

Les manifestations pulmonaires au cours du syndrome des antisynthétases

Pulmonary manifestations in antisynthetase syndrome

Thouraya Ben Salem, Cherifa Abdelkafi, Mounir Lamloum, Imed Ben Ghorbel, Mohamed Habib Houman

Hôpital la Rabta, Tunis / Université Tunis El Manar, faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction : La pneumopathie interstitielle est fréquente au cours des myopathies inflammatoires, en particulier le syndrome des antisynthétases.

Objectifs : Le but de ce travail est de décrire les manifestations pulmonaires au cours de ce syndrome et de déterminer son profil évolutif.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée dans un service de médecine interne ayant inclus les patients atteints d'un syndrome des antisynthétases et hospitalisés de 2000 à 2014.

Résultats : Neuf patients ont été étudiés; cinq femmes et de quatre hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic était de $54,4 \pm 11,2$ ans. L'atteinte pulmonaire était observée chez tous les patients. Elle était révélatrice dans cinq cas. Il s'agissait d'une pneumopathie interstitielle dans tous les cas. L'aspect en verre dépoli était le plus fréquemment observé à la tomodynamométrie thoracique (n=8). Il était associé à un épaississement des septa interlobulaires (n=5), à des bronchiectasies par traction (n=4) et des distorsions broncho-vasculaires (n=5). Un syndrome restrictif était retrouvé chez 4/4 patients. Tous les patients ont reçu une corticothérapie orale. Le méthotrexate était associé pour l'atteinte musculaire chez deux patients. Pour la pneumopathie interstitielle, les boli de cyclophosphamide étaient prescrits d'emblée chez trois patients et étaient indiqués secondairement après son aggravation chez deux autres. L'évolution était favorable chez sept patients et deux sont décédés par insuffisance respiratoire.

Conclusion: L'atteinte pulmonaire au cours du syndrome des antisynthétases conditionne le pronostic vital. Le traitement n'est pas codifié mais la corticothérapie reste le traitement de première ligne. Différents immunosuppresseurs peuvent être associés.

Mots-clés

Syndrome des antisynthétases; myopathie inflammatoire; pneumopathie interstitielle; anticorps antinucléaires; immunosuppresseurs; insuffisance respiratoire.

SUMMARY

Introduction: Pulmonary manifestations are frequent in patients with antisynthetase syndrome which is a particular form of inflammatory myopathies.

Aim: The aim of this study is to describe clinical features and long term outcome of interstitial lung disease in these patients.

Methods: This is a retrospective descriptive study in an internal medicine department. Patients with antisynthetase syndrome hospitalized from 2000 to 2014 were collected.

Results: There were nine patients; five women and four men. The mean age at diagnosis was 54.4 ± 11.2 years. Interstitial lung disease was observed in all cases and revealed the disease in five cases. The more frequent aspect in high resolution computer thoracic scan was ground-glass opacities (n=8). Traction bronchiectasis and septal thickening were noted each one, in five cases. Honeycombing was observed in one case. Restrictive syndrome was noted in 4/4 cases. All patients received corticosteroids. Two patients were treated with methotrexate for myositis. Intravenous cyclophosphamide was used in five patients (at diagnosis for severe interstitial lung disease in three cases and after pulmonary function worsening in two other cases). Improvement was noted in seven patients. Two patients died after pulmonary symptom worsening and respiratory insufficiency.

Conclusion: Interstitial lung disease in patients with antisynthetase syndrome may have a poor prognosis and should be treated at time. Although the optimal therapy was not clearly established, corticosteroids are considered to be the first line therapy. Immunosuppressive agents as cyclophosphamide, azathioprine or methotrexate may be used in some cases.

Key-words

Antisynthetase syndrome; Myositis; interstitial lung disease; antinuclear antibodies; immunosuppressive agents; respiratory insufficiency.

