

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 231

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S de PNEUMOLOGIE

PAR

GRANDBASTIEN Manon
Née le 21/05/1993, à LILLE

**SYNDROME DES ANTI-SYNTHETASES : ANALYSE DESCRIPTIVE DE
L'ATTEINTE RESPIRATOIRE AU DIAGNOSTIC ET PROFILS
EVOLUTIFS.**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Frédéric de BLAY

Directrice de thèse : Madame la Docteur Sandrine HIRSCHI



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies Métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies Métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie Médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
	NRPô	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou 	49.01 Neurologie
Mme WOLFF Valérie P0001	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Unité Neurovasculaire / Hôpital de HautePierre 	

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de HautePierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERAILINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BORSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCONDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Amand (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschléger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême 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.

Admise à 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 les crimes.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Frédéric de Blay, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci de m'avoir guidé tout au long de mon internat et de m'avoir fait découvrir les différentes facettes de l'allergologie. Soyez assuré de tout mon respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Romain Kessler, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre enseignement précieux et toujours de grande rigueur notamment en transplantation pulmonaire. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Alain Meyer, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour la pertinence de vos remarques, le partage de votre expertise dans ce domaine et la bienveillance dont vous avez fait preuve à chacune de nos interactions. Merci également à Madame la Docteur Maude Bouchard pour ses conseils avisés et son aide précieuse dans le recrutement des patients.

A Madame la Docteur Sandrine Hirschi, merci d'avoir dirigé avec une efficacité redoutable cette thèse. Un très grand merci Sandrine pour la justesse de tes remarques, ton esprit de synthèse, ta pédagogie et ta pugnacité. J'espère que notre collaboration perdurera des années.

Aux équipes médicales et paramédicales

A la Dr Anita Molard pour la sérénité que vous transmettez en toute circonstance. Merci de votre accompagnement solide lors de mes premiers pas d'interne. A la Dr Carine Metz-Favre pour la passion communicative avec laquelle tu exerces la médecine. Au Dr Philippe Fraisse pour la finesse de votre enseignement tant sur le plan somatique, que sur les questions éthiques.

Aux Pr/Drs Anne-Sophie Korganow, Aurélien Guffroy, Vincent Poindron, Pierre-Edouard Gavand, Yannick Dieudonné et Eden Sebbag pour ces 6 mois en Immunologie avec vous. Ce stage restera marqué par le parfait mélange entre professionnalisme et humour.

A l'équipe de pneumopédiatrie lilloise et tout particulièrement aux Drs Antoine Deschildre, Caroline Thumerelle et Stéphanie Lejeune, merci pour cette immersion passionnante dans le monde de l'enfant.

Au Pr Christophe von Garnier, pour la confiance que vous m'avez accordée durant cette année de mobilité et la qualité de la formation que vous m'avez offerte. Au Dr Romain Lazor, pour ton humanité, ton écoute attentive et ton calme à toute épreuve. J'ai énormément appris à tes côtés, tant sur le plan médical que linguistique. Aux Drs Cécile Daccord, Jessica Mazza-Stalder, Angela Koutsokera et au Pr John-David Aubert pour la richesse de vos enseignements et la bienveillance dans votre façon d'aborder la médecine.

A Brice pour tes leçons sur les spécificités helvétiques et l'abolition du « carrément ». A Manon pour ton aide primordiale dans mes débuts de CDC et Grégoire pour ta bonne humeur contagieuse. A toutes les belles rencontres chuviennes de cette année en territoire Vaudois.

A l'équipe de pneumologie Mulhousienne pour leur accueil chaleureux et la sympathie de nos interactions.

A mes différents co-internes, parfois partenaires de galères mais surtout tellement de bons moments partagés ensemble. Une pensée particulière pour Laurie pour ta générosité, ton sens de l'organisation et de l'observation que j'admire chaque jour un peu plus. A Adrien pour ces fou-rires quotidiens et tes explications nécessaires en diabétologie. A Anays pour ce bout de chemin parcouru ensemble, tes pipotages et ce sourire qui te caractérise. A Nicolas pour la rencontre avec Mr Proviste Alain, appelé de nombreuses fois à la greffe. Merci à tous les 4 pour avoir égaillé chaque jour de cet internat et pour la solidité de l'amitié qui en découle.

A toutes les équipes paramédicales avec lesquelles j'ai eu l'occasion de travailler, pour la chance d'apprendre et de soigner à vos côtés. Un merci tout particulier à Nada, Magalie, Ghislaine, Nathalie et Flo pour cette soirée années 80 finalement déguisée et la belle amitié qui en fait suite.

A ma famille et mes amis

A mes parents et ex-colocataires pour leur soutien sans faille et leurs conseils précieux lors de la rédaction de cette thèse. Merci surtout pour les valeurs que vous n'avez cessé de me transmettre. Mille mercis ne suffisent pas à exprimer mon ressenti.

A Clément, pour cette belle complicité que nous avons, ces bivouacs à l'autre bout du monde et ce trafic de poudre blanche spéciale flanc.

A Mamie, pour les ateliers Bredele pendant lesquels la pâte disparaissait comme par magie, à peine avais-tu le dos tourné. A Papy, pour cette cueillette des mûres en short et ces expressions alsaciennes toujours imaginées ; que tu me manques !

A mes tantes, oncles et cousin(e)s pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble.

A Kiki et JM pour votre patience lors de mes (auto) invitations répétées chez vous, étonnamment toujours à l'heure des repas ...

Au club des cinq (Alice, Clémence, Marion et Ombeline) pour cette folle amitié qui perdure, ces innombrables anecdotes qui ponctuent nos WE/voyages, sans lesquelles la vie serait certes plus facile mais beaucoup moins drôle.

A landry pour ta transmission de la version « pour les nuls » de r, mais surtout pour tous ces moments de partages et rêves de voyages. A Tasos (Béarnaise) pour la richesse de nos discussions mêlant l'anglais et le français, enfin surtout le français.

A Justine, Mélanie, Julie, Sandra, Maud H, Maud B et Léa pour l'amitié qui persiste malgré la distance.

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	11
REMERCIEMENTS	12
ABREVIATIONS	16
I. Introduction	19
A. Myopathies inflammatoires idiopathiques (MII)	19
B. Définition du syndrome des anti-synthétases et physiopathologie	21
C. Epidémiologie	22
D. Critères diagnostiques	22
E. Caractéristiques de l'atteinte respiratoire	23
F. Caractéristiques des autres atteintes systémiques	29
1. Atteinte musculaire.....	29
2. Atteinte articulaire	29
3. Atteinte cutanée	29
G. Traitements	32
H. Pronostic	33
I. Objectifs de notre étude	34
II. MATERIEL et METHODE	35
A. Population d'étude	35
B. Données recueillies	36
C. Interprétation de certaines données	40
D. Méthodes statistiques	41
III. Résultats	43
A. Au bilan initial (B1)	43
1. Population d'étude.....	43
2. Atteinte respiratoire.....	45
3. Autres atteintes systémiques	48
4. Phénotype clinique et paraclinique selon le profil d'anticorps anti-synthétases.....	49

B. 1^{er} bilan de réévaluation (B2)	50
1. 1 ^{ère} ligne de traitement (traitement d'induction)	50
2. Réponse clinique, fonctionnelle et scanographique à la 1 ^{ère} ligne de traitement.....	51
3. Réponse à la 1 ^{ère} ligne de traitement selon le type d'anti-synthétases.....	53
C. Dernier bilan de réévaluation à disposition (B3)	54
1. Evolution fonctionnelle	54
2. Evolution scanographique	55
3. Evolution fonctionnelle, scanographique et échocardiographique selon le type d'anticorps anti-synthétases	56
D. Critères évolutifs globaux	57
1. Au global.....	57
2. Selon le profil d'anticorps anti-synthétases.....	58
E. Facteurs pronostiques	60
1. Décès.....	60
2. Rechute	63
F. Pression thérapeutique	63
G. Hypertension pulmonaire	65
IV. Discussion	67
A. Description de l'atteinte respiratoire au diagnostic et profils évolutifs	67
B. Détermination de facteurs pronostiques	70
C. Variabilité phénotypique selon le profil d'anticorps anti-synthétases	70
D. Hypertension pulmonaire et SAS	72
E. Présence associée d'un anticorps anti-SSA	73
F. Néoplasie et SAS	73
G. Place des traitements anti-fibrosants dans le SAS	76
H. Limites de notre étude	76
I. Perspectives	77
V. CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	82

ABREVIATIONS

AC : anticorps
ARNt : acide ribonucléique de transfert
ATS : american thoracic society
AZA : Azathioprine
CCP : peptides cycliques citrullinés
CPK : créatine phosphokinase
CT (ou CTC) : corticothérapie
CVF : capacité vitale forcée
CYC (ou EDX) : Cyclophosphamide (ou Endoxan®)
DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone
EFR : explorations fonctionnelles respiratoires
EMG : électromyogramme
EP : échanges plasmatiques
FR : facteur rhumatoïde
GHRMSA : Hospitalier de la région de Mulhouse et Sud Alsace
HCQ : Hydroxychloroquine
HTP : hypertension pulmonaire
HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
IgIV : Immunoglobulines intra-veineuses
IS : immunosuppresseur
LBA : lavage broncho-alvéolaire
MDA5 : melanoma differentiation associated protein 5
MII : Myopathies inflammatoires idiopathiques
MMF : Mycophénolate mofétil
mMRC : dyspnée modifiée du Medical Research Council
MTX : Méthotrexate
PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs : pression artérielle pulmonaire systémique
PEmax : pression expiratoire maximale
PIC : pneumopathie interstitielle commune
PID (ILD) : pneumopathie interstitielle diffuse (interstitial lung disease)
PImax : pression inspiratoire maximale
PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PO : pneumopathie organisée
RTX : Rituximab
SAS : syndrome des anti-synthétases
SNIP test : pression inspiratoire maximale par sniff test

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES :

Figure 1 : Classification des myosites selon Benveniste O et al	20
Figure 2 : Patterns scanographiques retrouvés au cours du SAS	25
Figure 3 : Illustration d'une atteinte interstitielle pulmonaire (PINS/PO) avec un pneumomédiastin	28
Figure 4 : Illustration des principales atteintes cutanées au cours du SAS (1/2)	30
Figure 5 : Illustration des principales atteintes cutanées au cours du SAS (2/2)	31
Figure 6 : Plan de traitement des myosites	32
Figure 7 : Survenue du décès selon la présence d'une PID, analyse de survie	33
Figure 8 : Répartition des types d'anticorps anti-synthétases	44
Figure 9 : Répartition du nombre d'organes atteints dans la population	45
Figure 10 : Traitements reçus en 1ère ligne	50
Figure 11 : Evolution fonctionnelle entre le diagnostic (B1) et le 1er bilan de réévaluation après traitement (B2)	52
Figure 12 : Evolution fonctionnelle entre le diagnostic (B1), le 1er bilan de réévaluation après traitement (B2) et le dernier bilan à disposition (B3)	54
Figure 13 : Quelques exemples d'évolution scanographique	56
Figure 14 : Survenue du décès selon le profil d'anticorps anti-synthétase (JO-1 ou non)	59
Figure 15 : Date de survenue de la 1ère rechute selon le profil d'anticorps anti-synthétase (JO-1 ou non)	59
Figure 16 : Survenue du décès selon l'âge au diagnostic	60
Figure 17 : Survenue du décès selon la gravité de l'atteinte respiratoire au diagnostic	61
Figure 18 : Survenue du décès selon le genre et le statut tabagique	62
Figure 19 : Survenue du décès selon la présence de signes échographiques d'hypertension pulmonaire (HTP)	66

TABLEAUX :

Tableau I : Classification de Bohan et Peter	19
Tableau II : Anticorps anti-synthétases, cible antigénique et fréquence	21
Tableau III : Classifications diagnostiques	22
Tableau IV : Caractéristiques générales de la population	43
Tableau V : Caractéristiques de l'atteinte respiratoire au diagnostic	46
Tableau VI : Caractéristiques des autres atteintes d'organe au diagnostic	48
Tableau VII : Phénotype clinique et paraclinique selon le type d'anticorps anti-synthétases	49
Tableau VIII : Evolution clinique, fonctionnelle et scanographique après la 1ère ligne de traitement	52
Tableau IX : Evolution clinique, fonctionnelle et scanographique au B2 selon le profil anticorps.....	53
Tableau X : Evolution des patterns scanographiques au cours du temps	55
Tableau XI : Evolution fonctionnel, scanographique et échocardiographique à B3 selon le profil d'anticorps anti-synthétase	57
Tableau XII : Principaux marqueurs évolutifs.....	58
Tableau XIII : Principaux marqueurs évolutifs selon le profil anticorps.....	58
Tableau XIV : Facteurs de risque de décès	62
Tableau XV : Facteurs de risque de rechute.....	63
Tableau XVI : Descriptif du total des traitements reçus.....	64
Tableau XVII : Facteurs associés à la nécessité d'une pression thérapeutique élevée	64
Tableau XVIII : Facteurs associés au développement d'une HTP.....	66
Tableau XIX : Comparatifs avec notre étude des données de la littérature sur l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours du SAS	75

I. Introduction

A. Myopathies inflammatoires idiopathiques (MII)

Les myopathies inflammatoires idiopathiques (ou myosites) sont des maladies touchant principalement le muscle mais également d'autres organes à des degrés divers. Elles sont définies pour la première fois en 1975 par Bohan et Peter (Tableau I) avec alors une distinction entre polymyosites et dermatomyosites. (1)

Tableau I : Classification de Bohan et Peter

Classification de Bohan et Peter, 1975 (1)	
1	Déficit musculaire proximal (bilatéral et symétrique)
2	Elévation du taux sérique des enzymes musculaires (CPK)
3	EMG : présence d'un syndrome myogène
4	Biopsie musculaire : infiltrat inflammatoire, atrophie péri-fasciculaire, phénomènes de dégénérescence/régénérescence
5	Lésions cutanées évocatrices (dont érythème liliacé des paupières et papules de Gottron)
<i>Le diagnostic de polymyosite est considéré comme certain devant la présence d'au moins 3 des 4 premiers critères. Le diagnostic de dermatomyosite nécessite en plus la présence du critère 5.</i>	

Par la suite, notamment avec le développement de techniques biologiques identifiant des auto-anticorps, les définitions ont évoluées, en distinguant dans le groupe des polymyosites (terme aujourd'hui désuet) plusieurs entités nosologiques distinctes dont les particularités cliniques, thérapeutiques et pronostiques diffèrent.

Le Syndrome des Anti-Synthétases (SAS) est décrit pour la première fois en 1990 par Marguerie et al comme une myosite fréquemment associée à une atteinte pulmonaire interstitielle et caractérisée par la présence d'auto-anticorps spécifiques. (2)

Les classifications des myosites ont beaucoup changé au fil du temps et restent aujourd'hui encore controversées.

Benveniste O. et al, proposent en 2016, une classification distinguant 4 types de myosites : les myosites à inclusion, les dermatomyosites, les myopathies nécrosantes auto-immunes et les myosites de chevauchement (figure 1). Dans cette classification, le SAS fait partie des

myosites de chevauchement. Cette figure décrit également la proportion d'atteinte pulmonaire interstitielle (ILD) dans chacune de ces catégories de myosites. (3)

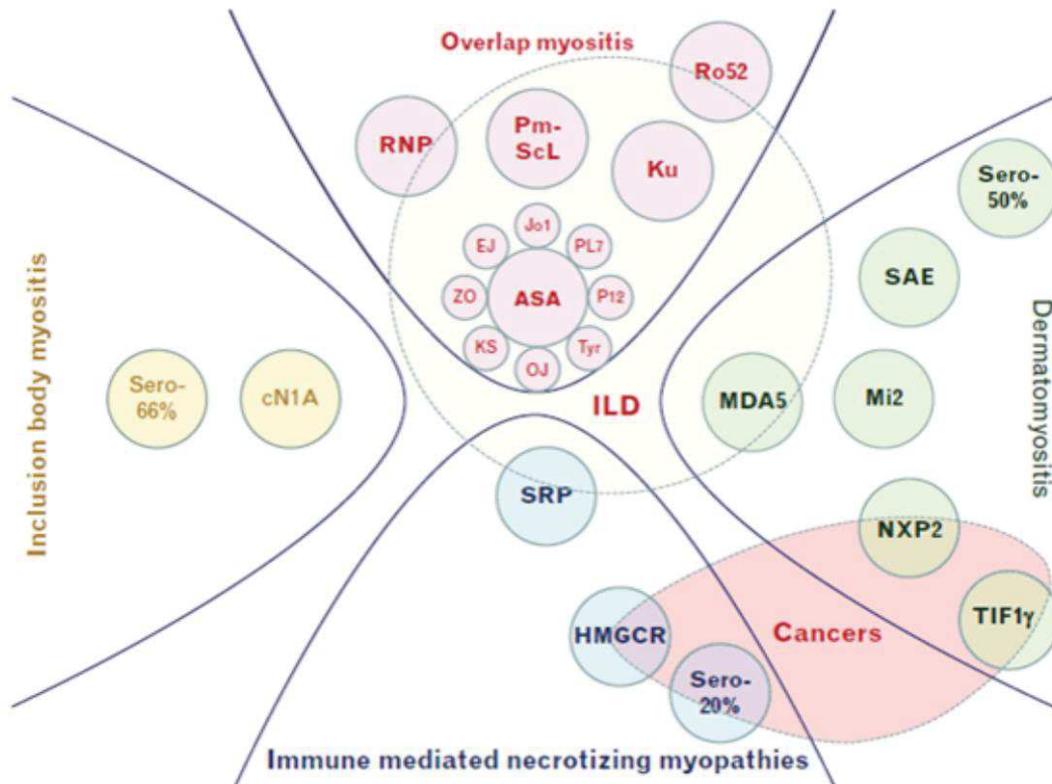


Figure 1 : Classification des myosites selon Benveniste O et al (3)

Fer F et al proposent en juin 2021, une nouvelle classification distinguant 5 types de myosites : les myosites à inclusion, les dermatomyosites, les myopathies nécrosantes auto-immunes, les myosites de chevauchement et enfin le SAS ; alors considéré comme une catégorie à part entière de myosite. (4)

B. Définition du syndrome des anti-synthétases et physiopathologie

Le SAS est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les aminoacyl-ARNt synthétases, à l'origine d'une atteinte bien souvent multi-systémique (pulmonaire, musculaire, articulaire, cutanée et/ou la présence de signes généraux).

