PM	3/22 (13,6%)	1/18 (5,6%)	0,613
SAS	3/22 (13,6%)	0/18 (0,0%)	0,238
LES	1/22 (4,5%)	2/18 (11,1%)	0,579
SSJ	1/22 (4,5%)	2/18 (11,1%)	0,579
Connectivite inclassée	1/22 (4,5%)	1/18 (5,6%)	1,0
Thyroïdite	1/22 (4,5%)	1/18 (5,6%)	1,0
<b>Anticorps associés, nb (%)</b>			
Isolés	11/22 (50,0%)	11/18 (61,1%)	0,482
Anti-SSA/RO52	6/22 (27,3%)	7/18 (38,9%)	0,435
Anti-Mi2	2/19 (10,5%)	1/16 (6,2%)	1,0
Anti-DNA	1/21 (4,8%)	2/17 (11,8%)	0,577
Anti-PL12	2/19 (10,5%)	0/16 (0,0%)	0,489
Anti RNP	1/21 (4,8%)	1/18 (5,6%)	1,0
Anti-Ku	0/19 (0,0%)	1/16 (6,2%)	0,457
<b>Atteintes cutanées, nb (%)</b>			
Sclérodactylie	15/22 (68,2%)	14/18 (77,8%)	0,499
Raynaud	7/22 (31,8%)	6/18 (33,3%)	0,919
Doigts boudinés	7/22 (31,8%)	10/18 (55,6%)	0,131
Doigts boudinés	4/22 (18,2%)	5/18 (27,8%)	0,705
<b>Ulcérations digitales</b>	<b>0/22 (0%)</b>	<b>5/18 (27,8%)</b>	<b>0,013</b>
<b>Atteintes respiratoires, nb (%)</b>			
PID	12/22 (54,5%)	10/18 (55,6%)	0,949
PID	1/22 (4,5%)	3/18 (16,7%)	0,310
HTAP confirmée	2/22 (4,5%)	0/18 (0,0%)	0,492
<b>Atteintes articulaires, nb (%)</b>			
	9/22 (40,9%)	5/18 (27,8%)	0,386
<b>Atteintes musculaires, nb (%)</b>			
	7/22 (31,8%)	5/18 (27,8%)	0,781
<b>Atteintes digestives, nb (%)</b>			
	5/22 (22,7%)	5/18 (27,8%)	0,714
<b>Atteintes rénales, nb (%)</b>			
	0/22 (0,0%)	2/18 (11,1%)	0,196
<b>Traitement, nb (%)</b>			
Corticothérapie	11/22 (50,0%)	9/18 (50,0%)	1,0
Corticothérapie	6/22 (27,3%)	6/18 (33,3%)	0,677
Méthotrexate	5/22 (22,7%)	4/18 (22,2%)	1,0
Cyclophosphamide	2/22 (9,1%)	0/18 (0,0%)	0,492
Azathioprine	0/22 (0,0%)	1/18 (5,6%)	0,861
Mycophénolate mofétil	3/22 (13,6%)	2/18 (11,1%)	1,0
Hydroxychloroquine	4/22 (18,2%)	4/18 (22,2%)	1,0
Ig IV	0/22 (0,0%)	1/18 (5,6%)	0,967
Rituximab	1/22 (4,5%)	0/18 (0,0%)	1,0
Anti-TNF alpha	0/22 (0,0%)	1/18 (5,6%)	0,570
<b>Etat récent, nb (%)</b>			
- Décès	3/21 (14,3%)	4/18 (22,2%)	0,682
- Vivants sans traitement	11/21 (52,4%)	8/18 (44,4%)	0,621
- Vivants avec traitement	7/21 (33,3%)	6/18 (33,3%)	1,0

<sup>a</sup> les résultats sont donnés en nombre de patients et pourcentages, en médiane et extrêmes pour l'âge médian au diagnostic, et l'IMC.

nb : nombre, anti-PM/SCL : Anticorps anti-polymyositis/scleroderma, IMC : Indice de masse corporelle en kg/m<sup>2</sup>, ScS : Sclérodémie systémique, DM : Dermatomyosite, PM : Polymyosite, SAS : Syndrome des anti-synthétases, LES : Lupus érythémateux systémique, SSJ : Syndrome de Sjögren, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, Ig IV : Immunoglobulines intra-veineuses.