Le syndrome des antisynthétases (SAS) est une pathologie auto-immune, classé parmi les myopathies inflammatoires. Il est caractérisée par l'association inconstante d'une ou plusieurs manifestations clinique à savoir une myosite, une atteinte pulmonaire, des arthrites, un syndrome de Raynaud, une hyperkératose palmaire (aspect de mains de mécanicien) et d'anticorps dirigés contre les amino-acyl ARN-t synthétases ou anticorps antisynthétases.

L'atteinte pulmonaire est fréquente au cours de ce syndrome, elle peut être parenchymateuse ou vasculaire. L'atteinte parenchymateuse est de loin la plus fréquente, ainsi la pneumopathie interstitielle diffuse (PI) est décrite dans plus de 75 % des cas au cours du SAS (1).

Le but de ce travail est de décrire les manifestations cliniques, radiologiques et les explorations fonctionnelles respiratoires de l'atteinte pulmonaire parenchymateuse au cours du SAS et déterminer le profil évolutif de cette atteinte.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective menée dans un service de médecine interne, ayant colligé les patients atteints de syndrome des antisynthétases et hospitalisés de 2000 à 2014. Tous les patients ont eu une radiographie et un scanner thoracique pour confirmer la pneumopathie interstitielle. L'évaluation de la fonction respiratoire par les explorations fonctionnelles respiratoires a été pratiquée chez quatre patients. Les anticorps antinucléaires ont été recherchés par immunofluorescence indirect sur cellule Hep 2 et la recherche des anticorps antisynthétases a été pratiquée par une technique semi-quantitative de type immunodot.

RÉSULTATS

Neuf patients atteints de syndrome des antisynthétases ont été recensés, il s'agissait de cinq femmes et de quatre hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic du SAS était de $54,4 \pm 11,2$ ans.

Etude clinique et immunologique:

Le SAS a été retenu sur l'association d'arguments cliniques et immunologiques. L'atteinte musculaire était notée dans sept cas, il s'agissait d'une dermatomyosite dans deux cas, d'une polymyosite dans quatre cas et l'atteinte musculaire était asymptomatique révélée par une élévation isolée du taux de la créatinine phosphokinase (CPK) dans deux cas. Un seul patient n'avait pas d'atteinte musculaire. L'atteinte articulaire était observée chez tous les patients. Il s'agissait d'une polyarthralgie d'horaire inflammatoire dans tous les cas. Les arthrites étaient notées chez deux patients. Le syndrome de Raynaud était retrouvé chez deux patients. L'atteinte cutanée à type de mains de mécanicien était

observée chez six patients. Les anticorps antisynthétases étaient de type anti-Jo1 dans huit cas et anti-PL12 chez un seul patient.

L'atteinte pulmonaire était présente chez tous les patients. Il s'agissait d'une PI dans tous les cas. Elle était révélatrice dans cinq cas. Le délai moyen entre le diagnostic de la PI et le diagnostic de la maladie causale était de quatre mois (0-12 mois). L'atteinte pulmonaire s'est installée après le diagnostic chez deux patients avec un délai 18 mois dans les deux cas.

L'atteinte pulmonaire était d'évolution progressive chez six patients, révélée par une dyspnée dans cinq cas, par une toux sèche dans deux cas. Le délai moyen entre l'installation des symptômes respiratoires et le diagnostic de la PI était de quatre mois. La PI était d'installation aigue symptomatique d'emblée par une insuffisance respiratoire aiguë dans un cas. Dans les autres cas, elle était asymptomatique, recherchée de façon systématique. L'examen clinique avait objectivé des râles crépitants aux bases pulmonaires dans trois cas. Au moment de la survenue de la PI, quatre patients avaient de la fièvre et sept patients présentaient de façon concomitante d'autres signes de la maladie à savoir le déficit musculaire (n=3) ou une augmentation isolée des CPK (n=1), les arthralgies (n=6) et les signes cutanés (n=4) (Tableau 1).