Ces aminoacyl-ARNt synthétases ont pour fonction de connecter chaque acide aminé à son ARNt (ARN de transfert) afin de permettre la synthèse des protéines. Il existe une aminoacyl-ARNt synthetase pour chaque acide aminé et les anticorps anti-synthétases ciblent chacun une aminoacyl-ARNt synthétase distincte. Le tableau II regroupe les différents anticorps anti-synthétases connus en fonction de leur cible antigénique. La fréquence de chacun de ces auto-anticorps est également mentionnée dans ce tableau avec comme chef de file les anticorps anti-JO-1, retrouvés dans plus de 60% des cas selon Aggarwal et al. (5)

Tableau II : Anticorps anti-synthétases, cible antigénique et fréquence (5)

Type d'anticorps anti-synthétase	Cible antigénique (ARNt synthétase)	Fréquence (%)
JO-1	Histidyl	60
PL-12	Alanyl	17
PL-7	Thréonyl	12
EJ	Glycyl	<5
OJ	Isoleucyl	<5
ZO	Phénylalanyl	<5
KS	Asparaginylyl	<5
YRS/Tyr/HA	Tyrosyl	<5

La physiopathologie de ce syndrome reste à ce jour indéterminée. Une des hypothèses décrites à l'origine de ce dérèglement immunitaire, serait l'association d'un facteur déclenchant environnemental, viral ou encore médicamenteux à un terrain génétique prédisposé. (6) En effet, l'association tabagisme actif et présence d'un HLA DRB1*03:01 serait associée à

l'apparition d'un SAS à anticorps anti-JO-1. (7) Des études supplémentaires restent nécessaires pour mieux comprendre les origines physiopathologiques ainsi que les éventuels facteurs prédisposants du SAS.

C. Epidémiologie

En raison du caractère rare de cette maladie et du petit nombre d'études la documentant, les données épidémiologiques sont assez fragiles. L'incidence annuelle des myosites est estimée à 8 nouveaux cas par million d'habitants ; la prévalence est quant à elle estimée à 14 pour 100 000 habitants. (8) Trente pourcent de ces patients présenteraient un SAS. (9) Le SAS toucherait majoritairement les femmes (sexe ratio F:H = 3:2) et plutôt dans la 5^{ème} décennie. (10)

D. Critères diagnostiques

A ce jour, il n'y a pas de consensus pour le diagnostic du SAS. Il existe en effet plusieurs classifications diagnostiques, nécessitant toutes l'association d'un anticorps anti-synthétase avec un ou plusieurs critères cliniques. Ces classifications sont détaillées dans le tableau III.

Tableau III : Classifications diagnostiques

Connors et al, 2010 (11)	Solomon et al, 2011 (12)	Lega et al, 2015 (13)
<p>Anticorps anti-synthétase + ≥ 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myosite (selon critères de Bohan et Peter) - PID non expliquée par une autre cause - Arthrite - Fièvre persistante non expliquée - Phénomène de Raynaud - Mains de mécanicien 	<p>Anticorps anti-synthétase + 2 critères majeurs <u>OU</u> + 1 critère majeur et 2 critères mineurs</p> <p><u>Critères majeurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Myosite (selon critères de Bohan et Peter) - PID non expliquée par une autre cause <p><u>Critères mineurs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthrite - Phénomène de Raynaud - Mains de mécanicien 	<p>Anticorps anti-synthétase + ≥ 1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myosite (selon critères de Bohan et Peter) - PID non expliquée par une autre cause - Arthrite/arthralgies <p><u>OU</u> + ≥ 2 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre persistante non expliquée - Phénomène de Raynaud - Mains de mécanicien

La classification de Connors est, aujourd'hui encore, la plus utilisée dans la recherche clinique.

E. Caractéristiques de l'atteinte respiratoire

Le poumon est l'organe le plus fréquemment atteint au cours du SAS. Celui-ci peut être atteint de différentes façons :

- pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
- atteinte vasculaire pulmonaire
- retentissement pulmonaire de l'atteinte musculaire

1) Pneumopathie interstitielle diffuse

Epidémiologie

Pour l'ensemble des myosites, la prévalence de la PID est estimée à 41% dans une importante méta-analyse publiée en 2021. (14) Au cours du SAS, cette prévalence est estimée à 77% avec une variabilité selon le profil anticorps (prévalence de la PID montant jusqu'à 90% pour les SAS à anti-PL-12 ou PL-7). (15)

L'atteinte respiratoire peut faire partie du tableau au diagnostic, peut précéder le diagnostic mais peut également, dans près de 20% des cas, apparaître au cours du suivi. (16) Une surveillance pneumologique est donc indiquée dans tous les cas.

Clinique

En cas d'atteinte respiratoire, seule une minorité de patients est asymptomatique. (17) La symptomatologie respiratoire n'est pas spécifique au cours du SAS avec comme principaux symptômes respiratoires décrits, la dyspnée et la toux (plutôt sèche). Le mode de présentation peut varier entre une forme chronique d'aggravation lentement progressive et une forme rapidement progressive, caractérisée par une aggravation de la symptomatologie respiratoire

avec hypoxémie et une progression des lésions scanographiques en 3 mois. Ces formes rapidement progressives concerneraient 8,9% des patients atteints de SAS (contre 20 à 30% des patients présentant une dermatomyosite à anti-MDA5). (18–20)

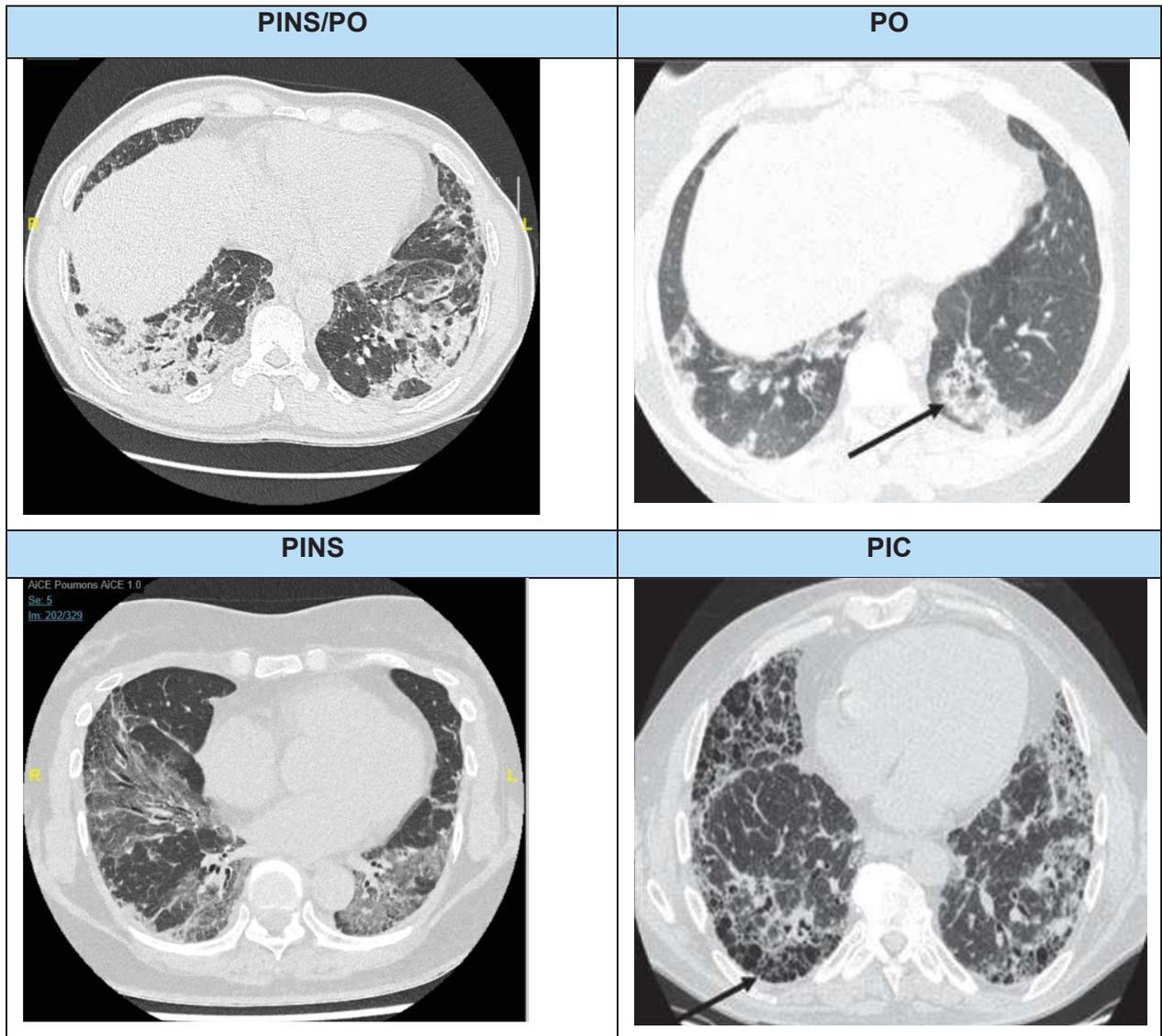
Explorations complémentaires

Scanner thoracique (haute résolution/coupes fines)

Le scanner thoracique est l'examen clé pour dépister une éventuelle atteinte respiratoire. Les lésions élémentaires scanographiques les plus fréquemment retrouvées en cas de SAS sont une image en verre dépoli, des réticulations intra-lobulaires, des bronchectasies par traction et des condensations. Dans ce cadre, les patterns prédominants au diagnostic sont la Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique (PINS), la Pneumopathie Organisée (PO) ou l'association d'une Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique et d'une Pneumopathie Organisée (PINS/PO). Le pattern de Pneumopathie Interstitielle Commune (PIC) est plus rarement mis en évidence au diagnostic, mais a tendance à apparaître au cours du suivi. (21,22)

L'atteinte respiratoire précédant dans 13 à 38% des cas le diagnostic de myosite ; un pattern de PINS, de PO ou l'association de ces patterns doit faire penser à une éventuelle myosite, notamment un SAS ou une dermatomyosite à anti-MDA5. Ces deux types de myosites sont en effet les myosites les plus fréquemment associées à une atteinte pulmonaire interstitielle. (23)

La figure 2 illustre les différents patterns scanographiques précédemment évoqués.



Sources : PACS des HUS, Marco J.L et al (24)

Figure 2 : Patterns scanographiques retrouvés au cours du SAS

Explorations Fonctionnelles Respiratoires (EFR)

Les EFR sont également indispensables. Elles peuvent être parfaitement normales mais mettent, le plus souvent, en évidence un trouble ventilatoire restrictif et une altération de la DLCO, de sévérité variable. L'atteinte musculaire peut perturber l'interprétation des EFR en altérant la CVF, même en cas d'absence d'atteinte parenchymateuse. Des analyses fonctionnelles complémentaires sont alors nécessaires pour évaluer la fonctionnalité des muscles respiratoires : capacité vitale en position assise puis couchée et mesure des pressions respiratoires maximales (P_Imax, P_Emax et SNIP test).

Endoscopie bronchique

La fibroscopie bronchique n'est pas indispensable au diagnostic mais est très fréquemment réalisée afin d'éliminer un diagnostic différentiel, notamment infectieux. En effet, le tableau de fièvre, d'altération de l'état général en association avec un syndrome inflammatoire biologique, peut orienter dans un premier temps vers une pneumopathie infectieuse. La cytologie du LBA ne semble pas spécifique et peut mettre en évidence aussi bien une alvéolite lymphocytaire (alors plutôt à prédominance de CD8), que neutrophilique ou encore éosinophilique. Bien souvent, les formules sont panachées. (25)

Histologie

Une preuve histologique pulmonaire n'est actuellement pas recommandée pour poser le diagnostic de SAS. En effet, malgré l'absence de consensus sur les critères diagnostiques de cette maladie, aucune classification diagnostique ne nécessite de preuve histologique pulmonaire. (11–13) Cette maladie étant multi-systémique, les experts considèrent que le faisceau d'arguments cliniques et biologiques est bien souvent suffisant pour poser ce diagnostic et la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale doit être réservée à des situations restant douteuses, après discussion préalable en réunion d'experts. Dans sa revue de la littérature, Jouneau S et al, décrivent une bonne corrélation entre le pattern scanographique et histologique. Le pattern histologique le plus fréquemment retrouvé est celui d'une PINS ou de PO et de manière beaucoup plus rare un pattern de PIC. Ils notent peu de lésions aiguës de dommage alvéolaire diffus et l'expliquent par la réalisation plus rare de prélèvements histologiques dans les cas graves au vu d'une balance bénéfice/risque défavorable. (26)

2) Atteinte vasculaire pulmonaire

Une hypertension pulmonaire (HTP) est associée au SAS dans près de 8% des cas ; soit une prévalence similaire à celle du lupus, mais inférieure à celle de la sclérodermie systémique. (27–29) En effet, Hervier B et al (28) ont inclus dans leur étude 203 patients présentant un SAS pour lesquels au moins une échocardiographie avait été réalisée au cours du suivi. Pour 16 d'entre eux (7,9%), un cathétérisme cardiaque droit était réalisé et posait le diagnostic formel d'hypertension pulmonaire pré-capillaire. Il n'existe pas d'étude prospective évaluant le développement d'une hypertension pulmonaire au cours du SAS ou encore au cours des myosites. Le mécanisme physiopathologique de l'hypertension pulmonaire au cours du SAS n'est pas encore élucidé. Rares sont les études qui se sont intéressées aux traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire dans cette indication. (30,31) Il n'y a pas, à ce jour, de recommandations de prise en charge de l'hypertension pulmonaire associée aux myosites.

3) Retentissement pulmonaire de l'atteinte musculaire

Une atteinte de la musculature oro-pharyngée peut être à l'origine d'un retentissement respiratoire par des infections broncho-pulmonaires à répétition en lien avec des troubles de la déglutition. Ces troubles de déglutition se manifestent par une gêne à la déglutition, une toux lors de l'alimentation ou encore par une franche dysphagie avec blocages alimentaires. Les pneumonies d'inhalation sont la complication infectieuse la plus fréquemment retrouvée en cas de myosite avec une prévalence estimée à près de 20%. (32) Ces infections sont également favorisées par l'immunosuppression induite par les traitements instaurés. Il s'agit d'un critère de gravité de l'atteinte musculaire avec un impact majeur sur le pronostic de la maladie. (33)

L'atteinte des muscles respiratoires, principalement du diaphragme, peut également impacter la symptomatologie respiratoire en provoquant une hypoventilation alvéolaire et alors majorer l'hypoxémie mais surtout l'hypercapnie. Les patients peuvent alors décrire une majoration de dyspnée avec orthopnée, mais aussi des troubles du sommeil et ainsi une somnolence diurne

excessive. Sur le plan fonctionnel, une altération de la fonctionnalité diaphragmatique est à l'origine d'une chute des volumes pulmonaires. Cette atteinte, bien souvent sous-diagnostiquée, est à rechercher systématiquement. En effet, en 2005, Teixeira et al, ont évalué la fonction diaphragmatique de 23 patients présentant une myosite par électrostimulation du nerf phrénique. Dans 78% des cas, une faiblesse diaphragmatique était diagnostiquée. (34) Il n'y a pas de données spécifiques quant à l'atteinte des muscles respiratoires dans le syndrome des anti-synthétases.

4) Autres

Un pneumomédiastin serait présent dans près de 8% des myosites et s'accompagnerait dans 40% des cas d'un pneumothorax. Cette complication serait plus fréquente dans les cas de dermatomyosite à anticorps anti-MDA5, mais rarissime dans le SAS. Quelques données dans la littérature rapportent une association entre le pneumomédiastin et l'atteinte vasculaire cutanée (fréquente dans les dermatomyosites à anti-MDA5) ; faisant alors émettre comme hypothèse une atteinte ulcéreuse de la muqueuse laryngée ou trachéale à l'origine du pneumomédiastin. (35,36)

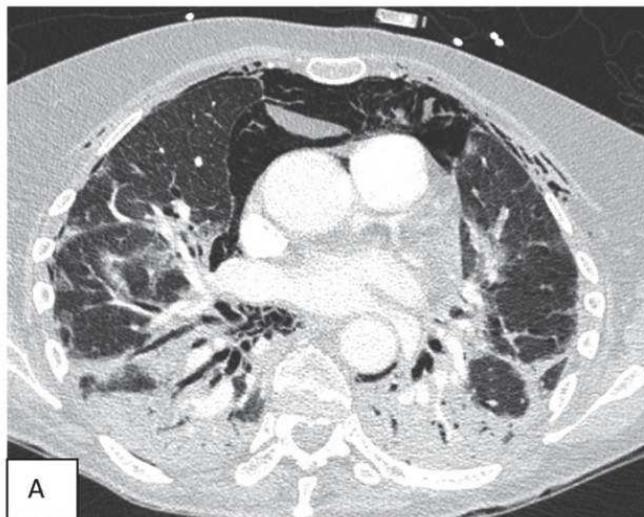


Figure 3 : Illustration d'une atteinte interstitielle pulmonaire (PINS/PO) avec un pneumomédiastin (35)

F. Caractéristiques des autres atteintes systémiques

1. Atteinte musculaire

Dans le SAS, la prévalence de l'atteinte musculaire varie de 74 à 100% des cas, prévalence variable notamment selon le type d'anticorps anti-synthétase. (26) Une grande variabilité clinique est également observée allant de patients parfaitement asymptomatiques (élévation isolée des CPK), ou pauci-symptomatique (fatigabilité musculaire seule) jusqu'au déficit musculaire invalidant. Ce déficit touche plus fréquemment les muscles proximaux et préférentiellement les membres inférieurs aux membres supérieurs. Tous les champs musculaires peuvent être atteints, y compris la musculature diaphragmatique. Pour tout patient suspect de SAS, un examen clinique musculaire associé à un dosage des CPK doit être réalisé. En cas de suspicion de myosite, des examens complémentaires peuvent objectiver l'atteinte musculaire : tracé myogène à l'EMG, inflammation diffuse à l'IRM corps entier ou encore caractéristiques particulières à la biopsie musculaire.

2. Atteinte articulaire

Une atteinte articulaire est retrouvée dans 16 à 94% des cas. (26) Il s'agit principalement d'une arthrite non érosive touchant plutôt les petites articulations. Toutefois, le spectre clinique est large avec quelques cas de formes érosives et déformantes. Dans ces situations, il s'agit majoritairement de forme de chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde (présence associée d'anticorps anti-CCP ou de facteurs rhumatoïdes). Ces anticorps étant associés à une forme articulaire plus sévère, il est conseillé de les rechercher systématiquement.

3. Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée la plus spécifique du SAS est l'hyperkératose fissuraire des extrémités latérales des doigts, aussi appelée « mains de mécaniciens ». Sa prévalence est estimée à 16 à 21% au cours du SAS. (26) Cette hyperkératose est le plus souvent bilatérale et

symétrique. Une atteinte similaire en regard des pieds peut également être observée, alors appelée « Hiker's feet » ou « pieds du randonneur ». (37)

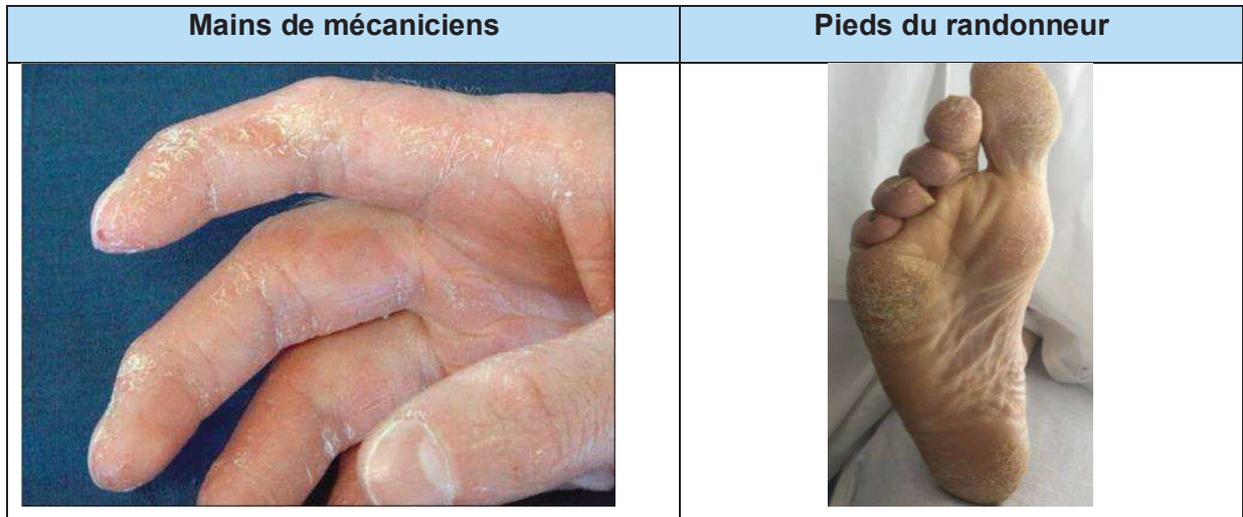


Figure 4 : Illustration des principales atteintes cutanées au cours du SAS (1/2) (37)

Un phénomène de Raynaud est retrouvé dans plus de 50% des SAS. (26) Celui-ci est présent dans de nombreuses pathologies auto-immunes mais également de façon bénigne dans la population générale (10% de la population féminine). (38) D'autres lésions cutanées, communes aux dermatomyosites, peuvent être observées et sont illustrées dans la figure 5.

<p>Phénomène de Raynaud</p>	<p>Phénomène de Raynaud avec ulcération pulpaire</p>
 <p>https://www.cardiologie-pratique.com</p>	 <p>https://www.association-sclerodermie.fr</p>
<p>Papules de Gottron</p>	<p>Erythème liliacé des paupières</p>
 <p>https://www.emedicine.medscape.com</p>	 <p>https://www.sciencedirect.com</p>
<p>Signe de la manicure</p>	<p>Erythème en zone photo-exposée</p>
 <p>https://internalmedecine.pagesperso-orange.fr</p>	 <p>https://internalmedecine.pagesperso-orange.fr</p>

Figure 5 : Illustration des principales atteintes cutanées au cours du SAS (2/2)

G. Traitements

Le phénotype clinique étant extrêmement vaste et de sévérité variable ; les traitements diffèrent selon l'atteinte d'organe prédominante et sont pondérés à la gravité de cette atteinte. Dans tous les cas, la prise en charge débute par un traitement d'induction afin d'induire la rémission de la maladie, suivi d'un traitement de maintenance, pour maintenir cette rémission. S'agissant d'une maladie chronique, un traitement au long cours est nécessaire.

A ce jour, il n'y a pas de recommandation officielle de traitement concernant le syndrome des anti-synthétases. Il n'y a en effet aucune étude randomisée et contrôlée à visée thérapeutique sur cette maladie à ce jour. En 2016, un PNDP pour la prise en charge des dermatomyosites de l'enfant et de l'adulte est érigé et propose le schéma thérapeutique suivant. (39)

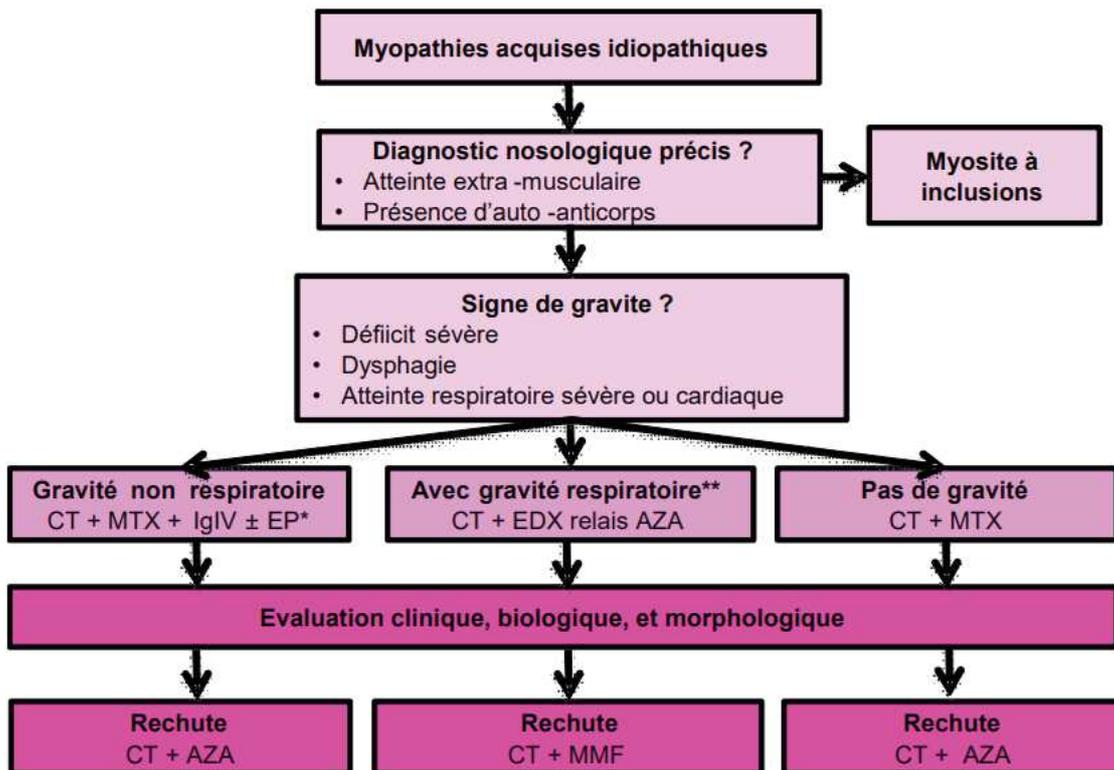


Figure 6 : Plan de traitement des myosites (39)

CT : corticothérapie, MTX : Méthotrexate, IgIV : Immunoglobulines Intra-Veineuses, EP : échanges plasmatiques, AZA : Azathioprine, EDX : Endoxan (Cyclophosphamide), MMF : Mycophénolate mofétil

Ce même PNDS propose également l'utilisation du Rituximab pour les formes réfractaires de myosites. Il n'existe pas à ce jour d'étude comparant ces différentes stratégies thérapeutiques.

H. Pronostic

Dans les myosites, et notamment en présence d'un SAS, une atteinte interstitielle pulmonaire est un facteur de mauvais pronostic. Li S et al (40) estiment qu'au cours des myosites, la présence d'une PID multiplie par 2,2 le risque de décès. La figure 7 illustre cette différence de survie. La présence d'une PID est même considérée comme le principal facteur de risque de mortalité chez les patients présentant une myosite selon cet auteur.

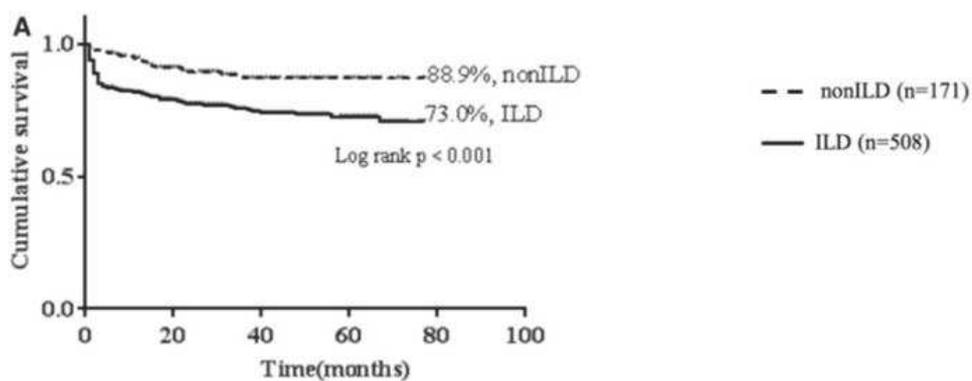


Figure 7 : Survenue du décès selon la présence d'une PID, analyse de survie (40)

Tous les auteurs s'accordent sur le caractère grave de cette pathologie avec une mortalité importante, une fréquence élevée de rechutes avec la nécessité de mise en place de traitements immunosuppresseurs plus agressifs bien que non dénués d'éventuels effets secondaires. (10,20,40-42)

I. Objectifs de notre étude

Dans ce contexte de maladie rare et d'identification relativement récente, notre objectif principal était de décrire, à partir d'une cohorte régionale, l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours du SAS sur le plan clinique, fonctionnel, scanographique et échocardiographique. Cette analyse descriptive était réalisée au moment du diagnostic mais également au cours du suivi.

Les objectifs secondaires étaient de :

- comparer les phénotypes respiratoires selon le profil d'anti-synthétase au diagnostic puis au cours du suivi
- déterminer d'éventuels facteurs pronostiques

II. MATERIEL et METHODE

A. Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et régionale, réalisée au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) et du Groupe Hospitalier de la région de Mulhouse et Sud Alsace (GHRMSA). Les données des patients ayant un anticorps anti-synthétase positif (analyses centralisées au laboratoire d'immunologie des HUS), entre 1999 et 2021, ont été analysées.

Les patients inclus dans notre étude présentaient les caractéristiques suivantes :

- Présence d'un syndrome des anti-synthétases avec atteinte pulmonaire :
 - o Diagnostic de SAS selon les critères de Connors (11) : présence d'un anticorps anti-synthétase, associé à au moins une autre manifestation (PID non expliquée par une autre cause, myosite selon les critères de Bohan et Peter, arthrite, phénomène de Raynaud, mains de mécanicien ou fièvre persistante non expliquée)
 - ET
 - o Atteinte pulmonaire interstitielle diagnostiquée devant des anomalies scanographiques compatibles (PINS, PO, chevauchement PINS/PO, PIC ou atteinte interstitielle indéterminée)
- Réalisation d'au moins une EFR et d'un scanner thoracique, au moment du diagnostic ou au cours du suivi

B. Données recueillies

Nous avons recueilli les données des patients lors de 3 périodes distinctes :

- Au diagnostic de la maladie (période appelée B1)
- Au 1^{er} bilan de réévaluation après mise en place du traitement (B2), entre 3 et 12 mois après son instauration ; lorsque plusieurs bilans étaient réalisés sur cette période, nous avons retenu celui où le bilan respiratoire était le plus complet (EFR et scanner thoracique)
- Au dernier bilan à disposition (B3)

Durant ces 3 périodes, les données ont été recherchées dans les dossiers médicaux informatisés des établissements. Les variables recueillies étaient les suivantes :

- **Données socio-démographiques** : genre, date de naissance, poids/taille, statut tabagique et quantification du tabagisme en paquet/année, principales comorbidités (respiratoires, cardio-vasculaires, hépatiques, rénales et autres maladies auto-immunes associées)
- **Caractéristiques immunologiques** : type d'anticorps anti-synthétases, date de positivité de l'anticorps anti-synthétase, autres anticorps associés
- **Atteinte respiratoire** :
 - o Données cliniques :
 - date de l'apparition des symptômes respiratoires
 - dyspnée quantifiée selon l'échelle mMRC (annexe 1). Lorsqu'elle n'était pas directement renseignée, la cotation sur l'échelle mMRC a été recalculée avec l'ensemble des données du dossier (description clinique, cotation NYHA)
 - présence ou non des symptômes respiratoires suivants : toux, expectorations, douleurs thoraciques et hémoptysies

- support ventilatoire : nécessité d'une oxygénothérapie (et alors débit en l/min), VNI ou encore d'une intubation orotrachéale
- EFR : date de réalisation, valeurs de CVF et CPT (en valeur absolue et en pourcentage du prédit), valeurs de DLCO (en pourcentage du prédit)
- Test de marche de 6 minutes : date de réalisation, distance totale parcourue en 6 minutes (en mètres) et présence ou non d'une désaturation significative (considérée si SpO2 < 88%)
- Scanner thoracique :
 - Date de réalisation
 - Description des lésions élémentaires : verre dépoli, condensations, réticulations intra et inter-lobulaires, bronchectasies par traction, rayon de miel, adénopathies, pneumothorax, pneumomédiastin, épanchement pleural
 - Regroupement (selon les éléments précédemment mentionnés) en patterns : PINS, PINS/PO, PO, PIC ou encore indéterminé
- Fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire
 - Date de réalisation
 - Cellularité et répartition cellulaire en pourcentages (macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et polynucléaires éosinophiles) ; si alvéolite lymphocytaire, analyse du rapport CD4/CD8
 - Analyse microbiologique avec mise en évidence d'un micro-organisme
- Echographie trans-thoracique (ETT) :
 - Date de réalisation
 - Mesure de la PAPs (en mmHg)
 - Présence d'une dysfonction/dilatation du ventricule droit ou d'un épanchement péricardique

- Réalisation d'un cathétérisme droit et ses principaux résultats (PAPm, PAPO, RVP et index cardiaque). Mise en place d'un traitement spécifique en cas d'hypertension pulmonaire.

La présence d'une éventuelle atteinte extra-thoracique a également été recherchée et alors documentée :

- **Atteinte musculaire :**

- Date d'apparition des 1ers symptômes musculaires
- Présence ou non des éléments suivants : myalgies, déficit moteur, nécessité d'une aide technique à la marche
- Dosage des CPK (en UI/l)

La présence d'au moins un des signes précédemment cités ou une augmentation des CPK à plus de 200 UI/l étaient les critères retenus pour définir dans notre étude l'atteinte musculaire.

- **Atteinte articulaire :**

- Date d'apparition des 1ers symptômes articulaires
- Présence ou non des signes suivants : arthralgies inflammatoires, arthrite, déformation articulaire

La présence d'au moins un de ces signes était retenu pour définir l'atteinte articulaire.

- **Atteinte cutanée :**

- Date d'apparition des 1ers symptômes cutanés
- Présence ou non des signes suivants : phénomène de raynaud, ulcère digitaux, mains de mécaniciens, papules de gottron, érythème liliacé des paupières, érythème péri-unguéal, érythème en zone photo-exposée, télangiectasies, scléroedème.

La présence d'au moins un de ces signes était retenu pour définir l'atteinte cutanée.

- **Atteinte digestive :**

- Date d'apparition des 1ers symptômes digestifs
- Présence ou non des symptômes suivants : dysphagie, pneumopathies d'inhalation, nécessité d'une adaptation de régime alimentaire

La présence d'au moins un de ces signes était retenu pour définir l'atteinte digestive.

- **Signes généraux :**

- Date d'apparition des 1ers symptômes généraux
- Présence ou non des symptômes suivants : état fébrile, asthénie, anorexie, perte de poids

La présence d'au moins un de ces signes était retenu pour définir la présence de signes généraux.

- Dosage de la CRP (en mg/l)

- **Traitements :**

- Date de début du traitement
- Traitements reçus parmi les suivants : corticothérapie (avec la posologie utilisée), Méthotrexate, Azathioprine, Mycophénolate mofétil, Cyclophosphamide, Hydroxychloroquine, Tacrolimus ou Cyclophosphamide, Rituximab, Immunoglobulines intra-veineuses ou encore échanges plasmatiques

Lors du suivi des patients, nous avons recueillis les données sur la survenue éventuelle de :

- décès : date et cause du décès
- rechute : date de la 1^{ère} rechute, nombre de rechutes, nombre de rechutes avec rechute de l'atteinte respiratoire
- hospitalisation pour motif aigu et les hospitalisations en service de réanimation
- infection sévère

C. Interprétation de certaines données

La date de positivité des anticorps anti-synthétases a été utilisée pour définir la date du diagnostic du SAS ; ce dosage ayant toujours été réalisé devant un tableau clinique compatible.

Les délais ont été présentés en jour, en mois ou en années. Lorsque les dates n'étaient pas entièrement renseignées (par exemple en mois ou en années uniquement), nous avons appliqué les règles suivantes : jour fixé au 15 lorsque le quantième du mois n'était pas précisé, 1^{er} juillet lorsque ni le jour, ni le mois n'étaient précisés.

Pour l'analyse du LBA, une hypercellularité était retenue devant une cellularité supérieure à 250 000 cellules/ml si le patient est fumeur ; ou supérieure à 150 000 cellules/ml pour un patient non-fumeur.

A l'échocardiographie, une PAPs élevée était retenue en cas d'élévation ≥ 40 mmHg pour un âge supérieur à 50 ans, ou ≥ 30 mmHg pour un âge strictement inférieur à 50 ans.

Nous avons appelé « rechute », toute situation d'aggravation clinique ou fonctionnelle amenant à une augmentation de dose ou à un changement du traitement immunosuppresseur. Un changement de traitement en lien avec une intolérance ou une toxicité médicamenteuse n'est alors pas considéré comme une rechute. S'il s'agissait d'une aggravation de la symptomatologie respiratoire, des EFR ou du scanner thoracique, à l'origine de cette modification thérapeutique, une rechute respiratoire était retenue.

Nous avons également recensé les hospitalisations pour motif aigu (les hospitalisations programmées pour réalisation du bilan de réévaluation n'étaient alors pas comptabilisées), les infections sévères (attestées par la nécessité d'une hospitalisation), les hospitalisations en réanimation et enfin la découverte d'une néoplasie au cours du suivi.

Nous avons estimé que l'utilisation des traitements de Rituximab, Cyclophosphamide, Tacrolimus ou encore Ciclosporine correspondaient à une « pression thérapeutique forte ».

Pour évaluer l'évolution fonctionnelle (EFR), nous avons repris les critères ATS d'évolutivité fonctionnelle utilisés initialement dans la fibrose pulmonaire idiopathique (43), puis par la suite également dans la sclérodémie systémique :

- Evolution jugée défavorable si : diminution de la CVF \geq 10% ou de la DLCO \geq 15%
- Evolution jugée favorable si : augmentation de la CVF \geq 10% ou de la DLCO \geq 15%
- Evolution jugée stable devant l'absence des critères précédemment mentionnés

Pour un même patient, l'évolution de la CVF était évaluée par l'analyse des valeurs absolues de CVF. Pour la DLCO, seules les données en pourcentage du prédit ont été recueillies et analysées.

L'interprétation scanographique des lésions élémentaires au bilan initial et leur évolution au fil du temps, ainsi que la classification en pattern à chaque période d'intérêt de l'étude, ont été réalisés par l'auteur de l'étude.

D. Méthodes statistiques

Les variables qualitatives ont été présentées en effectifs et en pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées en médiane avec leur 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3). Pour illustrer ces données, des graphiques en boîtes à moustache ont été réalisés.

Pour les analyses de survie, réalisées selon le modèle de Kaplan-Meier, les critères retenus ont été la date de décès ou la date de la 1^{ère} rechute. Pour des raisons de taille d'effectif, les

comparaisons selon les profils d'anticorps anti-synthétases ont été réalisées en dichotomisant cette information en anticorps anti-JO-1 vs les autres profils anticorps.