## ANNEXES



### Annexe 1 : Composition du Complexe PM/SCL humain

Les pourcentages correspondent à la fréquence avec lesquels les protéines le constituant sont ciblées par les auto-anticorps réagissant avec le complexe PM/SCL.

Image tirée de Mahler et Rajmakers, « Novel Aspects of Autoantibodies to the PM/SCL Complex

Domaine	Critères *	Score #	
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9	
	Doigts boudinés	2	
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4	
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2	
	Cicatrices déprimées	3	
	Télangiectasies	2	
	Anomalies capillaroscopiques	2	
	Atteinte pulmonaire	HTAP et/ou fibrose pulmonaire	2
	Phénomène de Raynaud		3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3	
	Anticorps anticentromères		
	Anti-ARN polymérase de type III		

\* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

# Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

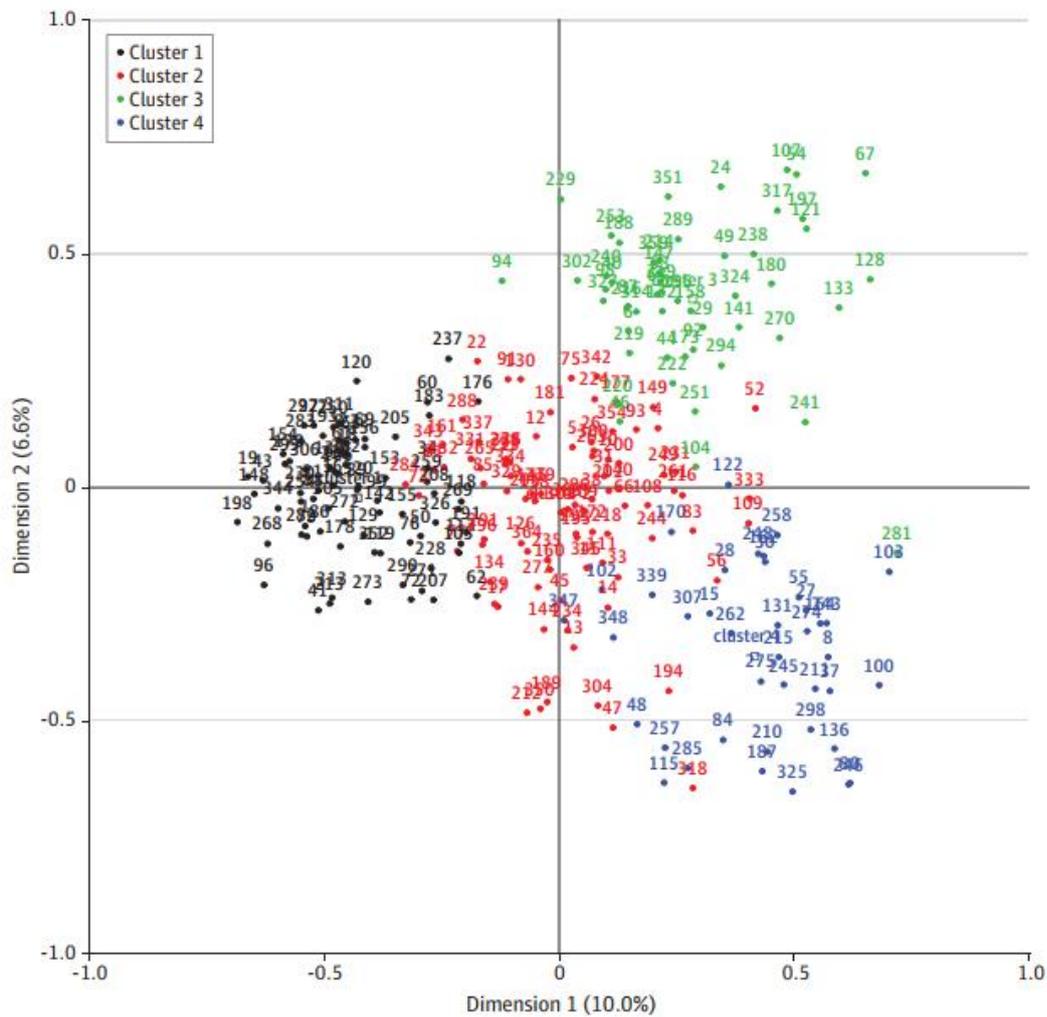
ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodémie systémique.

