

## Syndrome des antisynthétases

# Une pneumonie organisante révélatrice d'une polymyosite

Amélie Pauchet, Grégory Clark<sup>a</sup>, Cédric Déruaz<sup>b</sup>, François Kundig<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Pneumologie et médecine interne FMH; <sup>b</sup> Immuno-allergologie FMH; <sup>c</sup> Médecine interne FMH; Service de Médecine Interne, Hôpital Neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds

## Description du cas

### Anamnèse

Une patiente de 80 ans consulte pour une dyspnée progressive depuis 18 mois, en aggravation nette depuis 3 jours, associée à une toux sèche. Elle décrit aussi une dysphagie haute aux solides depuis quelques mois, puis aux liquides depuis quelques jours avec épisodes de fausses routes. Ces symptômes s'inscrivent dans un contexte d'asthénie, de faiblesse musculaire proximale (difficulté à monter les escaliers) et de douleurs musculaires des membres inférieurs. La patiente rapporte des myalgies diffuses fluctuantes et une perte de poids de 3 kg. Dans ses antécédents, on note une hypertension, une insuffisance rénale chronique de stade 3 et un reflux gastro-œsophagien. Son traitement, sans changement récent, se compose d'hydrochlorothiazide, d'énalapril et de pantoprazol. L'anamnèse ne suggère pas d'exposition à des pneumotoxiques.

### Status

La patiente est afébrile et désature à 84% à l'air ambiant. L'auscultation pulmonaire révèle des râles fins sy-

métriques à mi plages. Le reste du status n'est pas contributif, notamment sur le plan cutané et artériel.

### Résultats

Le laboratoire montre un syndrome inflammatoire sanguin modéré (CRP à 107 mg/l et leucocytes à 10,5 G/l), une procalcitonine négative (0,06 µg/l), ainsi qu'une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> à 6 kPa) et une alcalose respiratoire. Le CT thoracique confirme l'image radiologique standard avec présence de plages de condensation alvéolaire bilatérales prédominantes aux bases, de répartition péri-bronchovasculaire et sous-pleurale (fig. 1 et 2). La recherche d'antigènes urinaires pour la légionnelle et le pneumocoque ainsi que les hémocultures sont négatives.

Initialement, une hypothèse de pneumonie bilatérale sur broncho-aspiration est évoquée. Après 48 heures d'antibiothérapie par co-amoxicilline, la patiente reste sévèrement hypoxémique (PaO<sub>2</sub> à 6,3 kPa sous 36% de FiO<sub>2</sub>), subfébrile et le syndrome inflammatoire inchangé (CRP à 120 mg/l). Le bilan est donc complété par une bronchoscopie qui se révèle macroscopiquement normale. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) montre une



Figure 1: Radiographie du thorax: infiltrat alvéolaire bilatéral prédominant aux lobes inférieurs.



Figure 2: CT scanner thoracique: condensations alvéolaires bilatérales prédominantes au niveau basal, péri-hilaire, péri-bronchovasculaire et sous-pleural.

alvéolite panachée (42% de lymphocytes, 31% d'éosinophiles, 8,5% de neutrophiles pour un total de 220 000 cellules/ml). Les prélèvements bactériologiques (y compris à la recherche de mycobactéries), viraux et mycologiques sont négatifs.

### Diagnostic

Devant la mauvaise réponse aux antibiotiques, le tableau radiologique, la répartition cellulaire et l'absence de germe au LBA, nous évoquons en premier lieu le diagnostic de pneumonie organisée. Une pneumonie aiguë à éosinophiles, une pneumopathie d'hypersensibilité ou une vasculite semblent peu probables vu la distribution des infiltrats radiologiques, la répartition du LBA, l'absence d'exposition à des aéroallergènes classiques et l'absence d'atteinte d'autres organes, notamment le rein.

La pneumonie organisée pouvant être primaire ou secondaire, le bilan est complété par une recherche de maladie auto-immune. Le dosage des anticorps anti-nucléaires est négatif, mais on note la présence isolée d'anticorps anti-nucléoprotéines de type anti-Jo-1 à titre élevé (>1147 CU; norme <20). La faiblesse proximale, les douleurs musculaires et les troubles de la déglutition (par ailleurs investigués par une gastroscopie et un transit baryté normaux) évoquent une myosite, malgré un dosage des marqueurs de lyse musculaire (CK totales et aldolase) dans les normes. Une biopsie musculaire n'est pas effectuée.

L'association d'une pneumopathie organisée, de signes de myosite et d'une élévation des anticorps anti-Jo-1 permet de conclure à un diagnostic définitif de syndrome des antisynthétases.