Les comparaisons ont reposées sur le test du Chi² ou le test exact de Fischer lorsque les effectifs le nécessitaient pour les variables qualitatives et sur le test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Les courbes de survies ont été comparées en utilisant le test du log-rang. L'interprétation des courbes de survie a été faite en utilisant le Hazard Ratio (HR), exprimé avec son intervalle de confiance à 95%. Le seuil de significativité retenu était de 5%.

III. Résultats

A. Au bilan initial (B1)

1. Population d'étude

La population d'étude a regroupé 54 patients dont les caractéristiques générales sont décrites dans le tableau IV. Dans cette cohorte, 93% des patients ont été vus au moins une fois dans le centre de référence des maladies auto-immunes et/ou dans le centre de compétences des maladies pulmonaires rares (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg).

Tableau IV : Caractéristiques générales de la population

<u>Sexe ratio F/M</u> (n = 54)	38 (70) / 16 (30)
<u>Age au diagnostic</u> (années)* (n = 54)	57 (48 – 66)
Délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic (mois)*	6 (2 – 12)
Délai entre l'apparition des symptômes respiratoires et le diagnostic (mois)*	4 (2 – 9)
<u>Indice de Masse Corporelle</u> (kg/m ²)* (n = 50)	25,8 (21,9 – 29,4)
<u>Tabac</u> : (n = 53)	
Actuel	5 (9)
Sevré	18 (34)
Jamais	30 (57)
Quantification (unité paquet/année)*	15 (6 – 25)
<u>Comorbidités</u> : (n = 54)	
Respiratoire	9 (17)
Cardio-vasculaire	22 (41)
Hépatique	-
Rénale	-
Autre maladie auto-immune associée	7 (13)
Cancer	4 (7)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Cette population était composée majoritairement de femmes (70%), avec un âge médian au diagnostic de 55,5 ans (48 – 64) vs 62,5 ans (49 – 72,5) chez les hommes (p = 0,37). Quarante-trois pourcents des patients étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes (quel que soit l'organe atteint) et le diagnostic était de 6 mois, sans différence selon le genre (p = 0,37).

Dans cette cohorte, les patients présentaient les comorbidités suivantes :

- comorbidités respiratoires pour 9 patients (17%) : asthme (6 patients), forme de chevauchement asthme/BPCO (1 patient), tuberculose pulmonaire ancienne avec réalisation d'une lobectomie (1 patient) et pleurésie ancienne d'origine inconnue (1 patient).
- comorbidités cardiovasculaires pour 22 patients (41%) : HTA (17 patients), obésité selon l'OMS avec IMC ≥ 30 kg/m² (11 patients), diabète de type 2 (8 patients), cardiopathie toute cause confondue (4 patients), troubles du rythme (2 patients), valvulopathie (2 patients) et maladie thrombo-embolique (2 patients).
- présence d'une autre maladie auto-immune associée pour 7 patients (13%) : syndrome de Gougerot-Sjögren (5 patients), lupus (1 patient) et maladie de Basedow (1 patient).
- néoplasie pour 4 patients (7%) : 2 cancers actifs et 2 cancers considérés comme en rémission par l'oncologue référent.

Dans notre population, les anticorps anti-JO-1 étaient les plus fréquents (n= 30), suivi des anti-PL-12 (n = 9) et des anti-PL-7 (n = 8), puis les anti-EJ (n = 4), OJ (n = 1) et ZO (n = 1). Une patiente avait à la fois des anticorps anti-JO-1 et anti-PL-7. La figure 8 illustre la répartition des différents profils anticorps.

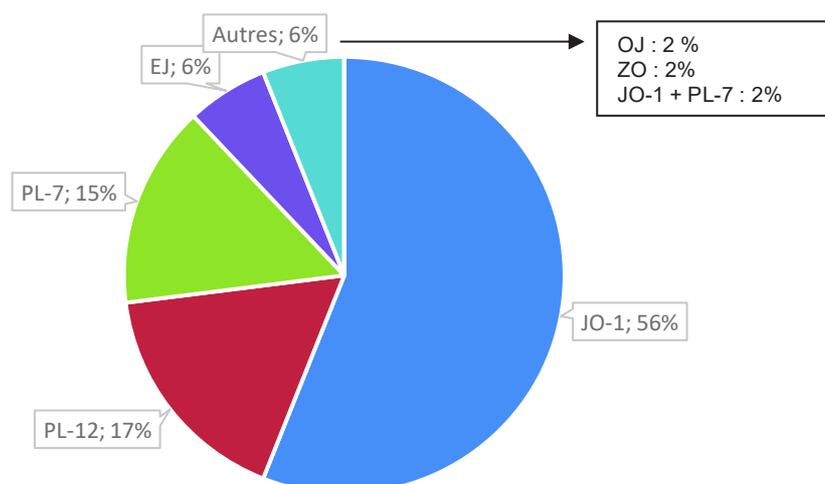


Figure 8 : Répartition des types d'anticorps anti-synthétase

Huit patients (15%) présentaient également un anticorps anti-SSA.

Le syndrome des anti-synthétases étant une maladie multi-systémique, outre l'atteinte pulmonaire, plusieurs atteintes d'organes étaient retrouvées : musculaire (n=29), articulaire (n=30), cutanée (n=35), digestive avec principalement une dysphagie (n=5) ou encore la présence de signes généraux (n=32). La figure 9 reprend le nombre d'atteintes d'organes au diagnostic chez nos patients.

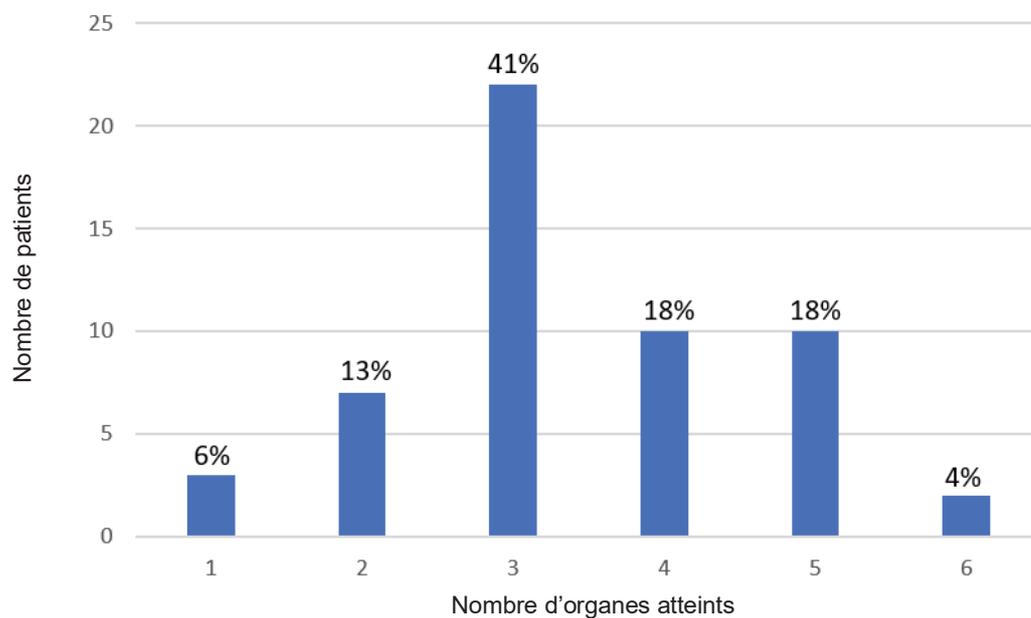


Figure 9 : Répartition du nombre d'organes atteints dans la population

Dans notre population, 44 patients (81%) présentaient au moins 3 atteintes d'organes. Trois patients (6%) présentaient une atteinte uniquement respiratoire.

2. Atteinte respiratoire

Le tableau V rapporte les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, scanographiques et échocardiographiques de l'atteinte respiratoire au diagnostic dans notre population.

Tableau V : Caractéristiques de l'atteinte respiratoire au diagnostic

sClinique	
Forme symptomatique (n = 54)	51 (94)
Dyspnée (échelle mMRC) : (n = 53)	
mMRC 0	5 (9)
mMRC I ou II	23 (43)
mMRC III ou IV	19 (36)
Oui sans précision	6 (11)
Toux (n = 50)	36 (72)
Ventilation : (n = 53)	
Oxygénothérapie	17 (32)
Ventilation non-invasive	5 (9)
Intubation orotrachéale	5 (9)
EFR	
CVF (% du prédit) (n = 44)*	68,9 (52 – 83,5)
CPT (% du prédit) (n = 39)*	72 (60 - 81)
DLCO (% du prédit) (n = 38)*	49 (36 – 64)
TM6 : (n = 18)	
Distance moyenne parcourue (mètres)*	389,5 (290 – 503)
Désaturation significative (SpO2 < 88%)	12 (67)
Scanner thoracique	
<u>Lésions élémentaires</u> : (n = 38)	
verre dépoli	32 (84)
bronchectasies par traction	29 (76)
réticulations intra-lobulaires	27 (71)
condensations	27 (71)
réticulations inter-lobulaires	17 (45)
rayon de miel	4 (11)
<u>Pattern</u> : (n = 39)	
PINS/PO	17 (44)
PINS	10 (26)
PIC	3 (8)
PO	2 (5)
Indéterminé	7 (18)
LBA (n = 29)	
Présence d'une hypercellularité	16 (55)
Proportion de macrophages*	35 (15 – 63)
Proportion de lymphocytes*	15 (3 – 36)
Présence d'une alvéolite lymphocytaire (> 25%)	9 (31)
Rapport CD4/CD8 abaissé (n = 12)	10 (83)
Proportion de neutrophiles*	26 (7 - 59)
Présence d'une alvéolite neutrophilique (> 3%)	24 (83)
Proportion d'éosinophiles*	1,8 (0 – 4)
Présence d'une alvéolite éosinophilique (> 1%)	14 (48)
Echocardiographie (n = 35)	
PAPs (mmHg)*	32 (25 - 35)
Présence d'une PAPs élevée	2 (7)
Dilatation/dysfonction du ventricule droit	2 (6)
Epanchement péricardique	3 (9)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

** Plusieurs lésions élémentaires ou profils cytologiques au LBA pouvaient être observées chez un même patient

Le tableau clinique respiratoire au diagnostic était souvent sévère avec 32% des patients oxygénorequérants, 36% présentant une dyspnée cotée mMRC III ou IV et 9% nécessitant une intubation orotrachéale. Pour les 18 patients (33%), pour lesquels un test de marche de 6 minutes avait été réalisé, une désaturation significative ($SpO_2 < 88\%$) étaient observée dans 67% des cas.

Sur le plan fonctionnel, les valeurs médianes de CVF, CPT et DLCO sont rapportées dans le tableau II. Neufs patients (23%) avaient une CPT inférieure à 60%, 27 patients (71%) une DLCO inférieure à 60% et 10 patients (26%) une DLCO inférieure à 40%.

Sur le plan scanographique, les lésions élémentaires les plus fréquemment retrouvées étaient le verre dépoli (84%), les bronchectasies par traction (76%), les réticulations intra-lobulaires (71%) et les condensations (71%). Les patterns retenus prédominants étaient l'association PINS/PO (44%) ou PINS (26%). Aucun cas de pneumothorax ou de pneumomédiastin n'a été observé.

Pour 29 patients, une fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) avait été réalisée. Ce LBA mettait en évidence dans 55% des cas une hypercellularité, avec dans 83% des cas une alvéolite neutrophilique. Une alvéolite éosinophilique ou lymphocytaire était également retrouvée, dans respectivement 48% et 31% des cas, attestant du caractère souvent panaché des formules. En cas de prédominance de lymphocytes, le rapport CD4/CD8 était abaissé dans 83% des cas. Sur ces 29 fibroscopies, un micro-organisme avait été mis en évidence une fois.

Une échocardiographie avait été réalisée chez 35 patients (65%) et 2 patients (7%) avaient une PAPs augmentée.

3. Autres atteintes systémiques

Le tableau VI rapporte les caractéristiques principales des autres atteintes d'organe.

Tableau VI : Caractéristiques des autres atteintes d'organe au diagnostic

Musculaires	n = 29 (54)
Myalgies	25 (86)
Déficit moteur	10 (35)
Aide technique à la marche	3 (10)
CPK (UI/l)	723,5 (418,5 – 3 243)
Biopsie musculaire faite	9 (31)
Biopsie retrouvant des signes de myosite (n = 9)	8 (89)
Articulaires	n = 30 (56)
Arthralgies inflammatoires	29 (97)
Arthrite	10 (33)
Déformation articulaire	1 (3)
Cutanées	n = 35 (65)
Mains de mécanicien	23 (66)
Phénomène de Raynaud	20 (57)
Ulcères digitaux (actuels ou anciens)	1 (3)
Papules de Gottron	5 (14)
Erythème en zone photo-exposée	5 (14)
Erythème liliacé des paupières	3 (9)
Erythème péri-unguéal	3 (9)
Digestive	n = 5 (9)
Dysphagie	5 (9)
Signes généraux	n = 32 (59)
Fièvre	19 (59)
Asthénie	28 (88)
Perte de poids	18 (56)
CRP (mg/l)	38,2 (19 – 63)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Parmi les atteintes extra-thoraciques, l'atteinte cutanée était la plus fréquente avec principalement la présence de mains de mécaniciens et d'un phénomène de raynaud. Le genre féminin était associée à une atteinte cutanée plus fréquente ($p = 0,05$). Pour les autres atteintes, le genre ne semblait pas influencer la prévalence de celles-ci.

4. Phénotype clinique et paraclinique selon le profil d'anticorps anti-synthétases

Nous avons comparé les phénotypes cliniques et paracliniques au diagnostic selon le type d'anticorps anti-synthétase. Ces données sont rapportées dans le tableau VII.

Tableau VII : Phénotype clinique et paraclinique selon le type d'anticorps anti-synthétases

	JO-1 n = 30	PL-12 n = 9	PL-7 n = 8	Autres (EJ, OJ et ZO) n = 6
Sexe masculin	10 (33)	2 (22)	2 (25)	2 (33)
Délai entre les 1ers symptômes et le diagnostic (mois)*	4,5 (2 – 12)	9 (3 – 118)	6,5 (4,5 – 19)	7,5 (2 – 88)
<u>Score de dyspnée</u>				
mMRC 0	3 (10)	1 (11)	1 (13)	–
mMRC I - II	12 (40)	5 (56)	2 (25)	4 (67)
mMRC III – IV	10 (33)	1 (11)	5 (63)	2 (33)
<u>EFR au diagnostic :</u>				
CVF (% du prédit)*	72 (52 – 83)	64 (62 – 70)	78 (48 – 105)	48 (41 – 96,8)
DLCO (% du prédit)*	55 (41,5 – 72,5)	44 (21 – 46,8)	47 (30 – 58)	53 (35 – 69,5)
<u>Pattern du CT initial :</u>				
PINS	6 (20)	–	2 (25)	2 (33)
PINS/PO	9 (30)	3 (33)	2 (25)	3 (50)
PO	2 (7)	–	–	–
UIP	2 (7)	1 (11)	–	–
Indéterminé	3 (10)	1 (11)	2 (25)	1 (17)
<u>HTP :</u>				
Elévation de la PAPs	–	1 (11)	1 (13)	–
<u>Autre atteinte d'organe associée :</u>				
Musculaire	22 (73)	2 (22)	4 (50)	–
Articulaire	24 (80)	3 (33)	1 (13)	2 (33)
Cutanée	22 (73)	6 (67)	5 (63)	2 (33)
Digestive	3 (10)	2 (22)	–	–
Signes généraux	15 (50)	6 (67)	6 (75)	4 (67)
<u>Nbr d'atteinte d'organe :</u>				
< 3	2 (7)	2 (22)	3 (34)	3 (50)
≥ 3	28 (93)	7 (78)	5 (63)	3 (50)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Dans notre cohorte, les patients ayant un anticorps anti-JO1 avaient significativement plus d'atteintes d'organes que les autres patients avec une médiane à 4 organes ($p = 0,001$). La présence d'une atteinte musculaire et articulaire était plus fréquente en cas d'anti-JO1 par rapport aux autres profils anticorps ($p < 10^{-3}$). Nous n'avons pas objectivé de différence dans

le délai de diagnostic selon le profil anticorps JO-1 ou non-JO-1 ($p = 0,53$). Sur le plan respiratoire, que ce soit sur les caractéristiques cliniques, fonctionnels, scanographiques ou échocardiographiques, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative selon le profil anticorps.

B. 1^{er} bilan de réévaluation (B2)

1. 1^{ère} ligne de traitement (traitement d'induction)

La figure 10 décrit les différents traitements reçus en 1^{ère} ligne.

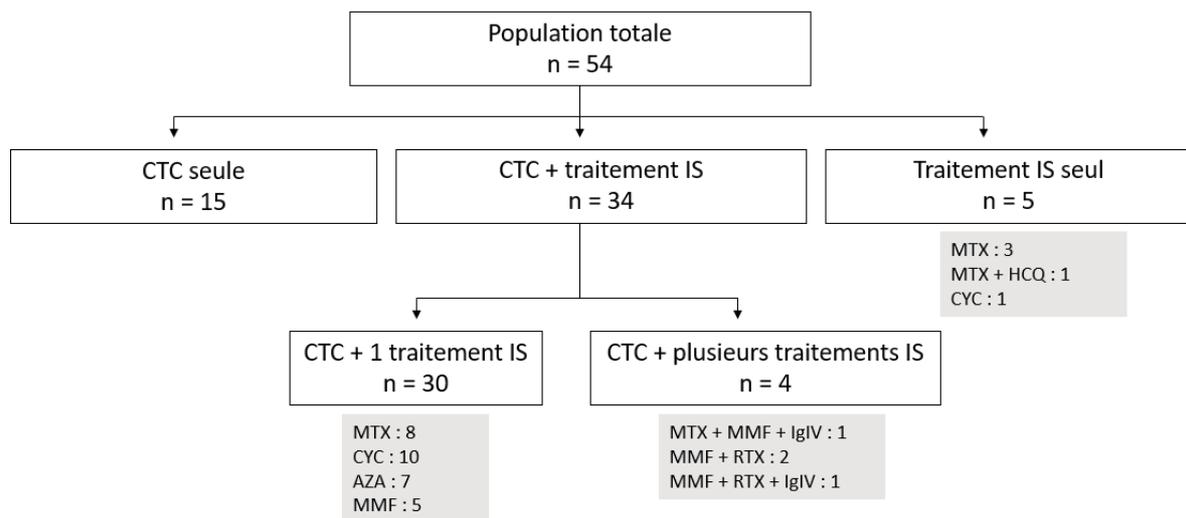


Figure 10 : Traitements reçus en 1^{ère} ligne

CTC : corticothérapie ; IS : immunosuppresseur ; MTX : Méthotrexate ; CYC : cyclophosphamide ; MMF : Mycophénolate mofetil ; AZA : Azathioprine ; RTX : Rituximab ; IgIV : Immunoglobulines intra-veineuses ; HCQ : Hydroxychloroquine

Soixante-trois pourcents des patients avaient reçu, dès le début, l'association d'une corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseur. Les traitements immunosuppresseurs les plus fréquemment associés à la corticothérapie étaient le Cyclophosphamide (33%), le Méthotrexate (27%), l'Azathioprine (23%) ou encore le Mycophenolate mofetil (17%). Pour 4

patients, plusieurs traitements immunosuppresseurs ont été associés à la corticothérapie. Ces 4 patients étaient oxygénorequérants au diagnostic et pour deux d'entre eux, une ventilation mécanique avait été nécessaire.