## Annexe 2 : Critères de classification ACR-EULAR de la Sclérodémie Systémique

Tableau tirée de la révision 2020 du Protocole National de Diagnostic et de Soins sur la Sclérodémie Systémique.

Référence des critères ACR-EULAR :

Van den Hoogen et al., « 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis ».



**Annexe 3 : Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies**

*K. Mariampillay et al. JAMA Neuro 2018*

- Cluster 1 : Myosites à inclusions
- Cluster 2 : Myopathies nécrosantes auto-immune (MNAI)
- Cluster 3 : Dermatomyosites (DM)
- Cluster 4 : Syndromes des anti-synthétases (SAS)

	Clinical features	Type of organ involvement and severity		
		Muscle	Lung	Skin
<b>Dermatomyositis</b>				
Anti-Mi2 autoantibodies <sup>12</sup>	Mild-to-moderate muscle involvement with classical skin rash	Moderate	None	Moderate
Anti-NXP2 autoantibodies <sup>13,14</sup>	Mild-to-moderate muscle involvement with myalgia, classical skin rash, calcinosis, distal extensor weakness and oedema, and dysphagia; increased risk of cancer	Moderate	None	Moderate
Anti-TIF1 autoantibodies <sup>14,15</sup>	Strong association with cancer; mild muscle involvement with marked skin involvement, occasionally this type of myositis can present as clinically amyopathic dermatomyositis	Mild	None	Moderate
Anti-SAE autoantibodies <sup>16</sup>	Mild-to-moderate muscle involvement with classical skin rash	Mild	None	Moderate
Anti-MDA5 autoantibodies <sup>17-19</sup>	Severe skin rash with no muscle involvement (hypomyopathic or amyopathic dermatomyositis) and occasionally highly lethal forms of rapidly progressive interstitial lung disease	None or mild	Severe	Severe
Antibody-negative dermatomyositis <sup>20</sup>	Mild-to-moderate muscle involvement with classical skin rash	Mild	Unknown	Moderate
<b>Immune-mediated necrotising myopathy</b>				
Anti-SRP autoantibodies <sup>21-23</sup>	Severe muscle involvement, dysphagia, and 20% of patients with lung involvement with no skin lesions	Severe	Mild	None
Anti-HMGCR autoantibodies <sup>24-26</sup>	Exclusive severe muscle involvement; statin-exposed patients	Severe	None	None
Antibody-negative immune-mediated necrotising myopathy	Strong association with cancer	Unknown	Unknown	None
<b>Sporadic inclusion-body myositis<sup>27</sup></b>				
	Older (>50 years) patients with prominent distal and quadriceps involvement; slow progression and refractory to treatment	Severe	None	None
<b>Overlap myositis</b>				
<b>Antisynthetase syndrome</b>				
Anti-Jo1 autoantibodies <sup>28,29</sup>	Mild-to-moderate muscle involvement with progressive lung involvement and possible mild dermatomyositis skin rash (~50% of patients); other characteristic cutaneous features (eg, mechanic's hands and Raynaud syndrome)	Moderate	Moderate	Mild
Anti-PL7 autoantibodies <sup>28</sup>	Symptoms are similar to those of anti-Jo1 autoantibody-positive myositis with more severe lung involvement	Moderate	Severe	Mild
Anti-PL12 autoantibodies <sup>28</sup>	Severe lung involvement with mild muscle weakness	Mild	Severe	Mild
Anti-Pm/Scl autoantibodies <sup>30</sup>	Mild myositis and scleroderma features with muscle weakness, interstitial lung disease, and skin involvement	Mild	Mild	Mild
Anti-Ku autoantibodies <sup>31</sup>	Mild muscle involvement and interstitial lung disease	Mild	Mild	Mild
Anti-U1RNP autoantibodies <sup>32</sup>	Myositis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus features; glomerulonephritis and pulmonary hypertension are possible	Mild	Mild	Mild
<b>Polymyositis</b>				
	Diagnosis of exclusion; heterogeneous clinical features	Unknown	Unknown	Unknown
<small>NXP2=nuclear matrix protein 2. TIF1=transcription intermediary factor 1. SAE=small ubiquitin-like modifier activating enzyme. MDA5=melanoma differentiation-associated gene 5. SRP=signal recognition particle. HMGCR=3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Jo1=histidyl tRNA synthetase. PL7=threonyl tRNA synthetase. PL12=alanine tRNA synthetase. Pm/Scl=anti-polymyositis-scleromyositis, EXOSC9 and EXOSC10 antigens. U1RNP=U1 ribonucleoprotein. The severity of the organ involvement is based on comparative studies of muscle, lung, and skin involvement in different myositis autoantibody groups.</small>				