Radiologie :

La radiographie du thorax a montré un syndrome interstitiel dans tous les cas. La tomodensitométrie (TDM) thoracique a confirmé la pneumopathie interstitielle dans tous les cas avec: un aspect en verre dépoli (n=8) (photo 1), un aspect en rayons de miel (n=1), un épaississement des septa interlobulaires (n=5), des bronchiectasies par traction (n=4) et des distorsions broncho-vasculaires (n=5). Les lésions touchaient les deux bases chez cinq patients.

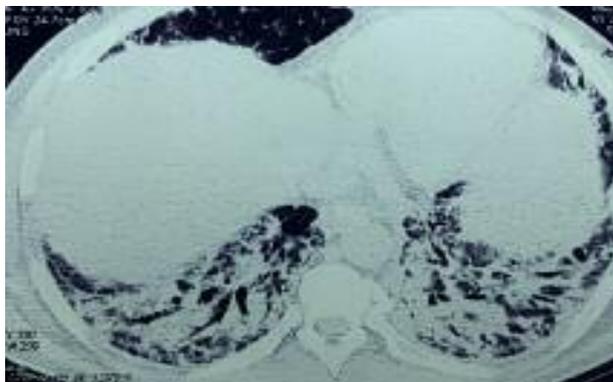


Figure 1: Tomodensitométrie thoracique : Aspect en verre dépoli des deux bases au cours d'un syndrome des antisynthétases.

Elles étaient réparties aux deux lobes inférieurs et au lobe moyen chez un patient avec une prédominance sous

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et évolutives des patients ayant un syndrome des antisynthétases

Genre /âge (ans)	Manifestations cliniques au moment du diagnostic du SAS	Manifestations cliniques au moment de diagnostic de la PI	Anticorps	Traitement de 1 ère ligne de la PI	Traitement d'entretien	Evolution
F/65	-Fièvre -Mains de mécanicien -Arthralgie -Dyspnée d'effort	-Fièvre -Mains de mécanicien -Arthralgie -Dyspnée d'effort	Anti-Jo1	CS	-	Favorable
F/66	-Myalgie -Déficit musculaire -Arthralgie	Myalgie -Déficit musculaire -Arthralgie	Anti-Jo1	CS+ MTX	-	Favorable
F/47	-Mains de mécanicien -Arthralgie -Raynaud -Toux sèche	-Toux sèche -Mains de mécanicien -Arthralgie -Raynaud	Anti-Jo1	CS+ CYC	-	Favorable
F/45	-Fièvre -Myalgie -Déficit musculaire -Arthralgie	-Fièvre -Myalgie -Déficit musculaire -Arthralgie	Anti-Jo1	CS+ MTX	A	Rémission
H/49	-Déficit musculaire -Arthralgie -Dyspnée d'effort - Mains de mécanicien	-Fièvre -insuffisance respiratoire aigue	Anti-Jo1	CS	MTX	Décès
F/35	-Déficit musculaire -Arthralgie -Arthrite	-Dyspnée d'effort	Anti-Jo1	CS+ CYC	MTX/ Rituximab	Favorable
H/68	-Arthralgie -Raynaud -Papules de Gottron	- Déficit musculaire -Dyspnée d'effort	Anti-Jo1	AINS	-	Favorable
H/56	-Dyspnée d'effort - Toux sèche -Mains de mécanicien -Arthralgie	-Dyspnée d'effort - Toux sèche -Mains de mécanicien -Arthralgie	Anti-Jo1	CS+ CYC	A	Favorable
H/59	-Fièvre -Dyspnée d'effort -Arthralgie -Mains de mécanicien -Myalgie	-Fièvre -Dyspnée d'effort -Arthralgie	Anti-PL12	CS	A	Décès

SAS : syndrome des antisynthétases, PI : pneumopathie interstitielle, CS : Corticoïdes, MTX : méthotrexate, CYC : Cyclophosphamide, A : azathioprine

pleurale. Un patient avait une PI diffuse. Il s'agissait d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) dans huit cas et d'une pneumopathie usuelle dans un cas.

