

Le syndrome des anti-synthétases : A propos d'un cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'emblée sévère

Anti-synthetase syndrome: About a case of diffuse interstitial pneumonia that was immediately severe

Z.Chikh Salah, F.Otmani*, A. Benfalami**, N. Oumnia, S Taharboucht

Service de médecine interne EHS Salim ZEMIRLI,*CHU Mustapha Alger, **Maison des diabétique RUISSEAU, Alger, Algérie.

RÉSUMÉ

Le syndrome des anti-synthétases est une affection rare, appartenant au groupe des myopathies inflammatoires qui associe une myosite auto-immune, une pneumopathie interstitielle diffuse, une hyperkératose fissuraire des doigts, une polyarthrite et un syndrome de Raynaud. Il est caractérisé par la présence d'anticorps anti-amino acyl-ARNt synthétases qui ont pour cibles antigéniques des enzymes intervenant dans la traduction de l'ARN en protéines. Les anticorps anti-PL12 sont rares et leur présence peut être isolée ou associée à d'autres anticorps [1].

Le syndrome des anti-synthétases est une entité à connaître, du fait de la gravité de la pneumopathie interstitielle qui peut survenir en l'absence d'atteinte musculaire. La plupart des auteurs recommandent la recherche de l'anticorps anti-jo1 lors de toute pneumopathie interstitielle idiopathique [1,2].

Nous rapportons le cas de Khadra N, âgée de 39 ans, présentait un phénomène de Raynaud (capillaroscopie normale), une polyarthrite, une atteinte musculaire avec polymyosite, histologiquement prouvée. L'atteinte pulmonaire s'est avérée d'emblée sévère chez elle avec des images interstitielles au scanner thoracique, trouble de la diffusion du CO à l'EFR. Le bilan immunologique a objectivé un taux d'anticorps anti-nucléaires < 1/80, des anticorps anti-PL12 présents ainsi que les anticorps antiRo/SSA. Les autres anticorps anti-synthétases notamment les anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ étaient absents. Les anticorps spécifiques des myosites tels que les anti-SRP, anti-Mi-2 étaient tous absents. Il s'agit d'une atteinte pulmonaire interstitielle d'aggravation rapidement progressive vers une insuffisance respiratoire aiguë sévère et fatale.

Dans le syndrome des anti-synthétases, l'atteinte pulmonaire fait toute la sévérité de cette affection qui peut évoluer vers la fibrose avec insuffisance respiratoire. Une prise en charge précoce pourrait améliorer le profil évolutif, notamment grâce à un recours précoce aux corticoïdes à fortes doses ou à un traitement immunosuppresseur [2,3,4].

Mots clés : Syndrome des anti-synthétases – Anticorps anti JO-1, PL12 – Fibrose Pulmonaire – Myalgies – Myosite – Infiltrat.

SUMMARY

Anti-synthetase syndrome is a rare condition, belonging to the group of inflammatory myopathies which combines autoimmune myositis, diffuse interstitial lung disease, fissure hyperkeratosis of the fingers, polyarthritis and Raynaud's syndrome. It is characterized by the presence of anti-amino acyl-tRNA synthetases antibodies which have as antigenic targets enzymes involved in the translation of RNA into proteins. Anti-PL12 antibodies are rare and their presence can be isolated or associated with other antibodies [1].

Anti-synthetase syndrome is an entity to be aware of, due to the severity of interstitial lung disease which can occur in the absence of muscle damage. Most authors recommend testing for anti-jo1 antibodies in any idiopathic interstitial pneumonia [1,2].

We report the case of Khadra N, aged 39, presented with Raynaud's phenomenon (normal capillaroscopy), polyarthritis, muscular involvement with polymyositis, histologically proven. The pulmonary involvement was immediately found to be severe in her with interstitial images on the chest CT scan, disturbance of CO diffusion on the EFR. The immunological assessment showed a level of anti-nuclear antibodies < 1/80, anti-PL12 antibodies present as well as antiRo/SSA antibodies. Other anti-synthetase antibodies, notably anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ, were absent. Myositis-specific antibodies such as anti-SRP and anti-Mi-2 were all absent. This is a rapidly worsening interstitial lung disorder leading to severe and fatal acute respiratory failure.

In anti-synthetase syndrome, lung damage contributes to the severity of this condition which can progress to fibrosis with respiratory failure. Early treatment could improve the progressive profile, in particular through early use of high-dose corticosteroids or immunosuppressive treatment [2,3,4].

Key words: Anti-synthetase syndrome – Antibodies anti JO-1, PL12 – Pulmonary fibrosis – Myalgia – Myositis – Infiltrate.

