

**Le couple aux poumons fibreux**
*The couple with fibrous lungs***Awa Cheikh NDAO; Nafissatou DIAGNE; Atoumane FAYE; Diatou Gueye DIA; Amadou Diop DIA; Baidy Sy KANE; Boundia DJIBA; Abdoulaye POUYE**

Reçu pour publication en août 2021 - Accepté en novembre 2021

RÉSUMÉ

Introduction. Parmi les myopathies inflammatoires, le syndrome des anti-synthétases (SAS) est une entité récente caractérisée sur le plan immunologique par la présence des anticorps anti aminoacyl ARNt-synthétases dont le plus fréquent est l'anti-Jo1 (anti histidyl). Nous en rapportons deux nouvelles observations au Sénégal.

Observations : il s'agissait d'un homme de 58 ans et d'une femme de 30 ans. Ils étaient reçus pour un syndrome myogène proximal bilatéral et symétrique associé à une polyarthralgie inflammatoire des grosses articulations sans synovite ni déformation ; on notait des râles crépitants aux bases pulmonaires chez les deux patients et un aspect de « mains de mécanicien » chez la femme. Les explorations paracliniques avaient objectivé un syndrome inflammatoire biologique, une lyse musculaire (CPK à 42 N, LDH 44 N chez l'homme et CPK à 5 N chez la femme), une forte positivité des anti-Jo1 (> 8 UI/mL) et une pneumopathie infiltrative bilatérale à la TDM. Le diagnostic du SAS a été retenu devant l'association : syndrome myogène, pneumopathie infiltrative, mains de mécanicien (chez la femme) et la présence d'anti-Jo1 (chez les 2 patients). L'évolution a été favorable sous prednisone et azathioprine.

Conclusion : Le SAS, de plus en plus individualisé, est de présentation clinique polymorphe. L'atteinte pulmonaire est quasi-constante et peut précéder

les autres signes d'où la nécessité d'y penser en cas de pneumopathie interstitielle.

Mots-clés :

-Myopathie,
-Anticorps anti-Jo1;

-Main de mécanicien ;

-Pneumopathie interstitielle; -Sénégal

ABSTRACT

Introduction. Inflammatory myopathies have experienced significant physiopathological and diagnostic advances. The anti-synthetase syndrome is a recent entity characterized by a positivity of anti-Jo1 antibodies and the presence of interstitial pneumonitis. We report two cases.

Observations: It was a man and a woman aged 58 and 30 respectively. They were received for a symmetrical and bilateral proximal myogenic syndrome associated with polyarthralgia of large inflammatory schedule joints without synovitis or deformity. This table was associated secondarily with the presence of coughing crackles at the pulmonary bases in both patients and at the appearance of a female

Service de Médecine Interne, Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD)

Auteur correspondant : Awa Cheikh NDAO ndaoawacheikh@gmail.com et awacheikh.ndao@ucad.edu.sn

mechanic's hands. The paraclinical explorations showed a biological inflammatory syndrome with increase in VS and CRP, muscle lysis (CPK at 42N, LDH 44N at the man and CPK at 5N at the woman), a strong positivity of the anti-Jo1 (> 8 IU / mL) and infiltration pneumopathy of the pulmonary bases at CT of the thorax. Thus the diagnosis of the syndrome of anti-synthetases was retained before the association: myogenic syndrome, infiltrative pneumopathy, mechanic's hands (in women) and the presence of anti-Jo1. The evolution was favorable under prednisone and azathioprine.

Conclusion. The increasingly individualized SAS is of polymorphic clinical presentation.

The pulmonary involvement is almost constant and can precede the other signs, hence the need to think of an SAS in the case of

interstitial pneumonitis which has not been proven etiologically.

Keywords:

- Myopathy;
- Anti-Jo1
- Mechanic's Hand;
- Pulmonary Fibrosis;
- Senegal

INTRODUCTION

Les myopathies inflammatoires sont caractérisées par une inflammation des muscles

à inclusions (MI), les myosites nécrosantes auto-immunes (MNAI) et les myosites de chevauchement. Le syndrome des antisynthétases (SAS), une entité récemment décrite et faisant partie des polymyosites, est caractérisé par une atteinte musculaire, une pneumopathie interstitielle et des anticorps sériques anti-Jo1. Son pronostic dépend de l'atteinte pulmonaire. Nous en rapportons deux observations au Sénégal.

OBSERVATIONS

*** Première observation**

Elle était celle d'un homme de 58 ans, tabagique (15 paquets/année, sevré depuis 20 ans), reçu en septembre 2015 pour une impotence fonctionnelle relative des quatre membres.