Les explorations fonctionnelles respiratoires:

Les explorations fonctionnelles respiratoires ont été réalisées chez quatre patients, un syndrome restrictif a été observé dans les quatre cas. La capacité vitale forcée (CVF) était entre 61% et 69%.

Lavage broncho-alvéolaire :

Quatre patients ont eu un lavage broncho-alvéolaire, une

alvéolite lymphocytaire a été retrouvée chez deux patients. Dans les deux autres cas, une élévation des polynucléaires neutrophiles était notée.

L'étude histologique n'a pas été réalisée dans notre série en l'absence de doute sur le diagnostic étiologique de l'atteinte pulmonaire avec le tableau clinique très évocateur et la présence d'anticorps spécifiques.

Traitement et évolution:

Tous les patients ont reçu une corticothérapie à forte dose. Le traitement était basé sur les corticoïdes seuls

dans quatre cas avec évolution favorable dans deux cas. Dans les deux autres cas, la survenue d'une rechute de la PI avec aggravation progressive et installation d'une insuffisance respiratoire chronique a été notée malgré un traitement par corticoïde et cyclophosphamide. Les corticoïdes étaient associés au méthotrexate chez deux patients (indiqué pour l'atteinte musculaire) avec une évolution favorable chez un patient. Dans l'autre cas, de nombreuses rechutes musculaires, essentiellement du à une prise irrégulière du méthotrexate, étaient survenues. Le cyclophosphamide a été alors indiqué avec une évolution favorable. Les deux patients étaient en rémission concernant l'atteinte pulmonaire. L'association corticoïdes et cyclophosphamide par voie intraveineuse était d'emblée utilisée dans trois cas pour l'atteinte pulmonaire. Nous avons noté une nette amélioration des signes cliniques avec diminution des lésions sur la TDM thoracique de contrôle (photo 2) chez trois patients. Une seule patiente parmi les trois a présenté une nouvelle rechute musculaire et articulaire nécessitant le recours au rituximab avec rémission. Deux décès étaient survenus suite à l'installation d'une insuffisance respiratoire chez les deux patients avec un retard de diagnostic étiologique de la PI.



Figure 2: Tomodensitométrie thoracique : Diminution des lésions de la pneumopathie interstitielle après traitement par six cures de cyclophosphamide

DISCUSSION

Notre travail s'est intéressé à étudier l'atteinte pulmonaire au cours du syndrome des antisynthétases. Au cours de cette pathologie, l'atteinte pulmonaire s'associe de manière variable avec l'atteinte musculaire, articulaire, le syndrome de Raynaud et l'atteinte cutanée à type de mains de mécaniciens. Le SAS s'observe plus fréquemment chez la femme (1), cette prédominance féminine n'était pas nette dans notre série. Le SAS peut se voir à tout âge, mais survient fréquemment autour de 50 ans (2). Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic du SAS était de $54,4 \pm 11,2$ ans.

L'atteinte pulmonaire peut être grave et conditionne le pronostic vital, il s'agit dans la plupart des cas d'une PI.

