

## Syndrome des antisynthétases simulant une tuberculose pulmonaire

### *Antisynthetase syndrome simulating a pulmonary tuberculosis*

Berthé A<sup>1,2</sup>, Diop M M<sup>1,2</sup>, Touré P S<sup>1</sup>, Gueye D<sup>3</sup>, Faye F A<sup>2</sup>, Diop B M<sup>1</sup>, Ka M M<sup>1</sup>

1) Université de Thiès - UFR des Sciences de la Santé

2) Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Universitaire et Régional de Thiès

3) Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Universitaire et Régional de Saint-Louis

#### Résumé :

Le syndrome des antisynthétases est une maladie systémique rare, individualisé au sein du groupe des myopathies inflammatoires. Il s'agit d'une femme de 37 ans, admise pour une toux chronique, une dyspnée d'effort d'aggravation progressive, une faiblesse musculaire des ceintures, des arthralgies et des râles crépitant aux deux bases pulmonaires. La radiographie pulmonaire et le scanner mettent en évidence des lésions interstitielles aux deux bases pulmonaires.

Un traitement antituberculeux dans cette zone d'endémie a été institué deux fois sans succès malgré l'absence de BAAR dans l'examen des crachats. L'électromyogramme (EMG) trouvait un processus myogène diffus à prédominance proximale compatible avec une myopathie des ceintures.

La biologie objectivait : un syndrome inflammatoire, une élévation des enzymes musculaires et la présence d'auto-anticorps anti-Jo1. Le diagnostic du syndrome des antisynthétases a été retenu. Le traitement a consisté en une corticothérapie associée à l'Azathioprine. L'évolution a été favorable, marquée par une nette régression des signes musculaires et articulaires, une normalisation des anomalies biologiques.

**Mots clés :** Syndrome des antisynthétases, Pneumopathie interstitielle.

#### Summary

Antisynthetase Syndrome is a rare systemic disease, recognized as an inflammatory myopathy. A 37-year-old woman was admitted with chronic cough, increasing dyspnea upon effort, muscular weakness, polyarthritides and bilateral pulmonary crackles. The chest X-ray and CT scans confirmed the presence of interstitial lesions in the lower lobes. An antituberculosis treatment was given despite the negativity of sputum examination.

Electromyogram (EMG) identified a myogenic process compatible with inflammatory myopathy. The biological examinations: showed an inflammatory syndrome, elevated muscular enzymes and the presence of anti-Jo1 antibodies. The antisynthetasis syndrome diagnosis was therefore set up. Treatment consisted of corticosteroids associated with immunosuppressive (Azathioprine). The evolution was favorable with a complete regression of muscular and articular signs, a normalization of biological changes.

**Keywords:** Antisynthetasis syndrome, interstitial lung disease.

## Introduction

Le syndrome des antisynthétases est une maladie systémique rare, récemment individualisée au sein du sous-groupe des maladies inflammatoires idiopathiques, associant une myopathie inflammatoire, une polyarthrite, un phénomène de Raynaud et une hyperkératose fissuraire [1]. Il est fréquemment associé à une atteinte pulmonaire, surtout interstitielle. Celle-ci, fait toute la gravité de la maladie et conditionne le pronostic [2, 3,4]. Le diagnostic est posé devant la présence d'anticorps anti-ARNt synthétases, en particulier l'anti-Jo-1 [5,6]. Toutefois, la présentation clinique peut mimer une pneumonie interstitielle infectieuse, et incite les praticiens à faire un traitement probabiliste avec des antibiotiques voire des antituberculeux. Aussi, nous rapportons un cas d'un syndrome des antisynthétases révélé par une pneumopathie interstitielle, chez une patiente de 37 ans traitée à deux reprises pour une tuberculose pulmonaire non documentée, après l'échec d'un traitement antibiotique non spécifique bien conduit.

## Notre observation

Mme M.M, âgée de 37 ans a été hospitalisée le 28 juillet 2015 dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire et Régional (CHUR) de Thiès pour une pneumopathie dyspnéisante. Auparavant, elle avait consulté à plusieurs reprises dans différentes structures sanitaires, où un traitement antibiotique avait été prescrit à chaque fois. Après échec de ce traitement bien conduit, un traitement antituberculeux a été instauré à deux reprises (en 2014 et en 2015) malgré une recherche négative des BAAR à l'examen direct et le GenExpert des crachats. Devant l'aggravation et la persistance des symptômes, elle a décidé de consulter au CHUR de Thiès où elle fut retenue pour une exploration.