Il présentait, six mois auparavant, des douleurs musculaires des bras et des cuisses associées à une faiblesse des ceintures scapulaire et pelvienne ; il y avait aussi une polyarthralgie inflammatoire des épaules, hanches, poignets, coudes, genoux et chevilles.

L'examen physique permettait de noter une douleur à la pression des masses musculaires des bras et des cuisses avec une diminution de la force musculaire cotée à 2/5 sans amyotrophie ni trouble des réflexes. L'examen des autres appareils et systèmes était normal. Les explorations paracliniques donnaient les résultats suivants :

- une CRP à 78,37 mg/L;

striés par activation anormale et/ou excessive du système immunitaire^{1,2}. Elles peuvent être primitives ou secondaires. Les myopathies inflammatoires primitives ou idiopathiques (MII) ont connu une grande évolution en termes de compréhension des mécanismes physiopathologiques, d'où la classification permettant de distinguer les polymyosites (PM), les dermatomyosites (DM), les myosites

- une lyse musculaire avec une élévation du taux de CPK à 8400 UI/mL (42 N),
- une LDH à 8375 UI/mL (44 N),
- des transaminases (ASAT à 5,9 N et ALAT 1,8 N).

Le reste du bilan sanguin était sans particularité. L'EMG révélait un syndrome myogène diffus. L'IRM et la biopsie musculaire n'étaient pas effectuées. Ainsi, le diagnostic de polymyosite a été évoqué et une corticothérapie a été instituée à base de prednisone à 1 mg/kg/jour suivie d'une dégression progressive au bout de quatre semaines devant une amélioration de la force musculaire et une diminution notable des enzymes musculaires.

Du fait de la persistance de la polyarthralgie inflammatoire, le méthotrexate à raison de 10 mg/semaine avec de l'acide folique et l'hydroxychloroquine à 400 mg/jour ont été associés à la prednisone.

En mai 2016, le patient présentait une gynécomastie et des râles crépitants aux bases pulmonaires. La prolactinémie était normale, l'échographie mammaire était en faveur d'une gynécomastie. La radiographie du thorax montrait des infiltrats réticulo-nodulaires aux deux bases pulmonaires et la TDM concluait à une pneumopathie infiltrative bilatérale au stade de verre dépoli prédominant à gauche et aux bases (figure 1). L'IDRT et la recherche

de BAAR dans les crachats étaient négatives.

- L'immunologie montrait :
- une positivité des anticorps anti-Jo1 > 8UI/mL,
- des anti-SSA/Ro 52 à 3,3UI/mL,
- des anti-SSA/Ro 60 > 8UI/mL
- et des anti-CCP à 53UI/mL.

Le diagnostic de SAS a été ainsi retenu ; le méthotrexate et la prednisone ont été arrêtés. L'association azathioprine à 100 mg/jour et hydroxychloroquine à 400 mg/jour a été instituée avec du paracétamol en cas de douleur. La prednisone a été arrêtée progressivement.

L'évolution était restée favorable sur le plan musculaire et articulaire mais il persistait l'atteinte pulmonaire. Les EFR et l'échographie cardiaque n'ont pu être réalisées pour des raisons financières.

* Deuxième observation

Elle concernait une dame de 30 ans ayant une impotence fonctionnelle des quatre membres évoluant depuis trois mois avec atteinte des ceintures pelvienne et scapulaire.

L'examen physique donnait à décrire une douleur à la pression des muscles des bras et cuisses et un déficit moteur proximal côté à

3/5 aux quatre membres. Il n'y avait aucun signe extra-musculaire.

Les analyses biologiques montraient un syndrome inflammatoire non spécifique (CRP à 48 mg/L et une VS à 50 mm à la première heure) et une lyse musculaire avec CPK à 40 N, ALAT à 5 N et ASAT à 2 N.

L'Electromyographe révélait un tracé myogène diffus prédominant aux muscles proximaux. L'IRM et la biopsie musculaire n'avaient pas été effectuées.

Elle a été mise sous prednisone à 1 mg/Kg associée aux mesures adjuvantes.

Par la suite, elle présenta des fissurations non prurigineuses aux extrémités des doigts (figure 2) et orteils. Ainsi nous avons pensé un à SAS devant l'aspect de « mains de mécanicien » et la présence dans le sérum des anti-Jo1 à un taux > 8UI/mL. Une positivité à des anti-SSA et anti-SSB (> 8UI/mL) y était associée. Un syndrome sec subjectif n'a pas été noté, le test de Schirmer était normal mais la biopsie des glandes salivaires

accessoires avait objectivé une sialadénite chronique stade III de Chisholm et Masson compatible à un syndrome de Sjögren (SS) associé au SAS.