La prévalence de la PI au cours du SAS varie de 70 à 100% (1,3) selon qu'elle a été recherchée systématiquement ou non. Elle était constante dans notre série puisqu'elle a été recherchée systématiquement. Le délai moyen entre l'atteinte pulmonaire et le diagnostic du SAS est de 6 mois (1) ce qui est comparable à nos résultats. La PI peut être révélatrice de la maladie (4) et se déclare en dehors d'une atteinte musculaire symptomatique (6) comme était le cas chez quatre de nos patients. Sa découverte peut être concomitante au diagnostic, ou recherchée de façon systématique. Ailleurs l'atteinte pulmonaire apparaît au cours de l'évolution de la maladie avec un délai moyen de 18 mois (1). Dans notre étude, deux patients ont déclaré l'atteinte pulmonaire au cours de l'évolution de la maladie avec un même délai. L'atteinte pulmonaire peut se manifester par une dyspnée d'effort dans plus de 50% cas et par une toux sèche dans plus de 30% des cas. Une fièvre associée peut être observée dans plus d'un quart des cas (1,6). La PI au cours du SAS évolue selon deux modes ; elle peut être aiguë, d'apparition brutale, réalisant un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë ou mimant un tableau infectieux sévère et nécessiter un traitement urgent en milieu de réanimation (4,5) ou être chronique, d'évolution progressive comme c'était le cas pour six de nos patients. Dans les autres cas, la PI est asymptomatique et elle est diagnostiquée sur les données de la TDM thoracique (7). La radiographie du thorax peut rester longtemps normale et les anomalies ne se voient qu'au stade tardif. L'examen clé pour le diagnostic est la TDM thoracique haute résolution. Elle montre des images en verre dépoli, des condensations, des épaississements des septas, des opacités réticulonodulaires ou des images en rayon de miel. Des épaississements péribronchovasculaires, des bronchectasies par traction peuvent aussi être notés. Les images observées sur la TDM haute résolution peuvent orienter vers le type histologique, en effet, dans une étude réalisée par Marie et al (1), une corrélation entre le type histologique supposé par les données de la TDM et celui prouvé par les données de la biopsie a été retrouvé chez les 22 patients qui ont eu une biopsie pulmonaire. L'atteinte la plus fréquente au cours du SAS est la PINS (1,3,7), comme c'était le cas de nos patients (8/9 patients). La pneumopathie commune est plus rare (1,3). Les pneumopathies organisées ont été aussi décrites au cours du SAS. Dans l'étude de 66 patients ayant une PI avec anti-Jo1 positifs, 16,6 % avaient une pneumopathie organisée dont six prouvées histologiquement (1). Le lavage broncho-alvéolaire n'a pas d'intérêt dans les PINS au cours du SAS. Il peut être contributif pour éliminer une infection dans les formes d'installation aiguë. Il montre habituellement une alvéolite lymphocytaire et dans les formes aiguës, on peut observer une alvéolite à prédominance neutrophilique (3). Les épreuves fonctionnelles respiratoires permettent, non seulement de déterminer la sévérité de l'atteinte

pulmonaire mais aussi de juger son évolution après traitement. L'atteinte typique est un trouble ventilatoire restrictif avec une baisse de la CVF et une altération de la diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). L'étude de la DLCO n'a pas été réalisée chez nos patients (elle n'était pas disponible dans notre centre). Dans l'étude de Marie et al (1), 73 % des patients avaient une diminution de la CVF et 59 % avaient une baisse de la DLCO.

Au cours du SAS, la fréquence et la gravité de la PI est influencée par la spécificité des anticorps antisynthétases. En effet, la fréquence de la PI est variable selon le type de l'anticorps retrouvé, il semble qu'elle est plus fréquente chez les patients ayant des anticorps anti-PL12/ PL7 par rapport à ceux ayant des anti-Jo1 (8,9). Dans une étude de 223 patients atteints d'un SAS, Hervier et al (8) ont montré que la PI était plus fréquente chez les patients ayant des anticorps anti-PL7 ou anti-PL12 par rapport aux patients ayant des anticorps anti-Jo1 (80 et 88 % versus 67%). De même dans la série de Marie et al (9), les patients ayant des anticorps anti-Jo1 présentaient moins de pneumopathie interstitielle par rapport à ceux qui avaient des anti-PL12/PL7 (68% vs 90%).

Le pronostic du SAS dépend du type de l'atteinte pulmonaire, de la spécificité des anticorps (9), du délai diagnostique et du délai de la mise en route du traitement (4). Chez deux de nos patients, le diagnostic a été retenu après un délai d'évolution de la symptomatologie pulmonaire de 12 mois, le traitement était institué tardivement avec l'installation d'une insuffisance respiratoire et le décès. Certaines études ont montré que les anticorps anti-PL12 et les anti-PL7 sont associés à une survie moins prolongée vu la sévérité de la pneumopathie interstitielle (4,9). Le pronostic de la pneumopathie au cours du SAS reste cependant réservé avec des taux de mortalité entre 8 et 29 % (7). Dans notre série, le taux de mortalité était de 22%. Chez ces patients, le décès peut être rattaché à une cause infectieuse ou à une insuffisance respiratoire (1).