L'épisode actuel de sa maladie remontait à deux mois auparavant, marqué par une toux chronique productive associée à une dyspnée d'effort progressivement croissante évoluant dans un contexte d'altération profonde de l'état général. Puis, sont apparues une polyarthralgie inflammatoire périphérique intéressant les grosses et les petites articulations, des myalgies prédominant au niveau des racines (cuisse et épaule) et une fièvre prolongée. Il y avait une impotence fonctionnelle des membres. Par ailleurs, l'interrogatoire n'avait pas retrouvé une symptomatologie en rapport avec un syndrome de Raynaud.

L'examen clinique à l'admission retrouve un état général altéré au stade 3 de l'OMS, un indice de masse corporelle à 16.5 Kg/m<sup>2</sup>. La température était à 38° et la tension artérielle à 110/80 mm Hg. La marche et la station debout était impossible. Les articulations étaient douloureuses à la mobilisation, sans déformation ni ankylose. L'aspect de la peau était sans anomalie. Il était noté un déficit musculaire intéressant les ceintures scapulaires et pelviennes et des râles crépitants aux deux bases pulmonaires.

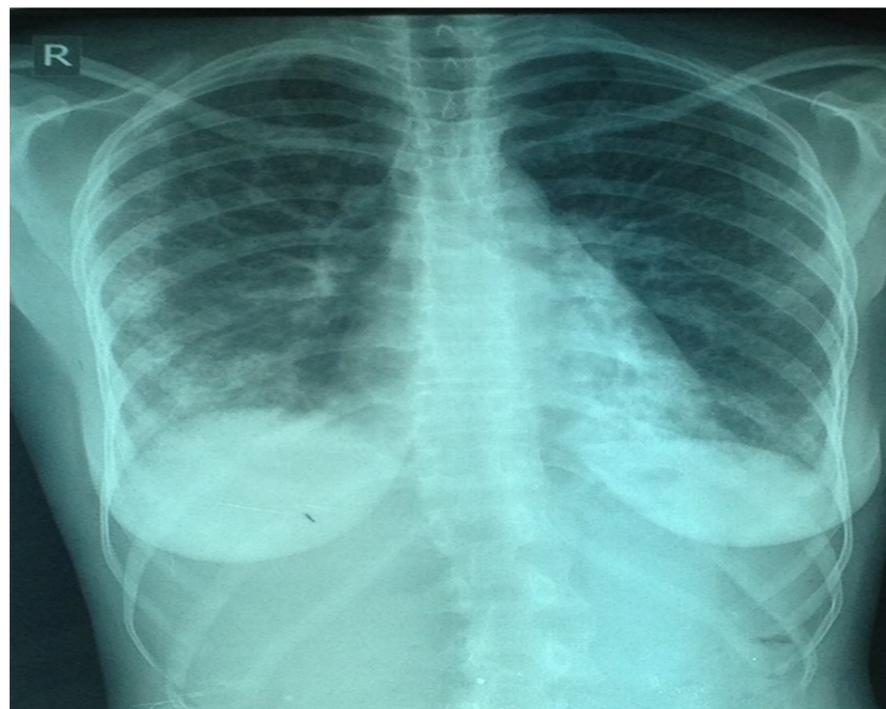
Le bilan biologique objective une anémie hypochrome microcytaire à 10.3 g/dl avec VGM à 71µ<sup>3</sup> et CCMH à 28%, une hyperleucocytose à 19 000/mm<sup>3</sup> prédominant sur les neutrophiles, une thrombocytose à 921 000/mm<sup>3</sup>. Un syndrome biologique inflammatoire avec CRP à 96 mg/l et une VS accélérée à la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> heure. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine était négative. Les prélèvements microbiologiques, en particulier la recherche de mycobactéries (crachat BAAR et GenXpert) étaient négatifs. La créatinine phosphokinase (CPK) était très augmentée à 5088 UI/l et l'électromyogramme (EMG) objectivait un processus myogène diffus à prédominance proximale compatible avec une myopathie des ceintures. La recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles était positive à 15.0 (N : < 1.1) alors que les anticorps anti DNA natifs sont revenus négatifs.

Les anticorps anti ECT avaient permis de mettre en évidence les anticorps anti Jo-1 (83 U/ml : N < 7) et les anticorps anti SSA/Ro (237 U/ml : N < 7). La radiographie pulmonaire mettait en évidence un infiltrat réticulaire prédominant au niveau des deux bases pulmonaires (Figure 1). Le scanner thoracique objectivait une pneumopathie

interstitielle diffuse non spécifique dans sa forme non fibrosante pure (Figure 2).