**Table 1: Clinical characteristics of the main clinical and phenotype-specific autoantibody groups in inflammatory myopathies**

#### Annexe 4 : Classification and management of adult inflammatory myopathies

Albert Selva-O'Callaghan et al. *Lancet Neurol.* 2018

- Dermatomyosites (DM)
- Myopathies nécrosantes auto-immune (MNAI)
- Myosites à inclusions
- Myopathies de chevauchement :
  - Syndromes des anti-synthétases (SAS)
  - Syndromes à Ac anti-PM/SCL
  - Syndromes à Ac anti-Ku
  - Syndromes à Ac anti-U1RNP
- Polymyosites (PM)

**Immunodot AgS D-Tek (depuis fin novembre / début décembre 2015)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Sm	100	98	Purifié (thymus de bovin)
U1-RNP	100	98	Recombinant
Sm/RNP	100	100	Purifié (thymus de bovin)
SSA (Ro60)	99	100	Recombinant
SSB (ADN Topoisomérase I)	100	99	Recombinant
Jo-1	100	100	Recombinant
Scl-70	100	100	Recombinant
PM-Scl 100	100	100	Recombinant
Ku	100	100	Recombinant
Protéine centromérique A/B	100	99	Recombinant
PCNA	100	100	Recombinant
Ribosome P0	100	100	Recombinant

**Immunodot synthétase Euroimmun (avant décembre 2015)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Mi-2			Recombinant
Ku			Recombinant
PM-Scl-100			Recombinant
PM-Scl75			Recombinant
Jo1			Purifié (thymus de veau et lapin)
SRP			Recombinant
PL7			Recombinant
PL12			Recombinant
EJ			Recombinant
OJ			Recombinant
Ro52		Non spécifique	Recombinant

Les chiffres des sensibilité/spécificité avec ce coffret spécifiquement n'étaient pas fournis

**Immunodot synthétase D-Tek (décembre 2015 – février 2020)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Jo-1	100	100	Recombinant
PL-7	100	100	Recombinant
PL-12	100	100	Recombinant
EJ	100	100	Recombinant
SRP	100	100	Recombinant
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
Ku	100	100	Recombinant
PM-Scl 100	100	100	Recombinant
Scl-70	100	100	Recombinant
Ro52	-	-	-

#### Immunodot myosite Euroimmun (août 2015 – décembre 2015)

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Mi-2 alpha			Recombinant
Mi-2 bêta			Recombinant
TIF1-gamma			Recombinant
MDA5			Recombinant
NXP2			Recombinant
SAE1			Recombinant
Ku			Recombinant
PM-Scl-100			Recombinant
PM-Scl-75			Recombinant
Jo1			Purifié (thymus de veau et lapin)
SRP			Recombinant
PL-7			Recombinant
PL-12			Recombinant
EJ			Recombinant
OJ			Recombinant
Ro-52		Non spécifique	Recombinant

Nous n'avons les chiffres des sensibilité/spécificité avec ce coffret spécifiquement.