INTRODUCTION

Les myopathies idiopathiques inflammatoires sont des pathologies rares. Parmi elles, le syndrome des anti-synthétases constitué d'une myopathie inflammatoire, d'anomalies cutanées des mains à type de "mains de mécanicien" (hyperkératose fissuraire des pulpes et des bords latéraux des doigts), d'un syndrome de Raynaud, d'une pneumopathie interstitielle et d'une polyarthrite non érosive. Sur le plan biologique, on retrouve des autoanticorps spécifiques appelés "anti synthétases" qui ont pour cible antigénique des enzymes intervenant dans la traduction de l'ARN en protéines. Ils sont retrouvés dans 20 - 25% des myopathies idiopathiques inflammatoires et dans 30 - 60 %, s'il y a atteinte pulmonaire associée [3]. Habituellement l'atteinte cardiaque survient tardivement dans l'évolution de la polymyosite. Le cœur gauche est plus fréquemment atteint. Nous rapportons le cas d'un syndrome des anti-synthétases révélé par une myopathie inflammatoire compliquée d'insuffisance respiratoire d'emblée sévère [5].

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de 39 ans, hospitalisée pour un déficit musculaire des ceintures associé à une dyspnée d'effort stade III de la NYHA, d'aggravation rapidement progressive, associée à une toux sèche évoluant dans un contexte fébrile et une altération de l'état général marquée par une asthénie et un amaigrissement. À l'interrogatoire, la patiente rapporte des polyarthralgies inflammatoires touchant les poignets, les genoux, les articulations métacarpo-phalangiennes et les articulations inter-phalangiennes proximales depuis deux ans, un phénomène de Raynaud bilatéral et une notion de sécheresse oculaire et buccale.

Examen à l'entrée :

- Erythro-œdème du visage, sclérose cutanée de la face des avant-bras, des mains, des jambes et des pieds, un aspect effilé du nez et des lèvres amincies.
- Déficit musculaire des deux ceintures scapulaires et pelviennes et râles crépitant aux bases pulmonaires.
- **Radiographie du thorax:** Lésions micronodulaires des deux champs pulmonaires avec comblement du cul-de-sac droit et cardiomégalie (figure : 1 - 2)
- **Exploration fonctionnelle respiratoire:** Syndrome restrictif sévère VEMS à 01 L, CPT à 2,79 L (52 % th) et CVF à 1,14 L (39 % th).
- **Tomodensitométrie thoracique:** Syndrome interstitiel bilatéral, diffus, basal, associant des plages en verre dépoli et des épaississements septaux (figure : 3 - 4 - 5)
- **Syndrome inflammatoire:** VS accélérée à 52 mm à la 1ère heure et CRP à 48,3 mg/L. L'hémogramme montre une anémie normochrome normocytaire à 9,7 g/dl et l'électrophorèse une hyper gammaglobulinémie polyclonale à 28 g/dl. La fonction rénale est normale et la protéinurie des 24 heures à 350 mg/L.
- **Bilan immunologique:** FAN < 1/80, anticorps anti-PL12 et anticorps anti Ro/SSA présents. Les autres anticorps anti-synthétases notamment les anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ étaient absents; les anticorps spécifiques des myosites tels que les anti-SRP, anti-Mi-2 ne sont pas retrouvés. Les anticorps anti-Scl70 sont

négatifs.

Selon les critères de BOHAN ET PETER, 1975: [6]

- 1- Atteinte symétrique des muscles des ceintures avec ou sans atteinte pharyngée.
- 2- Histologie musculaire montrant une nécrose des fibres avec une atrophie et des foyers de régénération associés à des infiltrats inflammatoires mononucléés.
- 3- Elévation des enzymes musculaires.
- 4- Triade électromyographique caractéristique avec petit potentiel court et polyphasique d'unité motrice, ondes positives pointues, irritabilité interstitielle et décharges répétées et de hautes fréquences [6].
- 5- Au cours des DM, présence d'un érythème périorbitaire, péri-unguéal, ou de la face d'extension des articulations.

Polymyosite = 4 critères présents.

Dermatomyosite = 5 critères

Le diagnostic d'un syndrome des anti-synthétases associant une poly myosite, une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse et des anticorps anti-PL 12 est retenu chez cette patiente, attestée par :

- Déficit musculaire des ceintures scapulaires et pelviennes.
- Elévation des enzymes musculaires avec un taux des CPK, des LDH, des ASAT et des ALAT.
- L'EMG confirme l'atteinte de type myogène.
- Biopsie du muscle deltoïde (figure: 6 - 7) : aspect morphologique et Immunohistochimique en faveur d'une dermatopolymyosite:

* Après coloration HE : atrophie péri fasciculaire des fibres musculaires et infiltrat inflammatoire mononucléé dans l'espace périnysial et péri vasculaire.

