



Syndrome des antisynthétases : diagnostic et traitements

Rev Med Suisse 2015; 11 : 808-12

D. Allali
J. D. Seebach

Dr Daniele Allali
Pr Jörg D. Seebach
Service d'immunologie
et d'allergologie
HUG, 1211 Genève 14
daniele.allali@hcuge.ch
joerg.seebach@hcuge.ch

The anti-synthetases syndrome: diagnostic and treatments

The anti-synthetases syndrome is a rare disease with a specific constellation of clinical symptoms present in a subset of patients with inflammatory myopathy. Besides constitutional symptoms and myositis, it is associated with mechanic's hands, Raynaud phenomenon, and non-erosive arthritis. This syndrome is characterized by the presence of one of eight auto-antibodies to aminoacyl-transfer ribonucleic acid synthetase enzymes in the serum. Interstitial lung disease is more frequent in this subpopulation of inflammatory myopathy and worsens the patient's prognosis.

Le syndrome des antisynthétases (SAS) fait partie des myopathies inflammatoires. Il est caractérisé, outre une clinique évocatrice, par des anticorps antisynthétases, dont huit sont connus pour le moment. Mettre en évidence ce syndrome oriente le clinicien et le rend attentif au suivi des fonctions pulmonaires et d'une imagerie pulmonaire à la recherche d'une pneumopathie interstitielle en particulier, qui est plus fréquente dans ce sous-groupe de population atteint de myosite et qui aggrave le pronostic de ces patients. C'est donc un diagnostic rare mais important à ne pas manquer.

CAS CLINIQUE

Un patient cambodgien de 40 ans se présente aux Urgences avec une tétraparésie proximale, confirmée à l'examen clinique, une dyspnée, des arthralgies, une dysphagie et un état fébrile depuis un mois. Le bilan biologique retrouve à l'entrée une CRP à 35 mg/l, une VS à 14 mm, des CK > 7000 UI/l, des ASAT et ALAT augmentées et un infiltrat pulmonaire bibasal à la radiographie du thorax. Le CT thoracique révélera des images compatibles avec une pneumopathie interstitielle de type non spécifique (NSIP). Le

bilan est complété par des fonctions pulmonaires qui révèlent un trouble de diffusion du CO de degré modéré et l'électroneuromyographie (ENMG) est compatible pour une myosite. Le bilan immunologique met en évidence un anticorps anti-Jo-1. Ainsi, cette constellation clinico-biologique associant myosite-arthralgie-dysphagie-pneumopathie interstitielle et anti-Jo-1 positif est compatible avec un syndrome des antisynthétases (SAS).

INTRODUCTION

Les myopathies inflammatoires idiopathiques, définies en 1975 par Peter et Bohan,¹ sont caractérisées par: une faiblesse musculaire proximale progressive, une augmentation des valeurs de la créatine kinase sérique, des anomalies caractéristiques à l'électromyographie et un infiltrat inflammatoire des muscles squelettiques à la biopsie. De récentes études ont montré que la fréquence d'auto-anticorps chez les patients avec une myopathie inflammatoire idiopathique pouvait atteindre 80%. Il y a des anticorps spécifiques et d'autres associés à ces myosites. Nous allons nous concentrer dans cet article sur les anticorps antisynthétases (AAS) qui sont des anticorps spécifiques des myosites et qui définissent, associés à certains paramètres cliniques, le syndrome des antisynthétases (SAS) (tableau 1). Les myopathies inflammatoires idiopathiques, pathologies rares, affectent onze personnes par 100 000 habitants.^{2,3} Dans ce groupe, on retrouve dans 35-40% des cas des AAS associés à la myopathie inflammatoire. Ainsi, en 1990,⁴ Marguerie et coll. décrivent le SAS qui allie une symptomatologie typique à des AAS. Connors et coll.⁵ proposent, en 2010, des critères pour le SAS (tableau 2). Sur le plan biologique, les synthétases jouent un rôle important dans la synthèse des protéines.



Tableau 1. Critères diagnostiques pour les polymyosites et dermatomyosites

(D'après réf.¹).