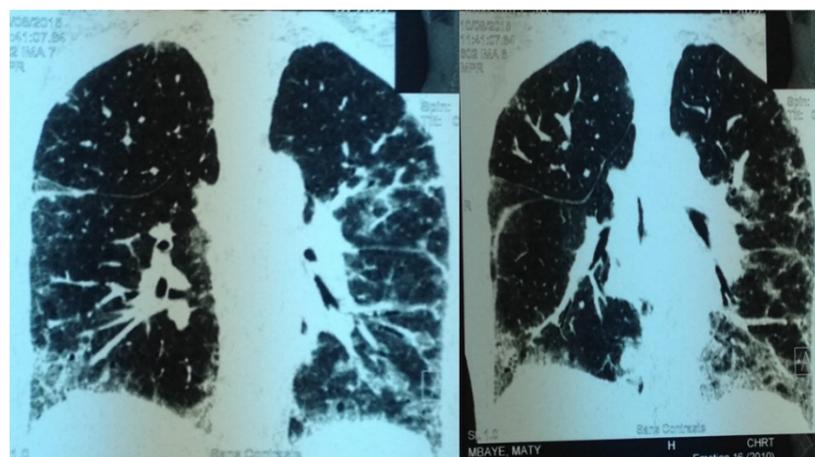
La biopsie musculaire et les explorations fonctionnelles respiratoires n'ont pas été réalisées.

A ce stade, le diagnostic de syndrome des antisynthétases était porté devant l'association d'une myosite, d'une pneumopathie interstitielle, d'une altération de l'état général et de la mise en évidence d'anticorps anti-Jo1.



**Figure 1: radiographie du thorax montrant un infiltrat réticulaire et micronodulaire bilatéral**

Une corticothérapie par voie intraveineuse à fortes doses (Solumedrol 120 mg) a été instituée, puis relayée par la voie orale (Prednisone 1mg/kg/j pendant 3 semaines puis doses dégressive + traitement adjuvant). L'évolution clinique était lentement favorable après un mois de traitement. Devant la persistance des épisodes de dyspnée paroxystique surtout nocturne, il a été décidé d'adjoindre à la corticothérapie, un traitement immunosuppresseur en particulier l'Azathioprine (Imurel 50 mg). Deux mois après le début du traitement, l'évolution clinique était favorable. La patiente marchait de nouveau, les CPK étaient à 200 UI/L et la CRP normalisée.



**Figure 2: image scanographique montrant des lésions réticulaires et micronodulaires bilatérales**

## Discussion

La prévalence du syndrome des antisynthétases n'est pas clairement définie, surtout en Afrique au Sud du Sahara. Celle-ci, pourrait s'expliquer par la rareté des publications sur le sujet. Toutefois, sa fréquence serait estimée à un tiers des cas de myosite [7]. Ce syndrome est le plus souvent retrouvé chez la femme jeune d'âge mûr [2, 5,8]. L'âge moyen au moment du diagnostic des patients atteints d'un syndrome des antisynthétases anti-Jo-1-positif est de 50 ans [9,10]. Ce taux est supérieur à celui trouvé chez notre patiente qui est de 37 ans. Aussi, il peut survenir à un âge plus avancé comme dans la série de Theilackera [11] où la moyenne d'âge était de 70 ans.

Les manifestations cliniques associées à l'anticorps anti-Jo1 sont bien connues. La myopathie inflammatoire s'associe très fréquemment à une atteinte du poumon, essentiellement interstitielle. Elle peut être aiguë, révélant la maladie ou apparaissant au cours du suivi. La fréquence de l'atteinte pulmonaire au cours de la maladie est évaluée entre 50 et 100% et constitue un facteur de mauvais pronostic [4,12]. Les symptômes pulmonaires sont au premier plan, et peuvent masquer la symptomatologie musculaire. Ils comportent essentiellement une dyspnée (50 à 100 % des cas), principalement d'effort, et une toux sèche et persistante (2 à 100 % des cas) [2]. Chez notre patiente, la dyspnée et la toux étaient au-devant du tableau clinique. Cependant, la toux, sèche au début, était devenue productive et persistante. Dans une étude récente, 31% des patients présentant une pneumopathie interstitielle et des anticorps anti-Jo-1 répondent aux critères d'un diagnostic de myosite dès le début et 56% des patients ont finalement développé une myosite sur un suivi médian de 62 mois [13].