* A l'immunohistochimie : Infiltrat composé à la fois de lymphocytes B (CD20 +) et de lymphocytes T CD4 +.

Expression du C5 b9 - complexe d'attaque membranaire du complément présent dans la paroi des vaisseaux.

Raréfaction des capillaires entre les fibres musculaires.

HLA classe I est surexprimé par les fibres musculaires péri fasciculaires avec une positivité membranaire et cytoplasmique.



Figure 1 : un an avant son hospitalisation



Figure 2 : Radio du thorax à l'admission

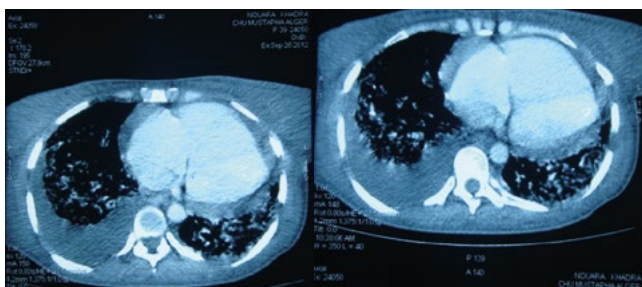


Figure 3 : Syndrome interstitiel des deux bases + aspect en verre dépoli.

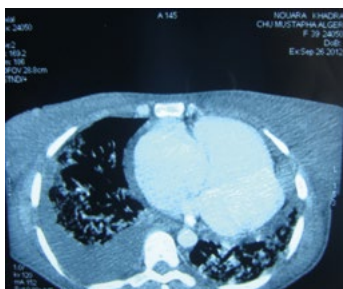


Figure 4 : Syndrome interstitiel bilatéral et Epaississement des septaux.

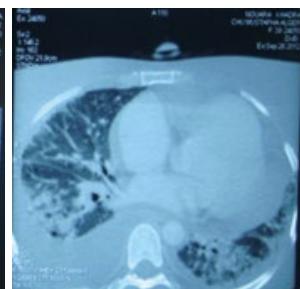


Figure 5 : Épaississement de la paroi ventriculaire droit.

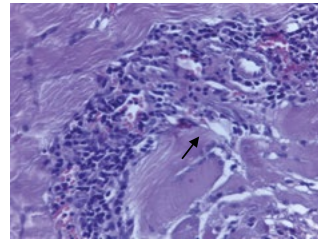


Figure 6 : infiltrat péri vasculaire

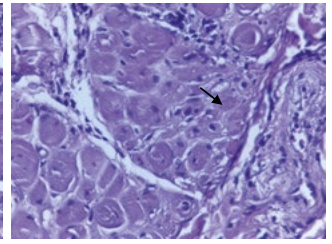


Figure 7 : atrophie péri fasciculaire

Service anapathologie CPMC – Alger

Selon les données de la littérature et la classification de TROYANOV, (2007), le syndrome des anti-synthétases est classiquement défini par un tableau clinique évocateur associant:

- * Myopathie inflammatoire (dermato ou polymyosite) 70 – 90 %
- * Pneumopathie interstitielle 70 – 90 %
- * Polyarthrite 60 – 95 %
- * Phénomène de Raynaud 30 – 50 %
- * Hyperkératose fissuraire des pulpes et des faces latérales des doigts (20 – 70 %)
- Anticorps anti synthétases (voir tableau (1)) [1, 6].

Ac anti-synthétase	Acide aminé concerné	Pourcentage de PM/DM	Manifestations cliniques associées
Anti Jo1	Histidine	25-30%	SAS
Anti PL7	Thréonine	2-5%	DM, atteinte articulaire sévère
Anti PL12	Alanine	2-5%	Fibrose pulmonaire isolée
Anti OJ	Isoleucine	1%	Myosite inconstante
Anti EJ	Glycine	1%	DM
Anti KS (AsnRS)	Asparagine	1%	Fibrose pulmonaire et arthrites

Tableau (1) : Les différents anticorps anti synthétases [6].

La patiente a bénéficié de bolus de corticoïdes (Méthylprednisolone) pendant 3 jours, relayés par une corticothérapie per os à fortes doses 1mg/Kg/jour) maintenue pendant six semaines puis suivie d'une dégression progressive de 5mg/semaine.