Sur les 49 patients (90%) ayant été traités par corticothérapie (isolée ou non), plusieurs schémas de posologie ont été retrouvés :

- 1mg/kg pour 23 patients (47%)
- < 1 mg/kg pour 9 patients (18%)
- bolus pendant 3 jours pour 2 patients (4%)
- bolus puis relais par 1mg/kg pour 10 patients (20%)
- posologie non connue pour 4 patients (8%)
- corticoïdes sous forme topique pour 1 patient (2%).

Nous avons distingué la corticothérapie haute dose (définie par l'utilisation de bolus ou une posologie > 1 mg/kg) de la corticothérapie faible dose (< 1 mg/kg ou topique).

2. Réponse clinique, fonctionnelle et scanographique à la 1^{ère} ligne de traitement

Le délai médian entre le diagnostic (B1) et le 1^{er} bilan de réévaluation (B2) était de 6,6 mois (3,2 – 10).

La réponse clinique, fonctionnelle et scanographique à cette 1^{ère} ligne de traitement est rapportée dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Evolution clinique, fonctionnelle et scanographique après la 1ère ligne de traitement

Evolution clinique	
Score de dyspnée (n = 53)	
Amélioration	29 (55)
Stabilité	19 (36)
Aggravation	5 (9)
Toux (n = 42)	
Disparition	18 (43)
Persistance	22 (52)
Apparition	2 (5)
Evolution des EFR	
CVF (% du prédit) au B2* (n = 40)	83,5 (75 – 102)
DLCO (% du prédit) au B2* (n = 35)	62 (45 – 76)
Evolution des EFR entre B1 et B2** (n = 38)	
Amélioration	22 (58)
Stabilité	12 (32)
Aggravation	4 (10)
Evolution scanographique (n = 28)	
Amélioration	18 (64)
Stabilité	7 (25)
Aggravation	3 (11)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

** Selon les critères ATS (fibrose pulmonaire idiopathique) (43)

La médiane de CVF au 1^{er} bilan de réévaluation (B2) augmentait de 14,6% par rapport au bilan initial (B1) ; et celle de la DLCO augmentait de 13% (valeurs en pourcentage du prédit). L'évolution est jugée favorable selon les critères ATS (utilisés habituellement dans la fibrose pulmonaire idiopathique) (43) pour 58% des patients, stable pour 32% et défavorable pour 10% des patients. La figure 11 reprend sous forme de boîtes à moustaches l'évolution des EFR.

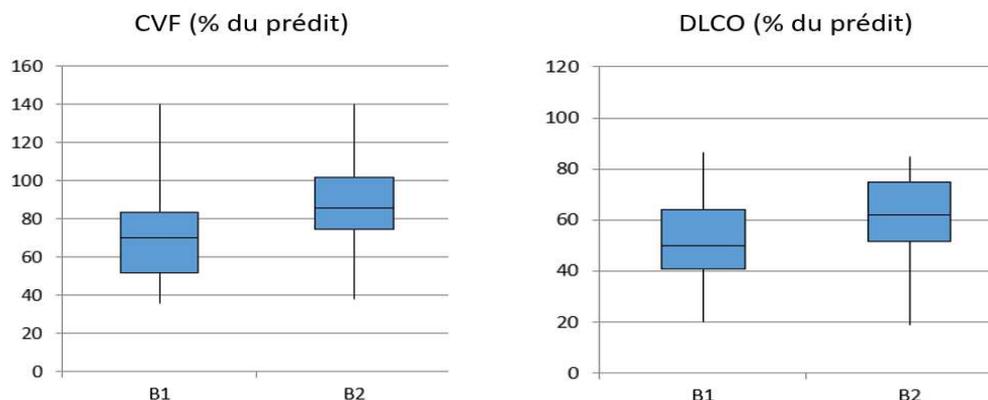


Figure 11 : Evolution fonctionnelle entre le diagnostic (B1) et le 1er bilan de réévaluation après traitement (B2)

Sur le plan thérapeutique, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs significativement associés à une bonne réponse fonctionnelle ; que ce soit la posologie de la corticothérapie utilisée (haute dose ou non) ou l'ajout d'un traitement immunosuppresseur par rapport à l'utilisation en monothérapie d'une corticothérapie ($p = 0,07$).

3. Réponse à la 1^{ère} ligne de traitement selon le type d'anti-synthétases

Le tableau IX rapporte la réponse à la 1^{ère} ligne de traitement selon le type d'anticorps anti-synthétases.

Tableau IX : Evolution clinique, fonctionnelle et scanographique au B2 selon le profil anticorps

	JO-1 n = 30	PL-12 n = 9	PL-7 n = 8	Autres (EJ, OJ et ZO) n = 6
<u>Evolution clinique</u>				
Dyspnée (n = 53)				
Amélioration	18 (60)	3 (33)	4 (50)	4 (67)
Stabilité	10 (33)	3 (33)	4 (50)	2 (33)
Aggravation	2 (7)	3 (33)	-	-
Toux (n = 40)				
Disparition	9 (41)	2 (29)	3 (43)	4 (67)
Persistance	12 (55)	5 (71)	3 (43)	2 (33)
Apparition	1 (4)	-	1 (14)	-
<u>Evolution fonctionnelle</u>				
CVF (% du prédict) au B2* (n = 40)	88 (80 – 102)	72,5 (69 – 88)	100 (76 – 114)	58,4 (46 – 107)
DLCO (% du prédict) au B2* (n = 35)	69,9 (60,9 – 76,5)	46,5 (27 – 54)	50,5 (40 – 67)	62 (36,5 – 88)
Evolution entre B1 et B2 (n = 38)				
Amélioration	14 (67)	3 (50)	2 (33)	3 (60)
Stabilité	5 (24)	2 (33)	3 (50)	2 (40)
Aggravation	2 (9)	1 (17)	1 (17)	-
<u>Evolution scanographique</u> (n = 28)				
Amélioration	12 (60)	1 (60)	2 (60)	3 (60)
Stabilité	2 (33)	1 (33)	2 (33)	2 (33)
Aggravation	-	1 (7)	2 (7)	-

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Sur le plan clinique, que ce soit pour l'évolution de la dyspnée ou de la toux, nous n'avons pas mis en évidence de différence dans la réponse à la 1^{ère} ligne de traitement selon le profil anticorps JO-1 ou non JO-1 (p respectivement à 0,38 et 0,068).

L'évolution fonctionnelle selon les critères ATS (43), ne différait pas non plus selon le profil anticorps JO-1 ou non JO-1 (p = 0,23). Toutefois, sur le plan scanographique, on notait une amélioration plus fréquente pour les JO-1 que les non JO-1 (p = 0,018).

C. Dernier bilan de réévaluation à disposition (B3)

Le délai médian entre le diagnostic (B1) et le dernier bilan de réévaluation à disposition (B3) était de 4,9 années (2,8 - 10).

1. Evolution fonctionnelle

En fin de suivi, on observait une globale stabilité des EFR par rapport au B2. La médiane de CVF au B3 augmentait de 0,5% par rapport au B2, et celle de la DLCO de 2,9% (valeurs en pourcentage du prédit). La figure 12 illustre l'évolution fonctionnelle entre les 3 périodes de l'étude.

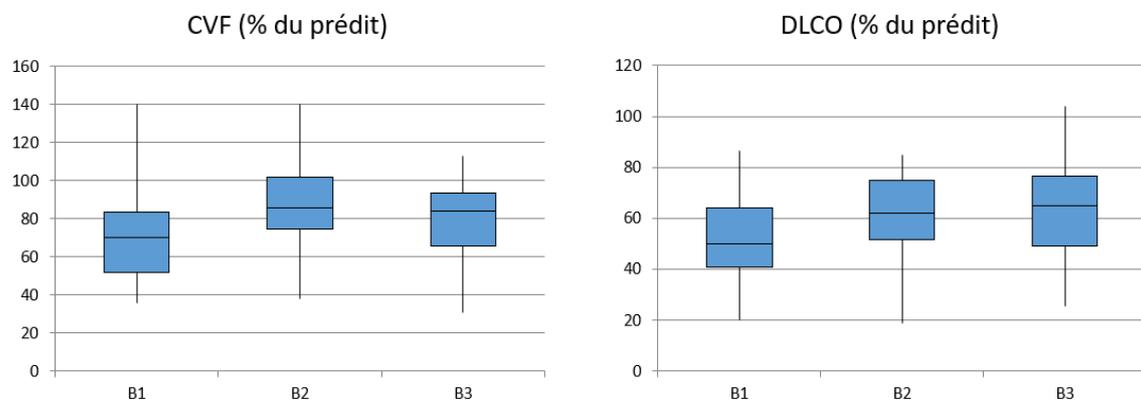


Figure 12 : Evolution fonctionnelle entre le diagnostic (B1), le 1er bilan de réévaluation après traitement (B2) et le dernier bilan à disposition (B3)

2. Evolution scanographique

Afin d'évaluer l'évolution scanographique, nous avons utilisé le 1^{er} scanner thoracique à disposition et l'avons comparé au dernier. En effet, pour 10 patients, le scanner thoracique au diagnostic n'étant pas disponible, nous avons alors utilisé le 1^{er} scanner retrouvé. Le délai médian entre les 2 scanners comparés dans ce tableau était de 4 années.

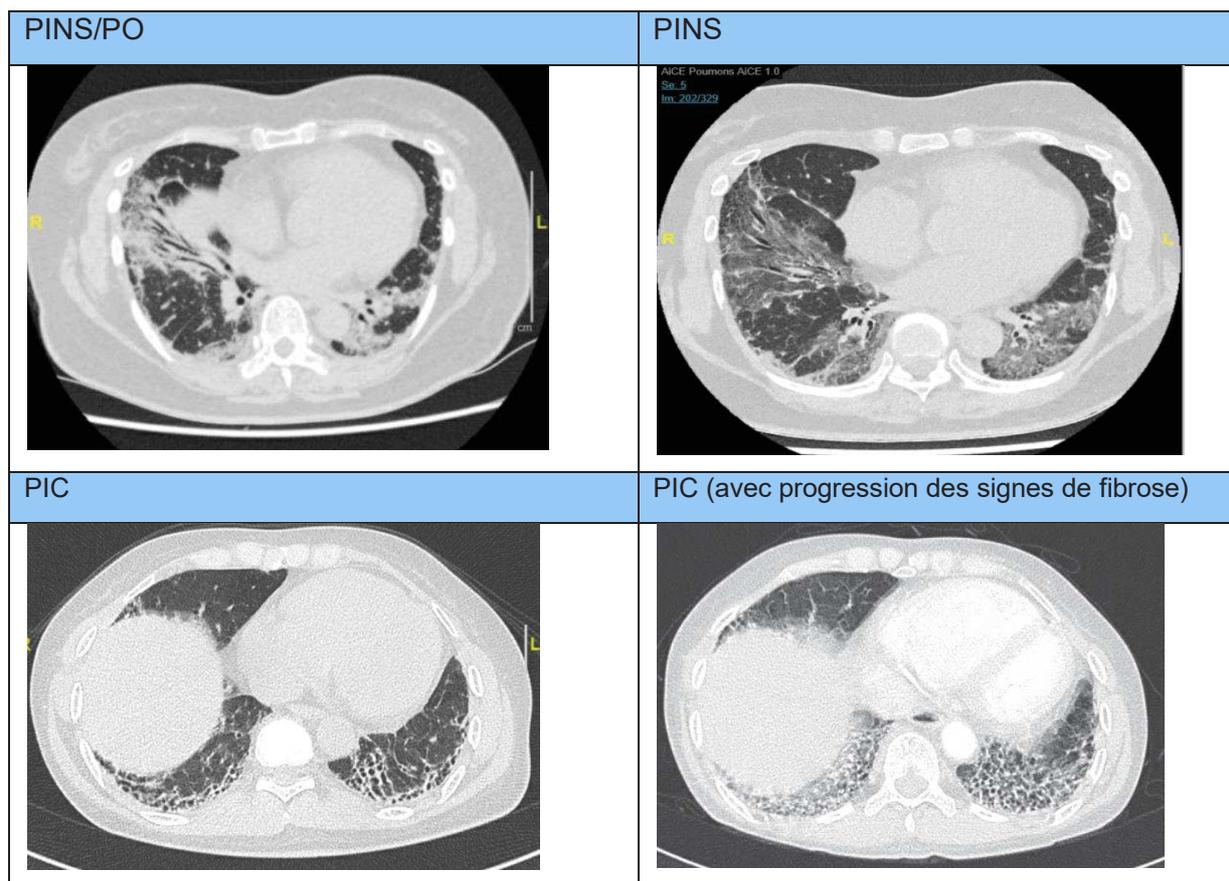
Le tableau X décrit l'évolution du pattern scanographique.

Tableau X : Evolution des patterns scanographiques au cours du temps

			Dernier scanner thoracique à disposition					
1 ^{er} scanner thoracique à disposition	Pattern	n	PO	PINS/PO	PINS	PIC	Indéterminé	Résolution
	PO	2	1		1			
	PINS/PO	14		4	7			3
	PINS	15		2	13			
	PIC	5				5		
	Indéterminé	5			2		3	

Dans notre population, un pattern initial de PIC ne se modifiait pas au cours du temps. Les patterns de PINS/PO évoluaient pour 7 patients (50%) en PINS avec alors une diminution au fil du temps des lésions condensantes. Les patterns de PINS ne se modifiaient pas dans 87% des cas. Trois patients normalisaient (ou lésions jugées minimales) leur scanner. Quels que soit le pattern, entre les 2 scanners, 23 patients (56%) présentaient une aggravation des signes de fibrose.

La figure 13 illustre par quelques exemples l'évolution des patterns.



Source : PACS des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Figure 13 : Quelques exemples d'évolution scanographique

3. Evolution fonctionnelle, scanographique et échocardiographique selon le type d'anticorps anti-synthétases

Le tableau XI décrit l'évolution sur les plans fonctionnel, scanographique et échocardiographique de nos patients au dernier bilan à disposition, selon leur profil anticorps.

Tableau XI : Evolution fonctionnel, scanographique et échocardiographique à B3 selon le profil anticorps

	JO-1 n = 30	PL-12 n = 9	PL-7 n = 8	Autres (EJ, OJ et ZO) n = 6
<u>Evolution fonctionnelle</u>				
CVF (% du prédit) au B3* (n = 45)	85 (73,1 – 96,5)	68,5 (60 – 83)	81 (71 – 100)	88,5 (71,4 – 114,6)
DLCO (% du prédit) au B3* (n = 40)	68 (54 – 76)	48,5 (45 – 56)	75,5 (57,5 – 87,5)	57 (43 – 75)
<u>Evolution entre B2 et B3</u> (n = 23)				
Amélioration	3 (10)	3 (33)	-	1 (17)
Stabilité	4 (13)	1 (11)	1 (13)	2 (33)
Aggravation	6 (20)	-	2 (25)	-
<u>Evolution scanographique</u> (n = 33)				
Amélioration	4 (13)	1 (11)	-	2 (33)
Stabilité	4 (13)	-	2 (25)	1 (17)
Aggravation	11 (37)	3 (33)	3 (38)	3 (50)
<u>Evolution échocardiographique</u> (n = 25)				
PAPs normale au B3	8 (27)	2 (22)	3 (38)	2 (33)
PAPs élevée au B3	6 (20)	1 (11)	1 (13)	1 (17)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Au terme du suivi, l'évolution fonctionnelle, scanographique et échocardiographique ne différaient pas selon le profil d'anticorps anti-synthétase (p respectivement à 0,38, 0,94 et 1)

D. Critères évolutifs globaux

1. Au global

Le tableau XII décrit les principaux marqueurs évolutifs, à savoir le décès, les rechutes, les hospitalisations ou infections sévères, ainsi que les néoplasies.

Tableau XII : Principaux marqueurs évolutifs

Principaux marqueurs évolutifs	
Décès (<i>n</i> = 53)	17 (32)
Rechute (<i>n</i> = 54)	43 (80)
≥ 2 rechutes (<i>n</i> = 51)	19 (37)
rechute avec rechute respiratoire (<i>n</i> = 51)	33 (65)
Hospitalisation (<i>n</i> = 53)	26 (49)
Hospitalisation en réanimation (<i>n</i> = 53)	10 (19)
Infection sévère (<i>n</i> = 53)	13 (25)
Cancer (<i>n</i> = 53)	8 (15)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Dans la population, pour les 17 décès (32%) recensés, l'âge médian au décès était de 72,1 ans (68,7 – 79,5). Parmi les 8 patients (15%) ayant présenté une néoplasie, 2 patients avaient un cancer actif au diagnostic du SAS, 1 patient avait un cancer considéré initialement en rémission avec découverte d'une rechute durant la période de suivi et 5 patients ont développé un cancer au cours du suivi.

2. Selon le profil d'anticorps anti-synthétases

Le tableau XIII rapporte les principaux marqueurs évolutifs selon le type d'anticorps anti-synthétases.

Tableau XIII : Principaux marqueurs évolutifs selon le profil anticorps

	JO-1 <i>n</i> = 30	PL-12 <i>n</i> = 9	PL-7 <i>n</i> = 8	Autres anticorps (EJ, OJ et ZO) <i>n</i> = 6
Décès (<i>n</i> = 52)	9 (30)	3 (38)	3 (38)	1 (17)
Rechute (<i>n</i> = 53)	24 (80)	8 (89)	7 (88)	3 (50)
≥ 2 rechutes (<i>n</i> = 50)	11 (37)	3 (33)	3 (38)	1 (17)
rechute avec rechute respiratoire (<i>n</i> = 52)	19 (63)	7 (78)	6 (75)	2 (33)
Hospitalisation (<i>n</i> = 52)	14 (47)	6 (67)	3 (38)	2 (33)
Hospitalisation en réanimation (<i>n</i> = 52)	7 (23)	1 (12)	1 (13)	-
Infection sévère (<i>n</i> = 52)	7 (23)	3 (33)	2 (25)	-
Cancer (<i>n</i> = 52)	3 (10)	1 (12)	2 (25)	2 (33)

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

* Les données quantitatives sont ici exprimées en médiane avec les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1-Q3)

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative selon le profil anticorps JO-1 ou non-JO-1 concernant les principaux marqueurs évolutifs (pour le décès, la rechute, l'hospitalisation, l'hospitalisation en réanimation, l'infection sévère ou le cancer avec p respectivement à 0,97 ; 0,88 ; 0,93 ; 0,16 ; 0,89 et 0,24). Ces données sont en parties illustrées dans les figures 14 et 15, par des courbes de survie.