Bien que le traitement de PI au cours du SAS ne soit pas

encore codifié à l'heure actuelle, les corticoïdes demeurent le traitement de première ligne. Dans notre série, deux patients parmi les trois qui ont eu une corticothérapie seule, étaient en rémission. Dans la série de Marie et al (1), 47 % des patients ont reçu des corticoïdes seuls avec obtention d'une rémission complète dans 38,7% des cas. Les cas graves d'emblée ou réfractaires semblent répondre au cyclophosphamide. L'azathioprine semble aussi donner des résultats satisfaisants. Dans la même série de Marie, huit patients avaient reçu du cyclophosphamide et treize patients étaient traités par azathioprine avec des taux similaires de rémission et d'amélioration de la PI (1). Les inhibiteurs de la calcineurine ont été utilisés chez des patients avec SAS réfractaires (au méthotrexate, cyclophosphamide, azathioprine ou au mycophénolate mofétil) ou en première intention avec des résultats encourageants (10,11). Les biothérapies semblent efficaces notamment le Rituximab dans les formes réfractaires d'après quelques cases report (12,13), ceci reste à confirmer par des séries. La réponse au traitement dépend du type histologique. En effet, les réponses favorables ont pour substratum histologique une pneumopathie interstitielle non spécifique ou une pneumopathie organisée (3).

Notre travail attire l'attention sur un syndrome rare avec une manifestation fréquente qui peut mettre en jeu le pronostic vital en cas de retard diagnostique. Toutefois il s'agit d'une étude descriptive avec un faible effectif. La recherche de tous les anticorps antisynthétases, devenue possible au cours de ces dernières années, peut voir augmenter la fréquence du diagnostic de ce syndrome.

CONCLUSION

Le syndrome des antisynthétases est une pathologie qui se distingue par une grande hétérogénéité. L'atteinte pulmonaire est fréquente et conditionne le pronostic de la maladie. Le traitement n'est pas à l'heure actuelle codifié et dépend des habitudes des équipes.

REFERENCES

1. Marie I, Josse S, Haltron PY et al. Interstitial lung disease in anti JO1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis care Res* 2013;65:800-8
2. Frikha F, Saidi N, Snoussi M et al. Le syndrome des antisynthétases : à propos de quatre observations et revue de la littérature. *Rev Pneumol Clin* 2012;68:351-60.
3. Jouneau S, Hervier B, Jutant EM et al. Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases. *Rev Mal Resp* 2015;32:618-28.
4. Bajocchi G, Piro R, Lombardini C, Cavazza A, Facciolo N. Acute respiratory distress syndrome – an undercover antisynthetase syndrome a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:424-8.
5. Ben Ghorbel I, Klii R, Lamloum M et al. Détresse respiratoire aiguë sévère révélant un syndrome des antisynthétases. *Rev Med Interne* 2009;30(2 Suppl):96.
6. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:459-67.
7. Dieval C, Ribeiro E, Mercié P, Blanco P, Long-Boursier M. Antisynthetase syndrome : a retrospective study of 14 patients. *Rev Med Interne* 2012;33:76-9.
8. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R et al. Hierarchical cluster and survival analysis of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are

- correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012;12:210-7.
9. 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;11:739-45.
 10. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martinez-Gomez X, Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarrés M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:436-9.
 11. Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1 patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:484-92.
 12. Basnayake C, Cash K, Blumberg P, Limaye V. Use of rituximab in histologically confirmed idiopathic inflammatory myositis: a case series. *Clin Rheumatol* 2015;34:371-7.
 13. Nalotto L, Iaccarino L, Zen M et al. Rituximab in refractory idiopathic inflammatory myopathies and antisynthetase syndrome: personal experience and review of the literature. *Immunol Res* 2013;56:362-370.