L'évolution initiale de la patiente fut favorable sur le plan clinique et biologique, puis secondairement aggravée après deux mois, nécessitant une hospitalisation en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë fébrile. L'enquête infectieuse fut négative. L'échographie cardiaque révéla une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de moyenne probabilité à 45 mm Hg, des cavités cardiaques très dilatées, une insuffisance tricuspiddienne importante et une bonne fonction systolique du ventricule gauche. On a noté, toutefois, un discret épanchement péricardique. En absence de KT, le scanner thoracique confirma la cardiomégalie des cavités droites et révéla un infiltrat réticulo-micronodulaire des deux champs pulmonaires associant des plages en verre dépoli, des épaississements septaux et une polysérite (épanchement péricardique, intra péritonéal et liquidien pleural bilatéral prédominant à droite) (Figure : 8). L'étude biochimique du liquide d'ascite était de nature inflammatoire (taux de protéine à 39 g/l).

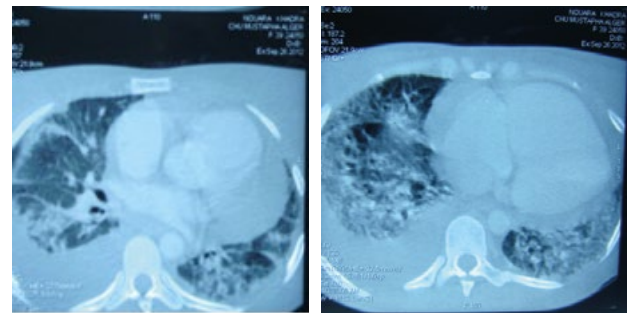


Figure 8 : TDM avec réticulation et bronchiectasies prédominant aux bases. Épaississement de la paroi ventriculaire droite

DISCUSSION

Le syndrome des anti-synthétases est une entité rare de myopathie inflammatoire. Sa prévalence est de 20 à 40 % de l'ensemble des dermatopolymyosites mais demeure encore inconnue au sein de la population générale [7]. Sa symptomatologie clinique associe classiquement une myopathie inflammatoire, une atteinte pulmonaire dont la plus fréquente est une pneumopathie interstitielle diffuse, une atteinte articulaire, une atteinte cutanée marquée par un phénomène de Raynaud, une hyperkératose fissuraire de la pulpe et des faces latérales des doigts. Les signes généraux sont souvent importants avec une fièvre chez 80 % des patients, une asthénie et un amaigrissement, avec un syndrome inflammatoire modéré. Ces différents éléments peuvent manquer, mais l'atteinte pulmonaire est la plus constante, avec une incidence supérieure à 70 % dans les grandes études [7]. Sa fréquence, évaluée entre 50 à 100 %, pour atteindre 90 à 100 % dans les séries de patients ayant des anticorps anti-PL12. Elle est souvent au premier plan au moment du diagnostic, cause de détresse respiratoire souvent mortelle [1, 4, 5]. Sur le plan immunologique, ce syndrome est caractérisé par la présence d'auto-anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétases dirigés contre des enzymes intra cytoplasmiques qui ont une fonction cellulaire bien définie. Plusieurs spécificités d'anticorps anti synthétases ont été identifiées notamment les anti- JO1 qui sont les plus fréquents (20 à 30 %). Les anticorps antisynthétases type anti-PL12, quand à eux, sont beaucoup plus rares (< 2 %) et nous disposons de peu d'études les concernant. En effet, il existe de rares données de la littérature concernant le SAS avec anticorps anti-PL12 et les particularités cliniques et biologiques de ce syndrome sont nettement moins connues du fait de la rareté des études [8]. Hervier et coll., ont essayé à travers une étude rétrospective multicentrique de comparer les manifestations cliniques du SAS avec anticorps anti-JO1 au SAS avec anticorps anti-PL12 [2]. Le spectre clinique et la sévérité du SAS étaient très variables selon les patients, aussi bien en cas d'anticorps anti-PL12 qu'en cas d'anticorps anti-JO1. Les fréquences relatives de survenue de signes généraux, d'un phénomène de Raynaud, de mains de mécanicien ou de symptômes articulaires étaient comparables dans les deux groupes de patients. Par ailleurs, d'autres études récentes qui se sont intéressées aux manifestations cliniques du SAS à anti-PL12 ont montré que ces signes cliniques sont plus rares qu'au cours des SAS avec anticorps anti-JO1 avec une prévalence nettement diminuée [1,5]. L'atteinte musculaire au cours du SAS à anti-PL 12 varie selon les sources [5]. Elle est souvent rare, voire absente. Cependant lorsqu'elle est présente, elle est peu sévère (myalgies, déficit musculaire léger, CPK inférieur à 2 fois la normale chez 50 % des cas seulement) [1, 2, 5]. L'atteinte pulmonaire au cours de ce syndrome est plus constante avec une incidence supérieure à 70 %, dans les principales études avec une sévérité variable, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les stades avancés avec fibrose pulmonaire diffuse [8], comme c'est le cas de notre patiente. Parfois, le SAS à anti-PL12 peut se présenter sous forme d'une pneumopathie interstitielle non spécifique isolée (29,4 %) selon une large série européenne [3]. De fait, le clinicien doit être capable de rechercher les anticorps anti-PL12 dans ce contexte. La sévérité de l'atteinte pulmonaire et la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (complication rare de ce syndrome) conditionnent le pronostic de ce syndrome et justifient une surveillance des malades [1, 5]. Par ailleurs, la présence des anticorps anti-PL12 au cours du SAS peut être exclusive [5], ou dans certains cas, être associée à d'autres anticorps entrant dans le cadre d'un « Overlap syndrome ».