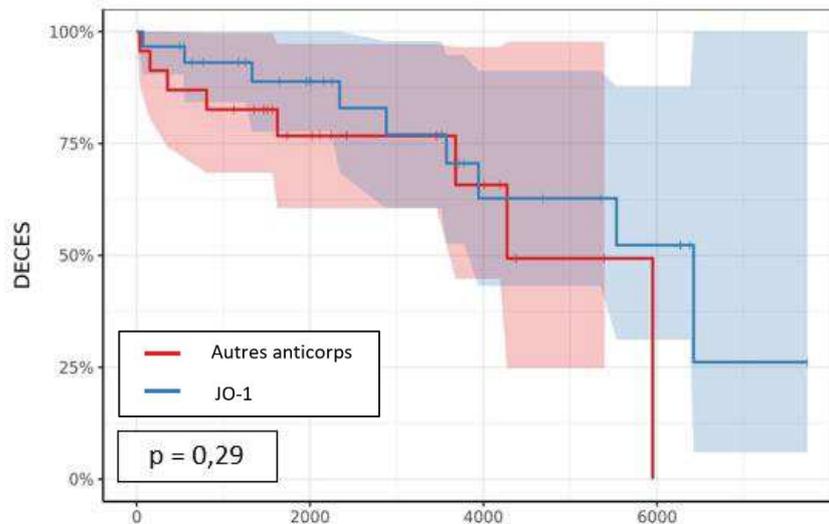


Figure 14 : Survenue du décès selon le profil d'anticorps anti-synthétase (JO-1 ou non) ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).

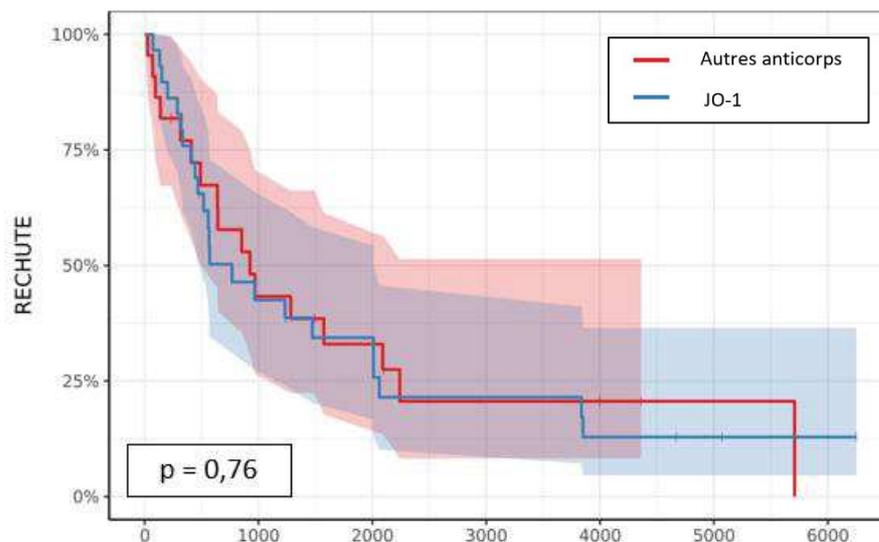


Figure 15 : Date de survenue de la 1ère rechute selon le profil d'anticorps anti-synthétase (JO-1 ou non) ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).

E. Facteurs pronostiques

1. Décès

Dans notre population, un âge au diagnostic égal ou supérieur à 65 ans multipliait le risque de décès par 2,91 (HR : 2,91 ; IC95% [1,10 ; 7,71], $p = 0,031$). La courbe de survie (figure 16) illustre la survenue du décès selon ce critère d'âge. Un quart des patients de 65 ans ou plus décédaient dans l'année suivant le diagnostic. Pour les patients de moins de 65 ans, les 25% de décès étaient atteints après 11 ans de suivi.

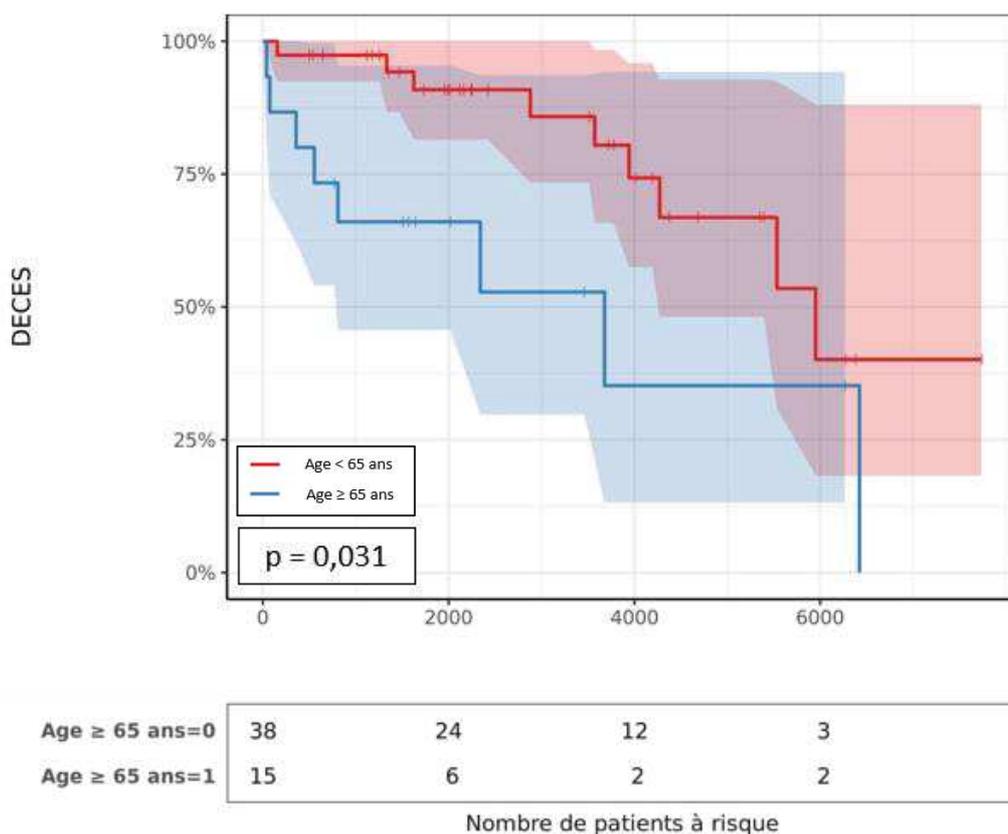


Figure 16 : Survenue du décès selon l'âge au diagnostic ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).

La gravité du tableau respiratoire initial (dyspnée mMRC 4, nécessité d'une oxygénothérapie, nécessité d'une intubation orotrachéale ou encore CPT < 50% de la valeur prédite) était également associée de manière significative au risque de décès avec un HR de 6,39 [2,19 ; 18,6], $p < 0,001$ (figure 17). Un quart des patients présentant un tableau clinique respiratoire grave au diagnostic (selon les critères précédemment mentionnés) décédaient dans l'année suivant le diagnostic de la maladie ; seuil atteint après 14 années pour les autres.

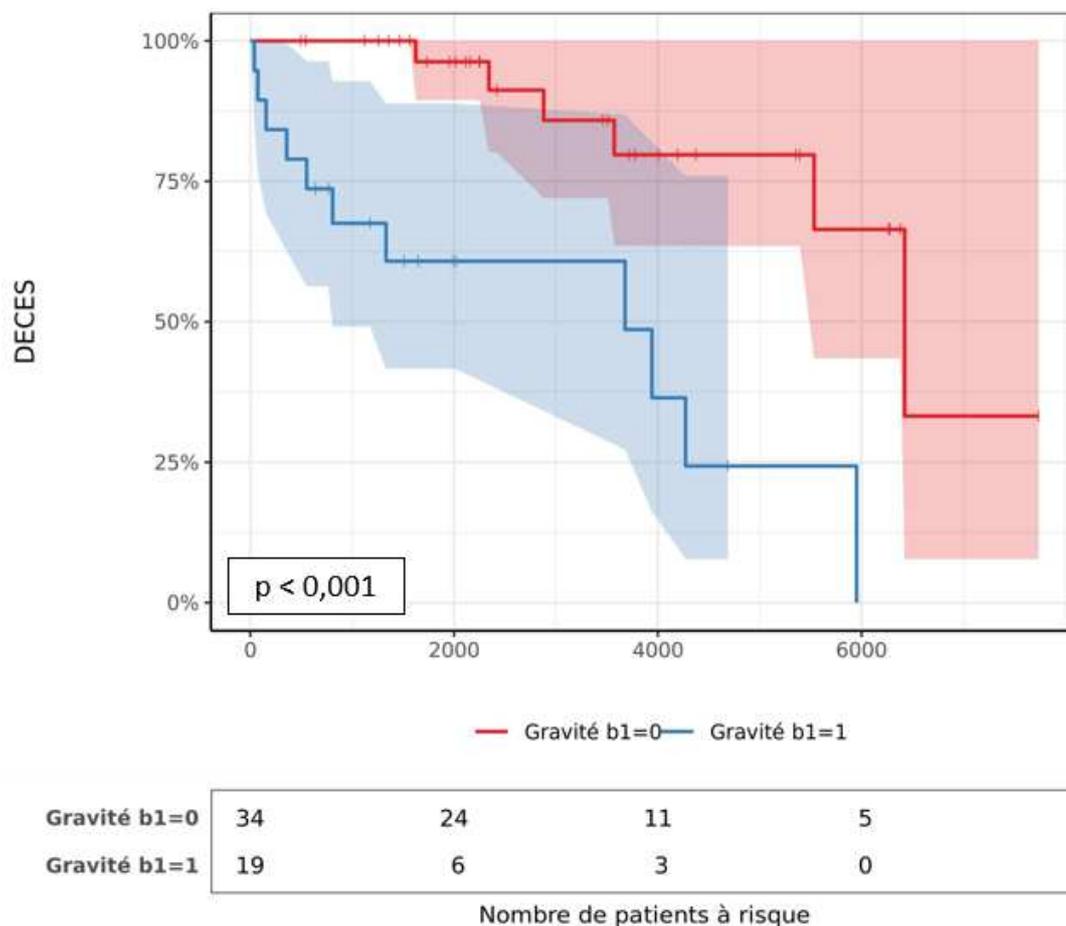


Figure 17 : Survenue du décès selon la gravité de l'atteinte respiratoire au diagnostic ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).

Un pattern scanographique de PIC, que ce soit au bilan initial ou au dernier bilan à disposition, était associé de manière significative au décès ($p < 0,01$).

Par ailleurs, le genre, le délai entre les 1ers symptômes et le diagnostic, le tabagisme, le surpoids ou l'obésité, le type d'anticorps anti-synthétase, la présence associée d'un anticorps anti-SSA, l'utilisation d'une pression thérapeutique forte et le nombre de rechute n'étaient pas associés à une augmentation du risque de décès dans notre population (tableau XIV et figure 18).

Tableau XIV : Facteurs de risque de décès

Facteurs de risque de décès	p
Sexe masculin	0,93
Age au diagnostic (médiane) ≥ 65 ans	0,053
Délai médian entre les 1ers signes et le diagnostic de la maladie ≥ 12 mois	0,73
Tabagisme actif ou sévère	0,51
Surpoids selon l'OMS (IMC ≥ 25 kg/m ²)	0,45
Obésité selon l'OMS (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,70
Anticorps anti-synthétase de type JO-1	0,71
Présence associée d'un anti-SSA	0,41
Gravité du tableau initial	< 0,01
Scanner au B1 : Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes Pattern de PIC	1 < 0,01
Scanner au B3 : Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes Pattern de PIC	0,15 < 0,01
Dysphagie	1
Néoplasie	0,23
Pression thérapeutique forte	0,68
Nombre de rechute ≥ 2	0,41

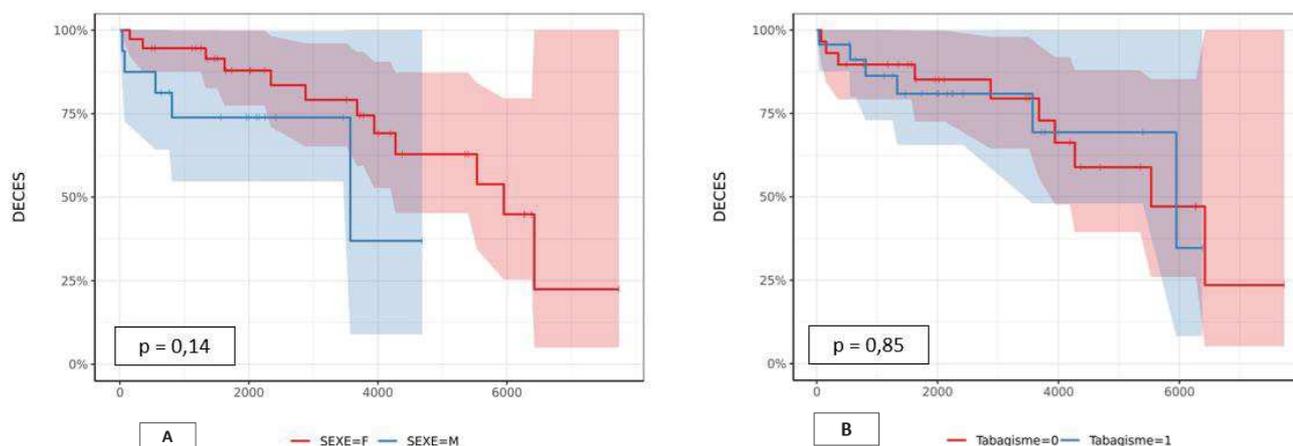


Figure 18 : autres analyses de survie :
A : Survenue du décès selon le genre ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).
B : Survenue du décès selon le statut tabagique ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés par les halos colorés).

2. Rechute

Le délai médian entre le diagnostic et la 1^{ère} rechute était de 1,6 ans. Pour la 1^{ère} rechute avec composante respiratoire, ce délai était de 1,9 ans. Dans notre population, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associés au risque de rechute, ou de rechute respiratoire (tableau XV).

Tableau XV : Facteurs de risque de rechute

	Rechute (p)	Rechute respiratoire (p)
Sexe masculin	0,71	0,78
Age au diagnostic (médiane) ≥ 65 ans	0,71	0,36
Délai médian entre les 1ers signes et le diagnostic de la maladie ≥ 12 mois	1	0,76
Tabagisme actif ou sévère	0,74	0,72
Surpoids selon l'OMS (IMC ≥ 25 kg/m ²)	0,31	0,70
Obésité selon l'OMS (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,42	0,73
Anticorps anti-synthétase de type JO-1	1	0,63
Présence associée d'un anti-SSA	0,18	0,4
Gravité du tableau initial	1	0,78
Scanner au B1 :		
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	0,67	0,28
Pattern de PIC	1	1
Scanner au B3 :		
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	0,43	0,27
Pattern de PIC	0,57	0,16

Sur le plan thérapeutique, l'utilisation d'une corticothérapie en monothérapie pour le traitement d'induction n'était pas non plus associée au risque de rechute, en comparaison avec l'association corticothérapie et traitement immunosuppresseur ($p = 0,71$ et $p = 0,48$).

F. Pression thérapeutique

Le tableau XVI recense les différents traitements immunosuppresseurs reçus par les patients de l'étude, durant l'ensemble du suivi.

Tableau XVI : Descriptif du total des traitements reçus

Total des traitements reçus	n = 54
Corticothérapie	52 (96)
Méthotrexate	21 (39)
Azathioprine	20 (37)
Mycophénolate mofétil	28 (52)
Cyclophosphamide	22 (41)
Rituximab	16 (30)
Tacrolimus	4 (7)
Ciclosporine	-
Hydroxychloroquine	2 (4)
Immunoglobulines intra-veineuses	10 (19)
Echanges plasmatiques	-
Traitement anti-fibrosant	-

Les données sont exprimées en nombres et pourcentages.

Pour 29 patients (54%), une pression thérapeutique jugée forte (Cyclophosphamide, Rituximab, Tacrolimus ou Ciclosporine) avait été mise en place. Le genre, l'âge au diagnostic, le délai médian entre le diagnostic et les 1^{ers} symptômes, le tabagisme, le surpoids ou l'obésité, le profil d'anticorps anti-synthétases, la présence associée d'un anticorps anti-SSA ou encore le pattern scanographique de PIC n'étaient pas associés de manière significative à la mise en place d'une pression thérapeutique forte (tableau XVII). La présence d'au moins une rechute au cours du suivi étaient associée à la mise en place de ces traitements ($p = 0,049$), toutefois sans que le nombre de rechutes (≥ 2) ne soit lui aussi associé.

Tableau XVII : Facteurs associés à la nécessité d'une pression thérapeutique élevée

Nécessité d'une pression thérapeutique élevée	p
Sexe masculin	0,15
Age au diagnostic (médiane) ≥ 65 ans	0,72
Délai médian entre les 1ers signes et le diagnostic de la maladie ≥ 12 mois	0,53
Tabagisme actif ou sévère	0,93
Surpoids selon l'OMS (IMC ≥ 25 kg/m ²)	0,37
Obésité selon l'OMS (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,47
Anticorps anti-synthétase de type JO-1	0,3
Présence associée d'un anti-SSA	0,71
Rechute	0,049
Rechute ≥ 2	0,13
Scanner au B1 :	
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	1
Pattern de PIC	1
Scanner au B3 :	
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	1
Pattern de PIC	0,38

G. Hypertension pulmonaire

Dans la population, 6 patients (11%) n'avaient jamais eu d'échographie transthoracique (ETT) au cours de leur suivi. Lorsqu'une ETT était réalisée, 14 patients (29%) avaient une PAPs augmentée. Pour 8 patients, un cathétérisme cardiaque droit avait été réalisé :

- 1 cathétérisme éliminant le diagnostic d'hypertension pulmonaire
- 1 cathétérisme retrouvant une hypertension pulmonaire pré-capillaire minime ; sans mise en place d'un traitement spécifique
- 6 cathétérismes confirmant l'hypertension pulmonaire pré-capillaire avec mise en place d'un traitement spécifique : 3 patients avaient reçu une monothérapie anti-hypertensive ; 2 une bithérapie et 1 patiente une trithérapie.

Sur ces 14 patients avec une PAPs augmentée ; 9 étaient décédés au terme de notre suivi. La présence d'une suspicion échocardiographique d'hypertension pulmonaire était associée de manière significative au décès ($p < 0,01$). Cette association significative n'était pas retrouvée lors de l'analyse de survie (figure 19) avec $p = 0,19$.