#### Immunodot myosite D-Tek (décembre 2015-avril 2018)

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
HMGCR	100	100	Recombinant
SAE-1	*	*	Recombinant
SAE-2	*	*	Recombinant
NXP-2	*	*	Recombinant

\* Inconnue car pas de méthode de référence

#### Immunodot myosite D-Tek (avril 2018- mars 2020)

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Jo-1	100	100	Recombinant
PL-7	100	100	Recombinant
PL-12	100	100	Recombinant
EJ	100	100	Recombinant
OJ	? car pas de méthodes de référence		
SRP	100	100	Recombinant
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
SAE-1	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
NXP-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant

**Immunodot myosite D-Tek (mars 2020)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Jo-1	100	100	Recombinant
PL-7	100	100	Recombinant
PL-12	100	100	Recombinant
EJ	100	100	Recombinant
SRP	100	100	
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
Ro52	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-1	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
NXP-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant

**Immunodot myosite D-Tek (avril 2018- mars 2020)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Jo-1	100	100	Recombinant
PL-7	100	100	Recombinant
PL-12	100	100	Recombinant
EJ	100	100	Recombinant
OJ	? car pas de méthodes de référence		
SRP	100	100	Recombinant
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
SAE-1	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
NXP-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant

**Immunodot myosite D-Tek (mars 2020)**

Antigènes recherchés	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Source de l'antigène
Jo-1	100	100	Recombinant
PL-7	100	100	Recombinant
PL-12	100	100	Recombinant
EJ	100	100	Recombinant
SRP	100	100	
Mi-2	100	100	Recombinant
MDA-5	100	100	Recombinant
TIF1-gamma	100	100	Recombinant
Ro52	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-1	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
SAE-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant
NXP-2	? car pas de méthodes de référence		Recombinant

Annexe 5 : Informations fournies par le laboratoire d'immunologie du CHU de Poitiers concernant les immunodot(s) utilisés pendant la durée d'inclusion.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



# RESUME

## **Introduction :**

Les anticorps anti-PM/SCL ont été rapportés dans de nombreuses pathologies auto-immunes, principalement la sclérodermie (ScS) et à une atteinte musculaire parfois au sein de syndromes de chevauchement. La question de leur pertinence clinique et de l'intérêt du dosage des fractions antigéniques 75kDA et 100kDA reste sans réponse.

## **Patients et Méthodes :**

Cohorte rétrospective menée au CHU de Poitiers entre 2011 et 2019 incluant tous les patients ayant des anti-PM/SCL à des taux positifs ou fortement positifs avec un statut antigénique 75kDA et 100kDA connu.

L'objectif principal de l'étude était de décrire le phénotype et profil évolutif des patients ayant des Ac anti-PM/SCL et de réaliser une analyse comparative entre les fractions antigéniques.

## **Résultats :**

Quarante-huit patients sur 4278 sérums étaient positifs (soit 1,12%), avec des critères d'éligibilité pour 47 patients. La majorité était des femmes (63,8%), avec un âge médian au diagnostic de 56 ans (9-83). Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient une dyspnée (48,9%), un phénomène de Raynaud (44,7%), des arthralgies (38,3%), une sclérodactylie (36,2%) et des myalgies (31,9%).

Seize patients avaient une ScS (34%), avec une majorité de forme cutanée limitée (62,5%), sept présentaient un syndrome de chevauchement (14,9%), nous rapportons cinq syndromes des anti-synthétases (SAS), trois dermatomyosites (DM) isolées, deux polymyosites (PM) isolées, deux lupus érythémateux systémiques (LES) isolés, un syndrome de Sjögren (SSJ) isolé et deux connectivites inclassées.

Vingt-six patients avaient uniquement un anti-PM/SCL (55,3%) et aucun patient n'était porteur des anticorps classiques des ScS (anti-SCL70, anti-centromères et anti-ARN-pol3).

Vingt-six patients ont bénéficié d'un traitement systémique (55,3%).

Un âge plus jeune au diagnostic était observé dans le groupe PM/SCL 75 ( $p= 0,024$ ) et la présence d'ulcérations digitales était plus importante dans le groupe PM/SCL 100 ( $p= 0,013$ ).

Pour le reste il n'a pas été constaté de différence significative entre les 2 groupes.

## **Conclusion :**

Les Ac anti-PM/SCL étaient associés à une hétérogénéité diagnostique, avec une prédominance pour la ScS. La différenciation des fractions antigéniques (75kDA ou 100kDA) ne semble pas avoir une pertinence clinique majeure. Une étude prospective nationale, avec standardisation des tests paraît nécessaire.