Une pneumopathie interstitielle de découverte systématique a été notée à la radiographie du thorax complétée par une TDM thoracique. Les EFR et l'échographie cardiaque doppler étaient normales.

Avec 6 mois de recul sous corticoïdes et azathioprine, l'évolution clinico-biologique était favorable.

DISCUSSION

Le SAS est une entité des myosites primitives. Au cours de ce syndrome, l'atteinte musculaire est parfois tardive, voire infraclinique et l'atteinte pulmonaire peut être au premier plan. Classiquement, le SAS associe à une atteinte musculaire, une pneumopathie interstitielle diffuse, une polyarthrite, un phénomène de Raynaud et une hyperkératose fissuraire de la pulpe et des faces latérales des doigts appelée

« mains de mécaniciens » (“mechanic’s hands”). Ces différents éléments du syndrome peuvent manquer, mais l'atteinte pulmonaire en est le plus constant, avec une incidence supérieure à 70 % selon les données de la littérature^[3].

Les atteintes interstitielles pulmonaires se présentent principalement sous trois formes : une PID aiguë, une PID subaiguë ou chronique et une atteinte interstitielle asymptomatique diagnostiquée sur le scanner thoracique^[4].

Les manifestations fonctionnelles cliniques sont à type de toux sèche puis de dyspnée d'effort et l'examen clinique des râles crépitants. L'atteinte pulmonaire fait toute la sévérité du SAS, évoluant habituellement vers la fibrose pulmonaire en l'absence de traitement, avec une surmortalité estimée à 40 %^[3]. La radiographie pulmonaire standard, mauvais outil diagnostique pour la pneumopathie interstitielle, ne montre un syndrome interstitiel qu'au stade tardif de fibrose pulmonaire.

La TDM thoracique en haute résolution

(TDM-HR) avec coupes millimétriques permet d'objectiver les lésions de pneumopathie interstitielles. La corrélation entre le diagnostic radiologique par TDM-HR et l'histologie est relativement bonne avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 85%^[5,6]. Il existe différents sous-types histologiques de pneumopathie interstitielle dans le cadre du SAS que sont principalement la pneumopathie organisée (PO), la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou la pneumopathie interstitielle usuelle (UIP) et plus exceptionnellement le dommage alvéolaire diffus (DAD) responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). La PINS était la forme trouvée chez nos deux patients. La prévalence des PINS au cours du SAS varie de 59 à 77 %^[2,7]. La PINS peut précéder le diagnostic dans 18 % des cas, concomitante au diagnostic dans 64 % des cas ou apparaître au cours du suivi dans 18 % des cas^[4,7,8].

La prévalence de l'atteinte musculaire varie entre 74 et 100 %^[1,2,8]. Elle peut avoir différentes présentations, de la forme asymptomatique avec augmentation isolée des CPK, aux myalgies isolées voire à la myosite sévère avec déficit musculaire et handicap fonctionnel^[9].

Les « mains de mécanicien » sont le signe cutané le plus classique du SAS. Sa prévalence varie entre 11 et 27 %^[2].

L'atteinte articulaire varie entre 16 et 94 %^[10,11] et se manifeste soit sous forme de polyarthralgie inflammatoire soit sous forme d'une vraie polyarthrite touchant particulièrement les articulations des mains, les poignets, les coudes et les genoux. Chez nos patients, une polyarthrite

Marie et al. [16] notamment l'âge, l'atteinte œsophagienne, la calcinose cutanée et la présence d'un cancer. Le pronostic est aussi variable selon la présence ou non d'anticorps anti-synthétases. Aggarwal et al. avaient trouvé un pronostic de l'atteinte pulmonaire plus sévère chez les

avec l'évolution de la maladie et sa disparition sous traitement est de bon pronostic.

CONCLUSION

était la circonstance de découverte associée au syndrome myogène et avait précédé la pneumopathie interstitielle.

Une de nos patients avait un syndrome de Sjögren associé au SAS.