- Faiblesse musculaire proximale symétrique mise en évidence à l'examen clinique
- Elévation des enzymes musculaires squelettiques (CK, aldolase)
- Triade électromyographique avec petit potentiel court et polyphasique d'unité motrice, ondes positives pointues, irritabilité insertionnelle et décharges répétées, bizarres et de hautes fréquences
- Biopsie musculaire avec anomalies de dégénération, régénération, nécrose, phagocytose et infiltrat mononucléé interstitiel
- Rash typique de la dermatomyosite incluant rash héliotrope, signe et papules de Gottron

Tableau 2. Critères proposés pour le syndrome des antisynthétases

(D'après réf.³).

Les patients doivent avoir:

- Anticorps anti-tRNA synthétases sériques

Plus une ou plusieurs des conditions suivantes:

- Evidance de myosites selon les critères de Bohan et Peter
- Evidance de pneumopathie interstitielle définie par les critères de la Société américaine thoracique (ATS)
- Evidance d'arthrite à l'examen clinique ou à la radiographie
- Fièvre persistante inexpiquée
- Phénomène de Raynaud
- Mains de mécanicien

On connaît à l'heure actuelle huit différents AAS (tableau 3). Notons qu'il est exceptionnel de se trouver en présence simultanée de deux AAS. Dépendant de l'anticorps en présence, l'expression clinique de la maladie est différente.

EXPRESSION CLINIQUE DES PATIENTS AVEC ANTI-JO-1

Les patients ayant un SAS avec l'anticorps anti-Jo-1 ont davantage d'atteintes musculaires, articulaires et des mains de mécanicien.⁶ Dans une étude française récente, on retrouve que 78-91% des patients ayant un anti-Jo-1 ont une

Tableau 3. Différentes catégories d'anticorps anti-synthétases

(D'après réf.⁴). SAS: syndrome des antisynthétases. * Recherchés par le laboratoire des HUG.

Auto-anticorps	Aminoacyl-tRNA synthétase ciblé
Anti-Jo-1* (60-80% des SAS)	Histidine
Anti-PL7* (10-15% des SAS)	Thréonine
Anti-PL12* (10-15% des SAS)	Alanine
Anti-EJ*	Glycérine
Anti-OJ	Isoleucine
Anti-Zo	Phénylalanine
Anti-KS	Asparagine
Anti-YRS	Tyrosine

myosite, souvent plus sévère,⁷ en comparaison avec des patients ayant des anti-PL7 ou PL12 qui ne présentent une myosite que dans 51-67% des cas.⁷

EXPRESSION CLINIQUE DES PATIENTS NON ANTI-JO-1 : ANTI-PL7, ANTI-PL12, ANTI-OJ, ANTI-KS

L'atteinte pulmonaire se retrouve entre 67 et 100% des SAS mais prédomine lors de la présence de certains AAS. Dans le cadre des anticorps anti-PL12, trois différentes séries retrouvent une très faible prévalence de symptômes rhumatologiques.⁸⁻¹⁰ Effectivement, les patients avec anti-PL12 présentent principalement une atteinte cutanée, vasculaire (syndrome de Raynaud), pulmonaire (100%),⁸ une relativement haute prévalence d'atteinte œsophagienne (23,5%) et faible atteinte musculaire (41%).⁸ Il est même retrouvé chez plus de 50% de ces patients (PL12 ou PL7) une atteinte pulmonaire isolée sans atteinte musculaire.^{7,9} Labirua et coll.¹¹ ont réalisé la plus large étude de patients atteints d'un SAS avec l'anti-PL7 et ont retrouvé 77,8% d'atteintes pulmonaires interstitielles, 75% de myosites et 56% d'arthrites. Au final, Friedman et coll. ont décrit dix patients atteints d'un SAS avec l'anti-KS, PL12 ou OJ ayant une atteinte pulmonaire sans évidence clinique de myosite.^{6,12} Ainsi, le SAS, bien que faisant partie des myopathies inflammatoires, peut se présenter sans atteinte musculaire, retardant le diagnostic. Donc, un patient avec des mains de mécanicien et une dyspnée doit nous faire penser à un SAS!