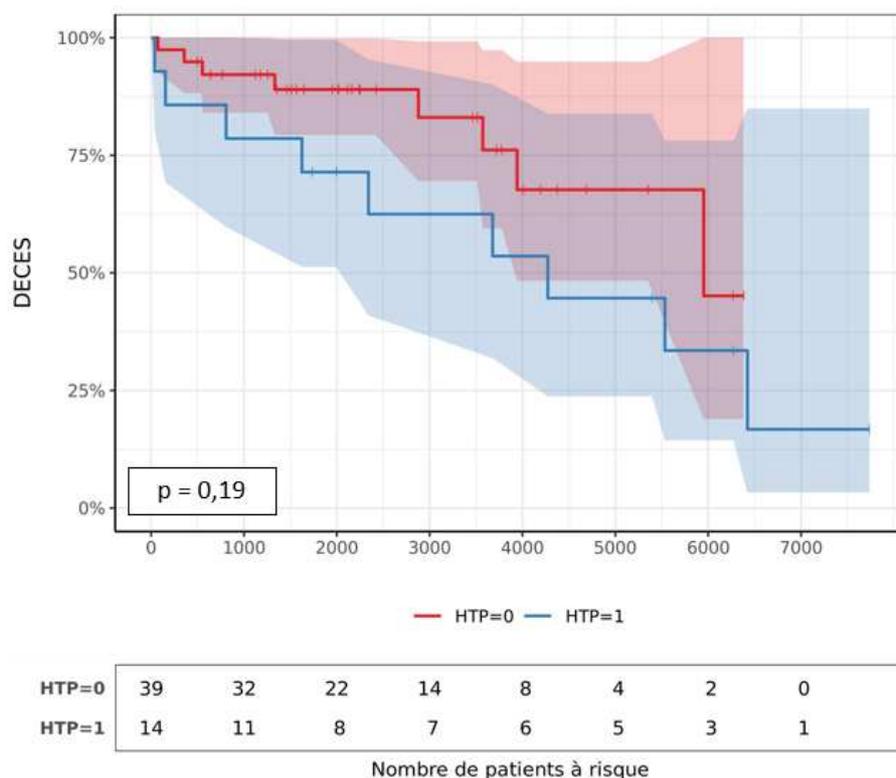


Figure 19 : Survenue du décès selon la présence de signes échographiques d'hypertension pulmonaire (HTP) ; analyse de survie (avec les intervalles de confiance à 95% représentés pas les halos colorés).

Hormis une obésité selon les critères OMS (IMC ≥ 30 kg/m²), nous n'avons pas mis en évidence d'autres facteurs associés au développement d'une hypertension pulmonaire (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Facteurs associés au développement d'une HTP

Facteurs de risque de développement d'une HTP	p
Sexe masculin	0,52
Age au diagnostic (médiane) ≥ 65 ans	0,73
Délai médian entre les 1ers signes et le diagnostic de la maladie ≥ 12 mois	1
Tabagisme actif ou sévère	0,68
Surpoids selon l'OMS (IMC ≥ 25 kg/m ²)	0,52
Obésité selon l'OMS (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,048
Anticorps anti-synthétase de type JO-1	0,27
Présence associée d'un anti-SSA	0,66
Gravité du tableau initial	0,53
Scanner au B1 :	
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	0,37
Pattern de PIC	0,4
Scanner au B3 :	
Pattern PINS ou PIC, soit avec peu/pas de lésions condensantes	0,64
Pattern de PIC	0,17
Nombre de rechute ≥ 2	0,1

IV. Discussion

Nous avons pu analyser dans ce travail 54 cas de SAS dans le cadre d'une étude rétrospective sur une cohorte régionale impliquant un centre expert universitaire et un centre hospitalier général de grande taille. Dans notre cohorte, le profil anticorps anti-synthétases prédominant était l'anti-JO-1 (56%). Au diagnostic, l'atteinte respiratoire était cliniquement sévère pour un tiers des patients. L'évaluation fonctionnelle initiale était concordante avec la sévérité clinique : 23% des patients avaient une CPT < 60% et 71% une DLCO < 60%. Le pattern scanographique initial prédominant était l'association PINS/PO. En présence d'un anticorps anti-JO-1, les atteintes musculaire et articulaire étaient plus fréquentes, de même qu'un nombre d'organes atteints plus élevé. La réponse à la 1^{ère} ligne de traitement était le plus souvent favorable quels que soient les critères de jugement (clinique, fonctionnel ou scanographique) ; l'évolution scanographique était plus fréquemment favorable en cas d'anti-JO-1. Toutefois, sur le plus long terme, malgré une globale stabilité fonctionnelle, les images scanographiques s'altéraient avec une aggravation des signes de fibrose pour plus de la moitié des patients. La rechute était particulièrement fréquente (80%), la mortalité était également importante (32%), sur un suivi médian de 4,9 années. Sur le plan pronostic, un âge ≥ 65 ans au diagnostic, un tableau respiratoire initial sévère, le développement d'une hypertension pulmonaire ou encore la présence d'un pattern scanographique de PIC ont été retrouvés comme facteurs associés au décès. Le profil d'anticorps anti-synthétases n'influçait pas ces différents marqueurs évolutifs.

A. Description de l'atteinte respiratoire au diagnostic et profils évolutifs

La gravité du tableau respiratoire au moment du diagnostic est également retrouvée dans la littérature. Dans l'étude de Hervier B et al (10), 41,4% des patients présentaient une dyspnée cotée NYHA III ou IV et les valeurs fonctionnelles moyennes au diagnostic étaient similaires à

celles que nous avons retrouvés (valeurs moyennes de CVF et de DLCO évaluées respectivement à 70,5% et 50,8% de la valeur prédite). Le tableau XIX reprend les principaux éléments de comparaison entre notre étude et les données de la littérature.

Sur le plan scanographique, nos résultats sont également concordants avec la littérature. En effet, nombreuses sont les études retrouvant comme patterns scanographiques prédominants ceux de PINS, PO ou l'association des deux. (10,22,44,45). En 2015, Debray M-P et al (22) ont analysé les scanners de 33 patients atteints du SAS. Au diagnostic, ils retrouvaient comme principales lésions élémentaires une image en verre dépoli (100%), des réticulations (87%) et des bronchectasies par traction (76%). Des lésions condensantes étaient également fréquentes (retrouvées dans 45% des cas). Dans ce cadre, les patterns prédominants au diagnostic étaient : PINS (45%), PINS/PO (24%) et PO (21%). Un pattern de PIC était mis en évidence dans moins de 5% des cas. Au cours du suivi, les condensations diminuaient ou disparaissaient pour la majorité des patients, et ce dans les 6 mois suivant la mise en place du traitement. Toutefois, en fin de suivi, 38% présentaient des lésions de rayon de miel avec pour certains le développement d'un pattern de PIC et 35% présentaient une extension des signes de fibrose. Notre étude retrouve une extension des signes de fibrose pour plus de la moitié des patients, mais le pattern scanographique de PIC reste rare (9%), y compris au dernier bilan de suivi (tableau XIX).

Zhan X et al (45) ont également évalué la réponse fonctionnelle à la première ligne de traitement (après 6 mois de traitement) et retrouvaient une évolution jugée favorable à 6 mois pour 96% des patients. Ce taux, nettement supérieur au nôtre (estimé pour rappel à 58%), peut être expliqué par un critère plus accessible d'évolution favorable car un gain de CVF > 5% était suffisant dans cette étude. L'étude japonaise de R. Takei et al (41) retrouvait également une excellente réponse au traitement d'induction avec une évolution fonctionnelle jugée favorable pour 95% des patients de l'étude (avec les mêmes critères ATS que ceux

utilisés dans notre étude (43)). Dans leur population, tous les patients ont reçu comme 1^{ère} ligne de traitement du Tacrolimus ou de la Ciclosporine, associée à une corticothérapie. Nous expliquons ici les différences de résultats avec notre population par des différences de traitement d'induction. En effet, dans notre population, 63% des patients avaient reçus des traitements d'induction d'intensité moins forte (corticothérapie seule, corticothérapie associée à du Méthotrexate ou à de l'Azathioprine ou encore Méthotrexate seul). Ces 2 études n'ont pas évalué les profils évolutifs sur le plus long terme. La place des traitements de première ligne reste à préciser par de futures études.

Cette même étude japonaise (41) s'est également intéressée aux rechutes avec 56% de rechutes objectivées (définition de la rechute similaire à celle de notre étude) et un délai médian de 27 mois entre l'instauration du traitement et la date de la 1^{ère} rechute. Ainsi malgré une pression thérapeutique plus forte que dans notre étude, les collègues objectivaient un taux non négligeable de rechutes. Marie I et al (46) avaient un taux de rechute à 86%, soit tout à fait similaire au notre, quantifié à 80%.

La survie globale en cas de SAS est variable selon les études. Dans une des plus grandes cohortes (40), regroupant 679 patients atteints de myosite, 165 patients présentaient un syndrome des anti-synthétases avec une mortalité estimée à 15% au terme d'un suivi de 21 mois en médiane. Dans l'étude de Hervier B et al (10), la mortalité était estimée à 9% en fin de suivi avec une médiane de suivi à 6 ans. De plus, dans l'étude de Shi J et al (19), la survie des patients présentant un SAS à anticorps anti-JO-1 était estimée à 1 an, 5 ans puis 10 ans, avec des valeurs respectivement de 96,5%, 86% puis 64,5%. Dans ces différentes études, des patients SAS sans atteinte pulmonaire étaient également inclus. Or, l'atteinte pulmonaire est un facteur de mauvais pronostic important (40,46) et ce biais de sélection possible peut expliquer cet écart avec notre étude. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude pronostique

sur le long terme, ayant inclus uniquement les patients SAS avec atteinte pulmonaire. En effet, les deux seules études ciblant les atteintes pulmonaires du SAS avaient un suivi < 3 ans. (16,41)

B. Détermination de facteurs pronostiques

Plusieurs études retrouvent des facteurs pronostiques similaires aux nôtres (tableau XIX).

En 2013, Marie I et al (46) ont analysé les profils évolutifs de 86 patients présentant un syndrome des anti-synthétases à anticorps anti-JO-1. Dans cette étude, les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient les suivants : l'âge du patient, le caractère symptomatique de la PID, un pattern scanographique de PIC, la présence de troubles de la déglutition et la présence associée d'un cancer. Pour ces deux derniers, notre étude n'a pas retrouvé d'association significative avec le décès ; probablement en lien avec la faiblesse des effectifs. En effet, seuls 5 patients présentaient une atteinte digestive (dont la principale expression était la dysphagie) et seuls 8 patients une néoplasie active.

Hervier B et al (10) retrouvaient également comme facteurs pronostiques l'âge (> 50 ans) avec un HR à 4,11 (1,45 – 11,8) et également la gravité du tableau respiratoire initial (mesuré par les scores de dyspnée NYHA III et IV) avec un HR à 6 (2,09 – 17,26).

Contrairement à nos résultats, Ahn S.S. et al (47) retrouvaient une association entre le genre masculin et le décès avec un HR à 5,53 (1,65 – 18,49). Aucune autre étude ne retrouve de résultats similaires à notre connaissance.

C. Variabilité phénotypique selon le profil d'anticorps anti-synthétases

Plusieurs études s'accordent sur un phénotype clinique différent selon le profil d'anticorps anti-synthétases : profil JO-1 associé à une atteinte articulaire et musculaire plus fréquente ; profil PL-7 et PL-12 associés à une PID plus fréquente mais moins d'atteintes extra-thoraciques.

(15,48) Dans notre cohorte, l'ensemble des patients présentait une atteinte pulmonaire (critère d'inclusion de l'étude) et nous avons retrouvé la même prédominance d'atteinte musculaire et articulaire pour les anticorps anti-JO-1 par rapport aux autres profils anticorps.

Notre délai moyen entre les 1ers symptômes (quel que soit l'organe atteint) et le diagnostic était de 6 mois ; cette donnée est concordante avec l'étude de Marie I et al. (49) Cependant, dans l'étude de Cavagna L et al (48), le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic était plus court en cas d'anticorps anti-JO-1 qu'en présence d'anti-PL7 et PL12. Cette particularité n'a pas été retrouvée dans notre étude.

Concernant l'atteinte respiratoire, dans notre étude, le type d'anticorps anti-synthétase n'était pas associé à une différence significative, que ce soit dans les caractéristiques de l'atteinte respiratoire au diagnostic ou dans les principaux marqueurs évolutifs. La seule différence objectivée était une évolution scanographique plus souvent favorable après le traitement d'induction pour les profils d'anticorps JO-1 ; sans différence significative objectivée sur le plus long terme. La comparaison des profils évolutifs selon le type d'anti-synthétase reste un sujet débattu. Dans l'étude de Hervier B et al (15), en fin de suivi, une aggravation respiratoire était objectivée dans 20% des cas (définie par les auteurs comme une augmentation de dyspnée selon les paliers de la classification NYHA, une aggravation fonctionnelle selon les mêmes critères ATS que notre étude et une aggravation scanographique) ; toutefois sans différence significative selon le type d'anti-synthétase. Malgré tout, ces auteurs objectivaient une différence nette de survie entre les profils JO-1 et PL-12/PL-7.

Notre étude n'ayant inclus que des patients avec atteinte pulmonaire (connue pour impacter le pronostic de la maladie (40,46)), cette particularité de recrutement pourrait expliquer cette discordance avec l'étude d'Hervier B et al. (15)

Toutefois, l'étude Cavagna L et al (48), ne retrouvait pas de différence significative de survie selon le type d'anticorps anti-synthétases. Or, il s'agit ici de la plus grande cohorte de SAS

publiée. Nous n'expliquons pas l'importante discordance entre ces deux études, ayant pourtant des critères d'inclusions similaires.

D. Hypertension pulmonaire et SAS

Dans notre population, la prévalence de l'hypertension pulmonaire était de 13%. Cette valeur repose sur un diagnostic formel d'hypertension pulmonaire par cathétérisme droit, réalisé uniquement pour 15% des patients. Ces données sont globalement similaires avec l'étude de Hervier B et al (28) qui estimait la prévalence à 7,9% dans leur étude de 203 patients présentant un SAS. Ces patients avaient tous une atteinte pulmonaire interstitielle, faisant alors attribuer cette hypertension pulmonaire à un groupe 3. (50) Toutefois, l'hypertension pulmonaire étant souvent sévère (PAPm moyenne de l'étude à 46mmHg), elle semblait alors souvent disproportionnée par rapport à l'atteinte respiratoire, faisant alors évoquer une éventuelle atteinte vasculaire propre (groupe 1). (50)

Dans cette étude, le diagnostic de l'hypertension pulmonaire était souvent tardif (7 ans en moyenne), expliqué par les auteurs soit par un retard diagnostic, soit par l'apparition tardive de cette complication. Dans notre étude, seuls 2 patients sur les 35 (7%) ayant eu une échocardiographie au diagnostic avaient une PAPs élevée contre près de 30% au dernier bilan, en médiane 4,9 années après. Ceci plaide en faveur d'une apparition tardive de cette complication au cours du SAS.

Toujours dans cette étude de Hervier B et al (28), la présence d'une hypertension pulmonaire avait un impact sur le pronostic avec une survie estimée à 58% à 3 ans. Nos données vont dans le même sens avec une association entre HTP et décès ($p < 0,01$), même si la survie à 3 ans était estimée à 75%. Cependant, dans notre étude, pour cette analyse de survie, le diagnostic s'appuyait sur des critères échocardiographiques en l'absence de la réalisation systématique d'un cathétérisme cardiaque droit.

Nous mettons en évidence dans notre étude une association entre obésité (IMC \geq 30 kg/m²) et développement d'une hypertension pulmonaire. Cette donnée est connue dans la littérature et expliquée par plusieurs mécanismes (association entre obésité et syndrome d'apnées obstructives du sommeil, syndrome d'obésité-hypoventilation, maladies cardio-vasculaires, maladies thrombo-emboliques et risque de prise de médicaments anorexigènes). Le risque d'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1) serait également augmenté. (51)

E. Présence associée d'un anticorps anti-SSA

Dans la littérature, un anticorps anti-SSA (Ro52) est associé dans près de la moitié des cas au syndrome des anti-synthétases, principalement à anticorps anti-JO1. (10,16,22,48,52) Il serait aussi associé à une forme respiratoire plus sévère d'après Marie I et al et La Corte R et al. (16,53) Si dans notre cohorte, 15% des patients présentaient également ce profil anticorps, nous n'avons pas retrouvé ces associations. Il est possible que dans notre cohorte, les anticorps anti-SSA n'aient pas été systématiquement recherchés induisant potentiellement un biais dans l'évaluation de ce facteur.

F. Néoplasie et SAS

Certaines myosites sont associées à un surrisque de néoplasie, principalement les dermatomyosites à anticorps anti-TIF1- γ ou NXP-2 et les myosites nécrosantes auto-immunes. (3) Dans la littérature, peu de publications s'intéressent au risque de néoplasie chez les patients atteints de SAS. Dans l'étude d'Hervier B et al (15), l'occurrence des cancers était estimée à 6%, alors considérée comme similaire à celle de la population générale. En 2021, Oldroyd A et al (54) ont réalisé une méta-analyse évaluant la fréquence des néoplasies dans les myosites. Dans cette méta-analyse, la présence d'un anticorps anti-JO-1 ou anti-EJ était associée à une diminution du risque de néoplasie et les données ne seraient pas significatives pour les profils anticorps PL-7, PL-12, OJ et KS. Dans notre population, nous avons observé

5 nouveaux cas de cancers, soit une incidence sur 4,9 ans dans notre population de 9%, ce qui se rapproche de l'incidence des cancers dans le Grand Est. (54)

Tableau XIX : Comparatifs avec notre étude des données de la littérature sur l'atteinte interstitielle pulmonaire au cours du SAS

Etude	Pays	Nombre de patients	PID (%)	JO-1 (%)	SSA (%)	Au diagnostic			Evolution					Variabilité selon le type d'anticorps anti-synthétase
						Dyspnée	EFR	Scanner	Rechute	HTP	Cancer	Mortalité	Facteurs pronostiques	
Hervier B et al (10)	France (8 centres français)	233	77	69	55	NYHA III - IV : 41,4%	CVF 70,5% DLCO 50,8%	PINS 77% PO 10% PIC 9,5%	/	16%	6%	9%	- Age ≥ 50 ans - Gravité clinique initiale	AC PL7/PL12 associés au risque de décès
Debray M.P et al (22)	France (4 centres français)	33	100	52	36	/	/	PINS 45% PINS/PO 24% PO 21% PIC < 5%	/	/	/	/	/	/
Takei R et al (41)	Japon (monocentrique)	57	100	/	/	/	CVF : 71,4% DLCO 57,9%	PINS/PO 65% PINS 21% PO 2% PIC 2%	56%	/	/	9%	/	/
Li S et al (40)	Chine (monocentrique)	MII : 679 SAS : 165	90	61	/	/	/	/	/	9,7%	4%	15%	PID	Pas de différence de survie
Marie I et al (16)	France (4 centres français)	MII : 107 SAS : 63	100	56	27	/	CVF 73% DLCO 57%	PINS 64% PO 19% PIC 17%	/	/	/	8%	/	/
Marie I et al (46)	France (4 centres français)	86	64	100	/	/	CVF 74% DLCO 61%	PINS 64% PO 13% PIC 24%	86%	/	14%	12%	- Age - symptômes respiratoires - PIC - Dysphagie - Cancer	/
Aggarwal R et al (5)	USA (monocentrique)	202	76	60	/	/	CVF 59,4%	/	/	15%	/	33%	/	AC non-JO-1 associés au risque de décès
Cavagna L et al (48)	USA + Europe (10 pays - 63 centres)	828	54	72	50	/	/	/	/	/	/	/	/	Pas de différence de survie
Notre étude	France (HUS – GHRMSA)	54	100	56	15	mMRC III ou IV : 36%	CVF 68,9% DLCO 49%	PINS/PO 44% PINS 26% PO 5% PIC 8%	80%	13%	9%	32%	- Age ≥ 65 ans - Gravité clinique initiale - PIC - HTP	Pas de différence de survie

G. Place des traitements anti-fibrosants dans le SAS

Aucun des patients de notre cohorte n'avait reçu de traitement anti-fibrosant. Toutefois, nous avons retrouvé une extension des signes scanographiques de fibrose pour plus de la moitié des patients au terme du suivi, et ce, sous une pression thérapeutique souvent élevée. Notre cohorte débutant en 1999 et les recommandations ayant récemment changé, ce type de traitement pourrait être discuté aujourd'hui. En effet, suite aux résultats de l'étude INBUILD de Flaherty KR et al en 2019 (56), la HAS a émis un avis favorable pour le remboursement du Nintedanib (OFEV®) dans le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec phénotype progressif. (57) Il existe cependant très peu de données quant à l'utilisation de ce type de traitement dans les myosites et encore moins dans le syndrome des anti-synthétases. Dans l'étude de Flaherty KR et al (56), seuls 3 patients présentaient une atteinte interstitielle pulmonaire secondaire à une myosite. En juin 2022, Layoun H et al (58) ont publié des résultats prometteurs de diminution de l'inflammation et de la fibrose pulmonaire lors de l'utilisation de Pirfenidone (ESBRIET®) dans un modèle de souris chez lesquels un syndrome des anti-synthétases était reproduit.