Les signes d'accompagnement du syndrome des antisynthétases sont retrouvés avec une fréquence variable : 94% pour l'arthrite inflammatoire, 62% pour le phénomène de Raynaud, 71% pour le signe de mains de mécanicien [5]. Cet aspect décrit dans la littérature comme une hyperkératose fissuraire des pulpes et des bords latéraux des doigts, est caractéristique du syndrome des antisynthétases mais n'était pas présent dans notre observation. Sa fréquence est variable selon les séries allant de 21 à 71% [14]. Cependant, sa présence n'est pas nécessaire pour confirmer la maladie. Bien que non spécifique [6], ce signe est particulièrement important et permet d'orienter le diagnostic, notamment en cas de dermatomyosite amyopathique [6, 15].

L'atteinte musculaire et articulaire est rapportée respectivement dans 91% et 71% des cas [14] comme en témoigne notre observation. Ses symptômes sont apparus très tardivement chez notre patiente. Ceci, aurait pu expliquer l'errance diagnostique constatée. Bien qu'absente chez 14 % des patients de la série princeps décrivant le SAS, l'atteinte musculaire a permis d'individualiser le SAS comme une myopathie inflammatoire. D'après les données les plus récentes, la prévalence de l'atteinte musculaire varie entre 74 et 100 % [7, 16]. Toutefois, elle est parfois inférieure à celle de la pneumopathie interstitielle.

L'intérêt de mettre en évidence ces signes devant une pneumopathie interstitielle isolée, est de donner aux cliniciens une orientation diagnostique dès l'examen clinique afin de rechercher les anticorps anti-JO1.

Le rôle des anti-jo1 dans l'apparition de la pneumopathie interstitielle n'est pas clair. L'auto-immunité à médiation cellulaire étant prédominante dans le déterminisme des lésions de myopathie inflammatoire, on peut évoquer l'intervention de cytokines produites par les lymphocytes T dans la stimulation des fibroblastes pulmonaires [17]. Le taux d'anticorps anti-Jo1 ne semble pas corrélé à l'intensité des symptômes. En revanche, il semble suivre l'évolution de la maladie, pouvant disparaître sous traitement [18].

Les signes radiologiques évocateurs de pneumopathie interstitielle sont définis par un syndrome interstitiel de type réticulonodulaire ou alvéolo-interstitiel, bilatéral, localisé ou diffus, intéressant préférentiellement les deux tiers inférieurs des champs pulmonaires [19]. La radiographie thoracique est strictement normale ou d'interprétation difficile en cas de pneumopathie interstitielle limitée ou débutante [4,12]. Ainsi, cet examen s'avère insuffisant pour le dépistage au stade précoce de pneumopathie interstitielle. La tomographie haute résolution (TDM-HR) en coupes millimétriques est l'examen radiologique de choix des pneumopathies interstitielles et permet de fournir des indications concernant l'activité et l'ancienneté de la pneumopathie interstitielle. Dans notre observation la radiographie pulmonaire et le scanner thoracique avaient confirmé la présence de lésions interstitielles qui prédominaient au niveau des bases pulmonaires.

Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie représente la pierre angulaire du traitement [20,21]. Au cours de syndrome des

antisynthétases, plusieurs arguments incitent à proposer rapidement un traitement plus agressif que les seuls corticoïdes : différentes études ont montré que la survie globale et la réponse aux corticoïdes étaient moins bonnes chez les patients avec AAS. Les rechutes sont plus fréquentes lors de la phase de diminution des corticoïdes que chez les patients sans AAS [8,9]. Notre observation illustre bien cette mauvaise réponse des corticoïdes utilisés seuls. L'utilisation d'une association corticoïdes et immunosuppresseurs d'emblée pourrait être utile dans les cas les plus sévères, notamment l'association corticoïdes et bolus de cyclophosphamide puis relayé par une association corticoïdes et azathioprine [6]. Ce choix thérapeutique a permis une évolution clinique et biologique favorable chez notre patiente. Trois évolutions sous traitement ont été rapportées avec des fréquences variables selon les critères diagnostiques et le moment des évaluations : résolution (20 % des cas), stabilité (80 %) ou aggravation (20 %) [22]. Après 1 an de recul chez notre patiente, l'évolution clinique reste favorable avec un gain de poids notable.