TRAITEMENTS³

Pour l'heure, il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée concernant le traitement du SAS. Les grandes études sont faites, au vu du plus grand nombre de patients, sur des patients ayant une polymyosite (PM) et une dermatomyosite (DM) et sont rarement ciblées sur les patients ayant un SAS spécifiquement. Ainsi, le choix de l'immunosuppresseur repose sur les habitudes du prescripteur ainsi que sur le profil des effets secondaires (tableau 4).

Première ligne de traitement des polymyosites et dermatomyosites

Corticostéroïdes (CS)

On instaure généralement au moment du diagnostic des CS à 1 mg/kg/j. Après quatre à huit semaines et selon l'évolution clinique, une diminution de la dose peut être entreprise.³ L'utilisation de méthylprednisolone à raison d'1 g/kg/j en traitement pulsé pendant trois jours peut être évoquée lors d'atteinte extramusculaire sévère. En l'absence de réponse après douze semaines ou lors d'effets secondaires liés à la prise des CS, un traitement immunosuppresseur doit être évoqué en plus.

Azathioprine (AZA)

Plusieurs rapports de cas ou études rétrospectives montrent une efficacité entre 57 et 75% de l'AZA comme traitement des polymyosites et dermatomyosites à une dose comprise entre 2 et 3 mg/kg/j. Dalakas et coll. ont montré cependant que l'efficacité de l'AZA sur le muscle, quand



Tableau 4. Mécanisme d'action des traitements

(D'après réf.¹⁴). Ig IV: immunoglobulines intraveineuses; MMF: mycophénolate mofetil; PM: polymyosite; DM: dermatomyosite

Traitement de première intention	Corticostéroïdes	Inhibent le recrutement, la migration et la prolifération des lymphocytes; diminuent la synthèse d'IL-1, IL-2, TNF alpha et des prostaglandines
	Azathioprine	Inhibe la synthèse des purines
	Méthotrexate	Bloque la dihydrofolate réductase nécessaire à la synthèse des purines, entraîne une diminution de la prolifération et de l'activation des cellules T
Traitement de deuxième intention	Ig IV	Interfèrent avec les cytokines, le complément, le récepteur Fc et certaines molécules de surface. Neutralise les autoanticorps pathogènes. Interragissent avec les cellules B, T et dendritiques
	MMF	Cet inhibiteur sélectif de l'inosine monophosphate déshydrogénase entraîne le blocage de la synthèse de novo des purines, diminue la prolifération des lymphocytes B et T
	Ciclosporine et tacrolimus	Inhibent le signal de transduction des cellules T et la transcription de l'IL-2
Biologique	Anti-TNF alpha	<i>Non recommandé dans le traitement des PM/DM</i>
	Rituximab	Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 entraînant la déplétion des cellules B

elle se manifeste, n'apparaît qu'après au minimum six à huit mois de traitement.¹³

Méthotrexate (MTX)

Il n'y a pas non plus d'étude randomisée contrôlée qui compare l'efficacité du MTX aux CS seuls. On remarque cependant, grâce à quelques études rétrospectives, que ce traitement est efficace à une dose de 20 à 25 mg/semaine. Une étude comparant l'efficacité du MTX à l'AZA comme traitement des polymyosites et des dermatomyosites n'a pas retrouvé de différence significative. Mais le MTX semble agir plus rapidement que l'AZA avec une efficacité sur les muscles (*testing* de force et CK) après six à huit semaines.¹⁴ Dans le cas spécifique du SAS, une étude rétrospective a montré une meilleure réponse chez les patients traités par MTX comparés à ceux avec AZA. Enfin, lors d'un échec du traitement de MTX ou d'AZA seuls, une combinaison des deux traitements avant de passer à un traitement plus cytotoxique peut être essayée.