H. Limites de notre étude

Pour l'analyse de cette cohorte de patients atteints d'une maladie rare, notre étude était rétrospective. Elle s'est appuyée sur les données des dossiers informatisés des 2 plus grands établissements de santé publics d'Alsace. Le nombre total de patients inclus a pu limiter la puissance statistique des comparaisons. Cependant cette cohorte de 54 patients, reste importante au vu des données épidémiologiques et des autres séries.

Notre étude a recruté des patients depuis 1999 pour une maladie décrite quelques années auparavant. Les données disponibles pour les patients inclus au début de la période d'éligibilité étaient souvent incomplètes. Le caractère rétrospectif de l'inclusion et l'absence

d'une standardisation des bilans diagnostiques et de suivi des SAS expliquent également le nombre de données manquantes.

Entre les patients inclus au début de la période d'étude et ceux inclus plus récemment, les approches thérapeutiques ont pu évoluer rendant les analyses pronostiques fragiles. Seule une analyse multivariée aurait pu permettre de contrôler ce biais de confusion, mais la taille de la population étudiée ne le permettait pas.

I. Perspectives

Notre cohorte éclaire sur l'évolution du SAS en prenant en compte les éléments cliniques, fonctionnels, scanographiques et échocardiographiques. Cette approche globale est rarement retrouvée dans la littérature.

Cela permet d'une part de discuter une standardisation des examens complémentaires (par exemple la recherche systématique d'une hypertension pulmonaire au vu de son impact pronostique). D'autre part, elle permet de poser des hypothèses d'adaptation ou d'intensification thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques identifiés. La place des nouvelles thérapeutiques anti-fibrosantes ou immunomodulatrices reste à préciser.

Le choix d'une stratégie thérapeutique devra être validé par des essais *ad legartis*. D'ailleurs, le premier essai thérapeutique randomisé contrôlé dans le SAS est en cours de réalisation au sein de l'AP-HP (Assistance Publique - Hôpitaux de Paris). Cet essai, appelé CATR-PAT, compare l'utilisation du Cyclophosphamide suivi par de l'Azathioprine (« stratégie européenne » selon la présentation de cet essai dans Clinicaltrials (59)) au Tacrolimus (« stratégie Nord-Américaine ») dans les atteintes pulmonaires modérées à sévère de SAS (définies par une CVF < 80% et/ou une DLCO < 70%). Les résultats de cette étude sont attendus pour janvier 2024.

Enfin, comme beaucoup de maladies rares, le SAS est parfaitement éligible à une surveillance dans le cadre d'un registre d'incidence. C'est le cas aujourd'hui avec le registre *MyositEst*, développé pour le Grand Est. Cette approche doit permettre d'analyser plus finement les facteurs pronostiques et de guider des études prospectives. Cette approche est de nature à garantir le contrôle des biais des études rétrospectives.

V. CONCLUSION

Le syndrome des anti-synthétases est une maladie rare, de découverte relativement récente et dont les critères diagnostiques font encore débats. L'atteinte respiratoire, son évolution sous traitement et ses facteurs pronostiques, restent aujourd'hui encore insuffisamment connus. L'objectif de notre étude était de mieux les caractériser. Nous avons recueilli, sur une population de 54 patients présentant un SAS avec atteinte interstitielle pulmonaire, les données au diagnostic, après la 1^{ère} ligne de traitement et au dernier bilan à disposition (médiane de suivi à 4,9 ans).

Au diagnostic, l'atteinte respiratoire était sévère avec 32% des patients oxygénorequérants, 36% présentant une dyspnée cotée mMRC III ou IV et 9% nécessitant une intubation orotrachéale. Le pattern scanographique initial prédominant était l'association PINS/PO (44%) et l'identification d'un tel pattern au cours d'un bilan de pneumopathie interstitielle diffuse devrait faire évoquer le SAS. Les caractéristiques cliniques, fonctionnelles, scanographiques et échocardiographiques au diagnostic ne différaient pas selon le type d'anticorps anti-synthétase. La réponse à la 1^{ère} ligne de traitement était le plus souvent favorable, aussi bien sur le plan clinique, fonctionnel que scanographique. Les anticorps anti-JO-1 étaient plus fréquemment associés à une évolution scanographique favorable par rapport aux autres profils anticorps.

Si l'évolution sur le plus long terme était marquée par une globale stabilité fonctionnelle, on observait toutefois une aggravation scanographique avec une évolution volontiers fibrosante (56%). Le suivi était surtout émaillé par des rechutes fréquentes (80%) et une mortalité importante (32%), sans que le profil anticorps n'influence cette évolution. Nous avons recherché d'éventuels facteurs pronostiques. Un âge ≥ 65 ans au diagnostic, un tableau respiratoire initial sévère, l'apparition d'une hypertension pulmonaire ou encore la présence d'un pattern scanographique de PIC ont été retrouvés comme facteurs associés au décès.

L'inclusion systématique des patients présentant cette pathologie dans le registre des myosites avec une documentation fine de l'atteinte respiratoire, tant sur les plans clinique, fonctionnel, scanographique qu'échocardiographique, pourrait permettre de mieux caractériser prospectivement ce syndrome et d'en préciser les stratégies thérapeutiques à l'avenir.

VU
Strasbourg, le 12.9.2022

Le président du jury de thèse

Professeur Frédéric de Blay



Vu et approuvé
Strasbourg, le 27 SEP. 2022
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



ANNEXES

Annexe 1 : Echelle mMRC

Grade de dyspnée	Description
0	Pas de dyspnée sauf en cas d'exercices soutenus
1	Dyspnée lors de la marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente douce
2	Dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge ou nécessité de s'arrêter en raison de dyspnée en marchant à son rythme en terrain plat
3	Dyspnée obligeant de s'arrêter pour reprendre son souffle après avoir marché une centaine de mètres ou après quelques minutes en terrain plat
4	Dyspnée empêchant de quitter la maison ou présente à l'habillage et au déshabillage

BIBLIOGRAPHIE

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis. *N Engl J Med.* 13 févr 1975;292(7):344-7.
2. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* oct 1990;77(282):1019-38.
3. Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies. *Curr Opin Neurol.* oct 2016;29(5):662-73.
4. Fer F, Allenbach Y, Benveniste O. [Myositis: From classification to diagnosis]. *Rev Med Interne.* juin 2021;42(6):392-400.
5. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, Koontz DC, Lucas M, Ascherman DP, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):227-32.
6. Mirrakhimov AE. Antisynthetase syndrome: a review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Curr Med Chem.* 13 mai 2015;22(16):1963-75.
7. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):961-5.
8. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* janv 2015;54(1):50-63.
9. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* nov 1991;70(6):360-74.
10. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* déc 2012;12(2):210-7.

11. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. déc 2010;138(6):1464-74.
12. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. févr 2011;37(1):100-9.
13. Lega JC, 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*. sept 2014;13(9):883-91.
14. Sun KY, Fan Y, Wang YX, Zhong YJ, Wang GF. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A meta-analysis from 2000 to 2020. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2021;51(1):175-91.
15. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Maseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. déc 2012;12(2):210-7.
16. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*. nov 2011;63(11):3439-47.
17. Hervier B, Benveniste O. Clinical heterogeneity and outcomes of antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. août 2013;15(8):349.
18. Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet S, Leroux G, Gallay L, Marquet A, et al. Different phenotypes in dermatomyositis associated with anti-MDA5 antibody: Study of 121 cases. *Neurology*. 7 juill 2020;95(1):e70-8.
19. Shi J, Li S, Yang H, Zhang Y, Peng Q, Lu X, et al. Clinical Profiles and Prognosis of Patients with Distinct Antisynthetase Autoantibodies. *J Rheumatol*. juill 2017;44(7):1051-7.
20. Li Y, Gao X, Li Y, Jia X, Zhang X, Xu Y, et al. Predictors and Mortality of Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease in Patients With Idiopathic Inflammatory Myopathy: A Series of 474 Patients. *Front Med (Lausanne)*. 31 juill 2020;7:363.
21. Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, Sumikawa H, Saeki K, Watanabe S, et al. Antisynthetase syndrome: Pulmonary computed tomography findings of adult patients with

- antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *European Journal of Radiology*. août 2016;85(8):1421-6.
22. Debray MP, Borie R, Revel MP, Naccache JM, Khalil A, Toper C, et al. Interstitial lung disease in anti-synthetase syndrome: initial and follow-up CT findings. *Eur J Radiol*. mars 2015;84(3):516-23.
23. Shappley C, Paik JJ, Saketkoo LA. Myositis-Related Interstitial Lung Diseases: Diagnostic Features, Treatment, and Complications. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. mars 2019;5(1):56-83.
24. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. août 2020;34(4):101503.
25. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. janv 2008;63(1):53-9.
26. Jouneau S, Hervier B, Jutant EM, Decaux O, Kambouchner M, Humbert M, et al. [Pulmonary manifestations of antisynthetase syndrome]. *Rev Mal Respir*. juin 2015;32(6):618-28.
27. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2009;179(2):151-7.
28. Hervier B, Meyer A, Dieval C, Uzunhan Y, Devilliers H, Launay D, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *European Respiratory Journal*. 1 nov 2013;42(5):1271-82.
29. Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus*. avr 2012;21(4):353-64.
30. Okamoto S, Kondo Y, Sato K, Nishiyama T, Toko H, Yagishita M, et al. Anti-PL-7 antibody positive antisynthetase syndrome diagnosed after the onset of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Rheumatology (Oxford)*. 2 août 2021;60(8):e277-9.

31. Okiyama N, Iwasaki R, Fukuzono M, Endo R, Inoue S, Ichimura Y, et al. Successful treatment of pulmonary hypertension with immunosuppressive therapy in a case of anti-synthetase syndrome. *J Dermatol.* nov 2021;48(11):e545-6.
32. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, Chérin P, Benveniste O, Tiev K, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum.* août 2011;41(1):48-60.
33. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Bassford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* avr 2007;82(4):441-7.
34. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Neuromuscul Disord.* janv 2005;15(1):32-9.
35. Uzunhan Y, Freynet O, Hervier B, Guyot A, Miyara M, Nunes H. Les manifestations respiratoires au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques. *Méd Intensive Réa* [Internet]. 13 oct 2016 [cité 17 sept 2022]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1232-1>
36. Le Goff B, Chérin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F, et al. Pneumomediastinum in interstitial lung disease associated with dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* 15 janv 2009;61(1):108-18.
37. Wernham M, Montague SJ. Mechanic's hands and hiker's feet in antisynthetase syndrome. *CMAJ.* 6 nov 2017;189(44):E1365.
38. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* août 2012;8(8):469-79.
39. pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-09/pnds_-_dermatomyosite_de_lenfant_et_de_ladulte.pdf
40. Li S, Sun Y, Shao C, Huang H, Wang Q, Xu K, et al. Prognosis of adult idiopathic inflammatory myopathy-associated interstitial lung disease: a retrospective study of 679 adult cases. *Rheumatology (Oxford).* 2 mars 2021;60(3):1195-204.

41. Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, et al. Predictive factors for the recurrence of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-associated interstitial lung disease. *Respir Investig.* mars 2020;58(2):83-90.
42. Marie I, Josse S, Decaux O, Dominique S, Diot E, Landron C, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev.* août 2012;11(10):739-45.
43. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2000;161(2 Pt 1):646-64.
44. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Iwasawa T, Otoshi R, Aiko N, et al. Predictive Factors for the Long-Term Deterioration of Pulmonary Function in Interstitial Lung Disease Associated with Anti-Aminoacyl-tRNA Synthetase Antibodies. *Respiration.* 2018;96(3):210-21.
45. Zhan X, Yan W, Wang Y, Li Q, Shi X, Gao Y, et al. Clinical features of anti-synthetase syndrome associated interstitial lung disease: a retrospective cohort in China. *BMC Pulm Med.* 12 févr 2021;21(1):57.
46. Marie I, Hatron PY, Cherin P, Hachulla E, Diot E, Vittecoq O, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther.* 8 oct 2013;15(5):R149.
47. Ahn SS, Park YB, Lee SW. Clinical Features of Anti-Synthetase Syndrome Associated with Prognosis in Patients with Dermatomyositis and Polymyositis. *J Clin Med.* 6 avr 2022;11(7):2052.
48. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, Cavazzana I, Rojas-Serrano J, Feist E, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med.* 18 nov 2019;8(11):E2013.
49. Interstitial Lung Disease in Anti-Jo-1 Patients With Antisynthetase Syndrome. [cité 21 sept 2022]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21895>
50. Humbert M, Montani D, Evgenov OV, Simonneau G. Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:3-29.
51. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and Pulmonary Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 5 oct 2018;20(12):99.

52. Cruellas MGP, Viana V dos ST, Levy-Neto M, Souza FHC de, Shinjo SK. Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics (Sao Paulo)*. juill 2013;68(7):909-14.
53. La Corte R, Lo Mo Naco A, Locaputo A, Dolzani F, Trotta F. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity*. mai 2006;39(3):249-53.
54. Oldroyd AGS, Allard AB, Callen JP, Chinoy H, Chung L, Fiorentino D, et al. A systematic review and meta-analysis to inform cancer screening guidelines in idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 18 juin 2021;60(6):2615-28.
55. Velten M, Marrer E, Debreuve-Theresette A, Cariou M, Billot-Grasset A, Chatignoux É. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016. Grand Est. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. 173 p.
56. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1718-27.
57. CT-18840_OFEV_PID_FP_PIC_INS_AvisDef_CT18840_EPI702.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18840_OFEV_PID_FP_PIC_INS_AvisDef_CT18840_EPI702.pdf
58. Layoun H, Hajal J, Saliba Y, Smayra V, Habr B, Fares N. Pirfenidone mitigates TGF- β 1-mediated fibrosis in an idiopathic inflammatory myositis-associated interstitial lung disease model. *Cytokine*. juin 2022;154:155899.
59. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Cyclophosphamide and Azathioprine vs Tacrolimus in Antisynthetase Syndrome-related Interstitial Lung Disease : Multicentric Randomized Phase III Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 févr [cité 18 sept 2022]. Report No.: NCT03770663. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03770663>

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom :GRANDRASTIEN..... Prénom :RANON.....

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

ÀRuehax....., le02/09/2022.....

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Introduction : Le Syndrome des Anti-Synthétases (SAS) est une maladie rare, de description récente et dont les critères diagnostiques font encore débat. L'atteinte respiratoire et son évolution restent à ce jour peu étudiées. L'objectif de notre étude était de décrire cette atteinte respiratoire sur plusieurs aspects (clinique, fonctionnel, scanographique et échocardiographique) au moment du diagnostic mais également au cours du suivi. Les objectifs secondaires étaient de comparer les phénotypes respiratoires selon le profil d'anticorps anti-synthétases et de déterminer d'éventuels facteurs pronostiques.

Méthode : Nous avons sélectionnés les patients présentant un SAS avec atteinte interstitielle pulmonaire pour lesquels un bilan respiratoire avait été réalisé. Nous avons recueilli les données au diagnostic, après la 1^{ère} ligne de traitement et au dernier bilan à disposition (médiane de suivi à 4,9 ans).

Résultats : Notre cohorte était composée de 54 patients, dont 70% de femmes. Le profil anticorps le plus fréquemment retrouvé était l'anti-JO-1 (56%). Au diagnostic, l'atteinte respiratoire était souvent sévère avec 32% des patients oxygénorequérants, 36% présentant une dyspnée cotée mMRC III ou IV et 9% nécessitant une intubation orotrachéale. Le pattern scanographique initial prédominant était l'association PINS/PO (44%). Les caractéristiques de l'atteinte respiratoire ne différaient pas selon le type d'anticorps anti-synthétases.

La réponse à la 1^{ère} ligne de traitement était souvent favorable quels que soient les critères de jugement (clinique, fonctionnel ou scanographique) ; l'évolution scanographique était plus fréquemment favorable en cas d'anti-JO-1. Toutefois, sur le plus long terme, malgré une globale stabilité fonctionnelle, une progression des signes de fibrose au scanner était observée pour plus de la moitié des patients, 80% des patients présentaient au moins une rechute et la mortalité dans notre étude était de 32%. Sur le plan pronostic, un âge \geq 65 ans au diagnostic, un tableau respiratoire initial sévère, le développement d'une hypertension pulmonaire ou encore la présence d'un pattern scanographique de PIC ont été retrouvés comme facteurs associés au décès. Le type d'anticorps anti-synthétases n'était pas associé dans notre étude à une modification de l'évolution respiratoire sur le long terme.

Discussion : Notre cohorte permet une évaluation globale de l'atteinte respiratoire au cours du SAS et met en avant la gravité de cette maladie. Cette étude permet d'une part de discuter une standardisation des examens complémentaires et d'autre part, de poser des hypothèses d'adaptation ou d'intensification de la thérapeutique en fonction des facteurs pronostiques identifiés.

Rubrique de classement : Pneumologie

Mots-clés : syndrome des anti-synthétases, anti-JO-1, pneumopathie interstitielle diffuse, profils évolutifs, facteurs pronostiques

Président : Pr Frédéric de Blay

Assesseurs : Dr Sandrine Hirschi, Pr Romain Kessler, Pr Alain Meyer

Adresse de l'auteur : 37 rue du Général Leclerc, 67700 Saverne