## Conclusion

Le syndrome des antisynthétases est une maladie systémique rare. La survenue d'une atteinte pulmonaire est fréquente et constitue un facteur de mauvais pronostic. Le diagnostic est posé devant des signes cliniques et radiologiques évocateurs associé à la présence d'anticorps anti-ARNt synthétase. Le manque de spécificité des symptômes pulmonaires et la méconnaissance de cette pathologie par les praticiens est source de retard diagnostique. Ainsi, la recherche des anticorps anti-Jo1 devrait être systématique en présence d'une maladie pulmonaire interstitielle qui ne fait pas la preuve de son origine. Le recours aux immunosuppresseurs doit être précoce, devant une cortico-résistance ou un échappement aux corticoïdes, avant que les lésions pulmonaires ne soient irréversibles.

## REFERENCES

- Guillevin L.  
Cas difficiles en médecine interne  
*Maloine 2014 ; 96 – 101*
- Rabhi S, Tazi-mezalek Z, Harmouche H et al  
Syndrome des antisynthétases : mise au point  
*Journal Marocain des Sciences Médicales 2010 ; 17(4) : 6-10*
- Danko K, Andrea P, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G.  
Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases.  
*Medicine 2004; 83: 35-42.*
- Marie I, Hachulla E, Chérin P et al  
Maladie pulmonaire interstitielle dans la polymyosite et la dermatomyosite  
*Arthritis & Rheumatism 2002; 47(6): 614-622.*
- Bergoin C, Bure M, Tavernier J-Y et al  
Le syndrome des antisynthétases  
*Rev Mal Resp 2012 ; 19 : 371-374*
- Jouneau S, Baptiste H, Etienne-marie J et al  
Manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases  
*Maladie respiratoire 2014 ; 32 (6) : 618-628*
- Hervier B, Devilliers H, Stanciu R et al.  
Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-Tran synthetase antibody specificity.  
*Auto-immune Rev 2012 ; 12:210-7.*
- Love LA, Leff RL, Fraser DD et al  
A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups.  
*Medicine 1991 ; 70 : 360-74.*
- Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL. et al.  
Polymyosite, fibrose pulmonaire et autoanticorps contre les enzymes aminoacyl-tRNA synthétase.  
*Q J Med 1990; 77 (282): 1019-38*
- Mileti LM, Strek ME, Niewold TB et al.  
Caractéristiques cliniques des patients atteints d'anticorps anti-Jo-1: une expérience de centre unique.  
*J Clin Rheumatol 2009; 15 (5): 254-5.*
- Theilackera L.R, Brandão F.S, Goularta F.V et al  
Antisynthétases Syndrome: two case reports and literature review  
*Rev Bras Rheumatol 2015; 55(2):177-180*

- 12- Marie I, Dominique S.  
Atteinte pulmonaire au cours des polymyosites et des dermatomyosites :  
La pneumopathie interstitielle.  
*Presse Med.* 2006; 35: 683-95.
- 13- Tillie-leblond I, Wislez M, Valeyre D et al.  
Maladie pulmonaire interstitielle et anticorps anti-Jo-1: différence entre  
l'apparition aiguë et progressive.  
*Thorax.* 2008; 63 (1): 53-9.
- 14- Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, Lange R et al.  
Aspects cliniques et sérologiques chez les patients atteints d'anticorps  
anti-Jo-1 - un éventail évolutif de manifestations de la maladie.  
*Clin Rheumatol.* 2000; 19 (5): 371-7
- 15- Joshua S, Jeffrey J, Kevin K.  
Maladie pulmonaire interstitielle associée à la myosite et syndrome  
antisyntétase  
*J Bras Pneumol* 2011 ; 37 (1): 100-109
- 16- Labirua-iturburu A, Selva-o'callaghan A, Vincze M et al  
Anti-PL7 antisyntetase syndrome: clinical manifestations in a series of  
patients from a European multicenter study and review of the literature  
*Medicine* 2012 ; 91 : 206-11
- 17- Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J et al  
Anti-JO1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease  
*Brit Med* 1984; 289 : 151-2
- 18- Imbert-masseau A, Hamidou M, Agard C et al  
Le syndrome des antisyntétases.  
*Revue du rhumatisme* 2003 ; 70 : 363-370.
- 19- Callen JP. Dermatomyositis. *Lancet.* 2000; 355: 53-7.
- 20- Choy EH, Isenberg DA.  
Treatment of dermatomyositis and poly-myositis.  
*Rheumatologies* 2002;41:7-13.
- 21- Briot K, Roux C.  
Ostéoporose cortico-induite.  
*Rev Med Interne* 2013;34:315-23.
- 22- Marie I, Josse S, Decaux O, et al.  
Comparison of long-term outcome between anti-jo1- and anti-pl7/pl12  
positive patients with antisyntetase syndrome.  
*Autoimmun Rev* 2012; 11:739-45.