L'anticorps anti-Jo1 a été retrouvé pour la première fois en 1976, dans le sérum d'un patient présentant une polymyosite et une fibrose pulmonaire^[12]. Le bilan immunologique montrait la positivité des anti-Jo1 chez nos deux patients et était associée aux anti-SSA et anti-SSB chez la patiente dans le cadre d'un SS. En effet la myosite au cours du SAS peut se présenter sous la forme d'une myosite de chevauchement avec d'autres connectivites notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la sclérodémie, le SS^[13,14,15]. Cependant, les deux types d'anticorps anti-SSA (60 et 52 kDA) peuvent aussi se rencontrer au cours du SAS^[16] indépendamment de la présence ou non d'un SS. La présence de ces anticorps serait un élément de mauvais pronostic pour la PID avec une présentation plus sévère et une réponse moins bonne aux immunosuppresseurs^[17,18,19].

Le traitement du SAS reste empirique et repose sur la corticothérapie. Un immunosuppresseur ; notamment le méthotrexate ou l'azathioprine ; peut y être associé secondairement ou d'emblée en fonction de la réponse aux corticoïdes ou de la sévérité du tableau^[20].

Globalement, ce syndrome a un pronostic assez sévère et la mortalité est principalement liée à l'atteinte pulmonaire [21]. D'autres facteurs de mauvais ont été identifiés par

patients ayant un SAS non Jo-1 mais avec une mortalité similaire dans le groupe Jo-1 et le groupe non Jo-1 [20]. Le taux d'anti-ARNt-synthétases (en particulier de Jo-1) peut varier

Le SAS, entité bien individualisée parmi les myopathies inflammatoires idiopathiques, est à connaître du fait de sa gravité liée à l'atteinte pulmonaire. La positivité des anti-Jo1 au cours des MI impose le dépistage systématique d'une pneumopathie interstitielle par les EFR avec étude du DLCO et la TMD thoracique. De même une pneumopathie interstitielle sans cause évidente impose la recherche d'un SAS.

Conflit d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990 Oct; 77 (282):1019-38.
- [2] Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA-synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012 Dec; 12 (2): 210-7.
- [3] Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, et al. Le syndrome des antisynthétases. *Revue du rhumatisme*. 2003 May; 70 (5): 363-370.
- [4] Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res* 2013 May; 65 (5): 800-8.
- [5] Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, et al. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: Ct patterns and correlation with pulmonary function. *AJR*, 2000; 174:1751-1757;
- [6] Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Radiology* 2014; 270: 583-8
- [7] Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1 and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2012 Aug; 11 (10): 739-45.
- [8] Labirua-Iturburu A, Selva-O'callaghan A, Vincze M, et al. Anti-pl-7 (anti-threonyl-trna synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (eumyonet) and review of the literature. *Medicine* 2012 Jul; 91 (4): 206-11.
- [9] Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. *Rev Med Interne* 2014 Jul; 35(7): 453-60.
- [10] Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008 Jan; 63 (1): 53-9.
- [11] Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, et al. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies-an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 371-7
- [12] Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am JMed* 1984 Mar; 76 (3): 538-44.
- [13] Yoshida S, Akizuki M, Mimori T, Yamagata H, Inada S, Homma M. The precipitating antibody to an acidic nuclear protein antigen, the Jo-1 in connective tissues diseases. A marker for a subset of polymyositis with interstitial pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 1983; 26: 604-11.
- [14] Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patients group. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70: 360-74.
- [15] Hirakata M, Mimori T, Akizuki M, Craft J, Hardin JH, Homma M. Autoantibodies to small nuclear and cytoplasmic ribonucleoproteins in Japanese patients with inflammatory muscle disease. *Arthritis Rheum*. 1992, 35:449-56.
- [16] Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcome of anti-Jo1-positive patients with anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2012 Jun; 41 (6): 890-9.
- [17] Stanciu R, Guiguet M, Musset L, et al. Antisynthetase syndrome with anti-Jo1 antibodies in 48 patients: pulmonary involvement predicts disease-modifying antirheumatic drug use. *J Rheumatol* 2012 Sep; 39 (9): 1835-9.
- [18] 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* 2006 May; 39 (3): 249-53.
- [19] Váncsa A, Csípo I, Németh J, Dévényi K, Gergely L, Dankó K. Characteristics of interstitial lung disease in SS-A positive/Jo-1 positive inflammatory myopathy patients. *Rheumatol Int* 2009 Jul; 29 (9): 989-94.
- [20] Aggarwal R, Oddis CV. Therapeutic advances in myositis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Nov; 24 (6): 635-41.
- [21] Allali D., Seebach J D. Syndrome des antisynthétases : diagnostic et traitements. *Rev Med Suisse* 2015 Avr; 11 (469) : 808-12.