Des facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et comprennent: l'âge avancé (> 60 ans) l'association à un cancer et des AAN > 1/40 [1]. Pour la majorité des auteurs, c'est l'atteinte pulmonaire qui est responsable de la mortalité élevée (8 - 30%) [8].

La fréquence de l'atteinte cardiaque chez les patients avec myosite varie entre 6 et 75 % [9]. Cette divergence est expliquée par les méthodes utilisées pour la détecter. Une cardiopathie symptomatique au cours de la polymyosite est relativement peu fréquente. Plusieurs types d'atteinte cardiaque ont été décrits : insuffisance cardiaque congestive, dysfonction diastolique du ventricule gauche, coronaropathies, infarctus du myocarde, péricardite, myocardite aiguë.

CONCLUSION

Notre observation permet de souligner l'importance de rechercher le syndrome des anti-synthétases lors de l'exploration étiologique d'une pneumopathie interstitielle diffuse. L'atteinte pulmonaire y est quasi-constante et directement liée à une surmortalité. L'insuffisance cardiaque est une complication rare du syndrome des anti-synthétases. Sa survenue peut être brutale et l'atteinte est potentiellement sévère.

RÉFÉRENCE

1. S. Jounneau, al. Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases. Revue des maladies respiratoires. Doi : 10.1016/j.rmr. 2014. 7. 013.
2. Hervier B, et al. Le spectre clinique mais pas l'évolution du syndrome des antisynthétases dépend de la spécificité de l'anticorps associé. Analyse rétrospective de 142 patients ; Revue de médecine interne 2011; 32S: S252-S312.
3. D. Chebbi, et al. Syndrome des anti-synthétases : à propos de 11 cas. La Revue de Médecine Interne. Volume 44, Supplement 2, December 2023, Page A494.
4. Nizar El Bouardi, et al. Une pneumopathie interstitielle diffuse révélant un syndrome des antisynthétases: à propos de 2 cas. Pan Afr Med J. 2019 Jan 22;32:40.
5. Latifa Tahiri, et al. Insuffisance cardiaque droite compliquant un syndrome des anti-synthétases ; Revue du rhumatisme 77(2010) 82-84.
6. D. Allali, et al. Syndrome des antisynthétases : diagnostic et traitements. Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 808-12.
7. A.C. Billet, et al. Myocardite au cours du syndrome des anti-synthétases : une manifestation rare. À propos de 2 cas. La Revue de Médecine Interne. Volume 40, Supplement 2, December 2019, Page A182.
8. J.F. Zambo Abolo 1, et al. Chevauchement entre syndrome des antisynthétases à anti-PL12 et syndrome de Gougerot-Sjögren compliqué d'hypertension pulmonaire. La Revue de Médecine Interne. Volume 38, Supplement 2, December 2017, Pages A190-A191.
9. N. Bizien, et al. Pneumopathie interstitielle aiguë révélatrice d'un syndrome des anti-synthétases ; Revue de pneumologie clinique (2011) 67,367-370.
10. Faged, et al. Pneumopathie aiguë sévère révélatrice d'un syndrome des anticorps anti-synthétases ; Revue de médecine interne 2009 ; 30: 634-6.
11. F. Frikha, N. Saidi, et al. Le syndrome des anti-synthétases : à propos de quatre observations et revue de la littérature ; Revue de Pneumologie clinique 2012; 68: 351-360 .
12. Agathe Imbert-Masseau, Mohamed Hamidou, et al. Le syndrome des anti-synthétases; Revue du rhumatisme 70(2003) 363-370.