Traitements de deuxième ligne

Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Elles ont été utilisées chez quinze patients atteints d'une dermatomyosite résistant aux stéroïdes (2 g/kg sur deux jours, une fois par mois pendant trois mois) et comparées au placebo, montrant une amélioration significative de la force musculaire, de la peau et de l'histologie musculaire.¹⁵ Les Ig IV peuvent être utilisées lors d'intolérance due aux effets secondaires des autres immunosuppresseurs ou lorsqu'ils sont contre-indiqués. Enfin, depuis peu, les atteintes césophagiennes sévères entamant le pronostic vital peuvent être traitées en première intention avec les Ig IV, en plus de hautes doses de CS.¹⁶

Ciclosporine (CSP) et tacrolimus

Cavagna et coll.¹⁷ ont réalisé une étude rétrospective chez dix-sept patients avec un anti-Jo-1 et ayant une pneumopathie interstitielle. Ils les ont traités dans un premier temps avec 1 mg/kg de CS pendant un mois et ont remarqué une aggravation des fonctions pulmonaires. Puis ils ont

ajouté de la ciclosporine à 3 mg/kg/j associée aux mêmes doses de stéroïdes et ont suivi l'évolution pendant 96 mois. Ils ont remarqué une amélioration de la fonction pulmonaire et de l'imagerie. Enfin, plusieurs études ont retrouvé une efficacité de 3-5 mg/kg/j de ciclosporine pour une pneumopathie interstitielle résistant au traitement aux CS, aux autres immunosuppresseurs et aux Ig IV.^{3,18} D'autres auteurs^{19,20} ont retrouvé un bénéfice (anecdotique) au tacrolimus chez des patients atteints d'un SAS avec une atteinte pulmonaire interstitielle.

Cyclophosphamide (CYC)

Les données quant à l'utilisation du CYC dans les PM et DM sont controversées et il devrait être réservé aux atteintes pulmonaires interstitielles sévères liées aux PM et DM.

Mycophénolate mofetil (MMF)

Plusieurs études ouvertes ou rapports de cas ont rapporté l'utilisation du MMF. Une étude rétrospective a retrouvé une efficacité du MMF lors d'atteinte pulmonaire interstitielle au stade précoce.²¹ Cependant, des effets secondaires sous forme d'infections opportunistes sévères en lien avec l'utilisation de MMF ont été rapportés.²²

Echange plasmatique

Une étude randomisée contrôlée par placebo a montré l'absence de bénéfice à l'échange plasmatique pour les patients atteints de DM ou PM.²³

Biothérapies

Anti-TNF α

Basé sur quelques revues et rapports de cas, il n'est pas recommandé d'utiliser l'anti-TNF alpha chez les patients avec une DM/PM résistant au traitement.

Rituximab (RTX)

Il y a un enthousiasme récent à traiter les atteintes pulmonaires interstitielles avec cet anticorps monoclonal ciblé sur les lymphocytes B. Une étude rétrospective sur le



SAS traité par RTX en plus des stéroïdes, avec un suivi de six mois, a montré une amélioration des fonctions pulmonaires et de l'imagerie chez sept des onze patients.²⁴ Cependant, l'étude fut difficile à interpréter, les patients ayant tous en plus un autre traitement immunosuppresseur. Marie et coll. ont rapporté également une amélioration des fonctions pulmonaires et de l'imagerie chez onze patients traités par RTX après échec d'un traitement immunosuppresseur de première ligne.²⁵

PRONOSTIC

Marie et coll. ont étudié le pronostic de 86 patients atteints d'un SAS avec anti-Jo-1. Ils ont trouvé que seulement 4,7% des patients ont pu arrêter leur traitement immunosuppresseur, 15,1% étaient en rémission, 69,7% avaient une amélioration de leur symptomatologie et 20,9% voyaient leur état s'aggraver. Les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient l'âge, l'atteinte pulmonaire et œsophagienne, la calcinose cutanée et la présence d'un cancer.²⁶ Le pronostic était cependant généralement mal défini mais l'atteinte pulmonaire interstitielle semblait être la principale cause de décès. De plus, l'atteinte pulmonaire liée au SAS semblait répondre moins bien aux traitements et être plus agressive. En outre, le pronostic semblait différent si le SAS était accompagné de l'anti-Jo-1 ou d'un autre antisynthétase. Aggarwal et coll.²⁷ ont mené une étude rétrospective sur 202 patients SAS et retrouvé un pronostic de l'atteinte pulmonaire plus sévère chez les patients ayant un SAS non Jo-1 au vu d'un délai au diagnostic plus long (moins d'atteinte musculaire), entraînant par ce biais un pronostic plus sombre. Mais, de manière intéressante, la mortalité était similaire dans le groupe Jo-1 et le groupe non Jo-1.

CAS CLINIQUE (SUITE)

Le patient a d'abord été mis au bénéfice d'une corticothérapie avec relais par ciclosporine. Devant l'inefficacité de ce traitement, le patient a bénéficié de deux cures d'Ig IV qui ont permis de stabiliser la situation musculaire et digestive. Un traitement d'azathioprine a ensuite été prescrit, mais s'est compliqué d'une hépatite médicamenteuse. Ainsi et depuis deux ans, le patient était sous tacrolimus associé à de petites doses de CS

permettant jusqu'à ces derniers mois une stabilisation de l'atteinte musculaire, digestive et pulmonaire. Depuis deux mois, la clinique s'est modifiée avec la réapparition d'une dysphagie, de douleurs et de faiblesses musculaires qui ont justifié alors de nouvelles cures d'immunoglobulines et l'augmentation des CS. Actuellement, et ce depuis la majoration des corticostéroïdes et l'administration des Ig IV, la situation clinique s'est nettement améliorée.

CONCLUSION

Le SAS fait partie des myopathies inflammatoires. Cependant, il est important de noter qu'il ne se résume pas uniquement à une atteinte musculaire. Plus encore, certains patients, selon l'anticorps en présence, peuvent ne pas avoir d'atteinte myositique, ce qui peut d'ailleurs retarder le diagnostic et péjorer ainsi le pronostic. Il faut ainsi penser à rechercher un syndrome des antisynthétases en présence, par exemple, d'une pneumopathie interstitielle d'origine peu claire, même sans atteinte musculaire. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Huit anticorps antisynthétases sont connus. Quatre, pour le moment, sont recherchés dans nos laboratoires: anti-Jo-1 (60-80% des syndromes antisynthétases (SAS)), anti-PL7 (10-15% des SAS), anti-PL12 (10-15% des SAS), et anti-EJ
- > Il faut penser à chercher un anticorps antisynthétase lors d'une pneumopathie interstitielle
- > Le pronostic dépend de l'atteinte pulmonaire
- > Tous les syndromes des antisynthétases ne se présentent pas de la même manière, dépendant de l'anticorps en présence
- > La prise en charge nécessite un avis et un suivi immunologiques spécialisés

Bibliographie

- 1 Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
- 2 Brouwer R, Hengstman GJD, Egberts WV, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:116-23.
- 3 Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011;11:6-13.
- 4 Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med* 1990;77:1019-38.
- 5 Geoffrey R, Connors M, Lisa Christopher-Stine M, et al. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138:1464-74.
- 6 Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: Heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013;8:e60442.
- 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;11:739-45.
- 8 ** Hervier B, Wallaert B, Hachulla E, et al. Clinical manifestations of anti-synthetase syndrome positive for anti-alanyl-tRNA synthetase (anti-PL12) antibodies: A retrospective study of 17 cases. *Rheumatology* 2010;49:972.
- 9 Kalluri M, Steven A, Sahn M, et al. Clinical profile of anti-PL-12 autoantibody. *Chest* 2009;135:1550-6.
- 10 * Iran Targoff IN, Arnett FC. Clinical manifestations in patients with antibody to PL-12 antigen (Alanyl-tRNA Synthetase). *Am J Med* 1990;88:241-51.
- 11 Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al. Anti-PL-7 (antithreonyl-tRNA synthetase) anti-synthetase syndrome: Clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EU-MYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:206-11.
- 12 Friedman AV, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myo-



sitis. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:459-67.

13 Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: Issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:129-37.

14 Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 1993;94:379-87.

15 Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.

16 * Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis. A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1748-55.

17 Cavagna L, Caporali R, Abdi-Ali L, et al. Cyclosporine in anti-Jo-1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:484-92.

18 Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000;29:95-102.

19 Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: A new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005;38:383-92.

20 Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46.

21 * Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011;63:3439-47.

22 Marie I, Menard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis. A series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:48-60.

23 Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992;326:

1380-4.

24 Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: A retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:968-97.

25 Marie I, Hatron PY, Dominique S, et al. Short-term and long-term outcome of Anti-Jo-1-positive patients with Anti-Ro52 antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:890-9.

26 ** Marie I, Hatron PY, Cherin P, et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R14.

27 ** Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis* 2014;73:227-32.

* à lire

** à lire absolument