### Traitement

La patiente est traitée par corticothérapie à haute dose (solumedrol intraveineux puis prednisone 0,75 mg/kg), tout en maintenant les antibiotiques pour une durée totale de 7 jours.

### Evolution

L'évolution est lentement favorable, avec une amélioration de la dyspnée et des troubles de la déglutition ainsi qu'une normalisation des échanges gazeux.

### Discussion

La polymyosite et la dermatomyosite sont des myopathies inflammatoires peu courantes (incidence de 1/100 000 habitants), plus fréquentes chez les femmes et leur pic d'incidence se situe entre 40 et 50 ans [1]. Elles sont caractérisées par la présence d'une faiblesse musculaire typiquement proximale, ainsi que par une atteinte multi-systémique variable (cutanée dans la dermatomyosite, pulmonaire sous forme de pneumopathie interstitielle chez environ 35–40% des patients [2], œsophagienne sous forme de dysphagie sur atteinte de la musculature striée du tiers supérieur de l'œsophage et cardiaque sous forme de myocardite). Environ 30% des patients atteints de polymyosite présentent un phénotype clinique appelé syndrome des antisynthétases. Il est défini par la présence d'un anticorps antisynthétase en association avec une myosite, des arthrites, une pneumopathie interstitielle, un phénomène de Raynaud et/ou des «mains de mécanicien» (aspect caractéristique associant une hyperkératose et des fissures cutanées sur la face palmaire et latérale des doigts). L'anticorps anti-Jo-1 (anti-histidyl-tRNA synthetase) est le premier anticorps antisynthétase décrit et le plus fréquemment rencontré (75% des syndromes des antisynthétases et 20–30% des polymyosites). Celui-ci est fortement associé à la présence d'une pneumopathie interstitielle (70% des cas). L'atteinte pulmonaire peut précéder (37%), survenir conjointement (50%) ou après (12%) la mise en évidence clinique de la myosite [1, 3]. Le degré de myosite est souvent moindre lors de la présence d'une pneumopathie interstitielle [3].

**Tableau 1:** Types de pneumopathies interstitielles dans la polymyosite [2].

Type de pneumopathie interstitielle	NSIP (non-specific interstitial pneumonia)	UIP (usual interstitial pneumonia)	PO (pneumonie organisée)	DAD (diffuse alveolar damage)
Histologie spécifique	infiltrat à prédominance de mononucléaires, avec ou sans fibrose	fibrose dense et remaniement en nid d'abeille	infiltrat inflammatoire intra-luminal et degré léger d'inflammation pariétale alvéolaire	prolifération fibroblastique interstitielle étendue avec épaissement des septas alvéolaires
Prévalence	54,6%	18,6%	15,1%	7%

Lors d'atteinte mixte sur les biopsies, seuls les patterns dominants sont reportés. Les 4,7% restant regroupent des formes plus rares ou non classifiées.

Correspondance:  
Dr Amélie Pauchet  
Hôpital Neuchâtelois  
La Chaux-de-Fonds  
Rue Chasseral 20  
CH-2300 La Chaux-de-Fonds  
amelie.pauchet[at]  
gmail.com

L'atteinte pulmonaire associée à la polymyosite peut se présenter sous plusieurs formes. La pneumonie organisante, autrefois appelée BOOP (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*), en est un exemple, mais ne constitue pas la manifestation la plus fréquente. D'autres types d'atteintes pulmonaires, plus ou moins fibrosantes, définies par leur histopathologie (tab. 1) sont plus souvent retrouvées. Néanmoins, un pattern mixte avec des zones de pneumonie organisante est fréquent [1, 2, 4].

La clinique est souvent identique quel que soit le type d'atteinte histologique et consiste en une dyspnée progressive, une toux sèche, des symptômes B et des râles basaux. La pneumonie organisante se distingue par son diagnostic souvent réalisé suite à l'échec d'une antibiothérapie introduite devant une pneumonie considérée initialement comme infectieuse. En effet, les pneumonies infectieuses étant fréquentes chez les patients atteints de polymyosite au vu de la dysphagie et des troubles de la déglutition potentiellement associés, le diagnostic de pneumonie organisante n'est souvent évoqué que secondairement [5]. Le scanner thoracique est caractérisé par des opacités en verre dépoli et/ou des consolidations confluentes, périphériques et prédominantes aux lobes inférieurs, parfois récurrentes et migrantes. En cas d'atteinte fibrosante associée, un pattern réticulo-nodulaire et des bronchiectasies (rarement jusqu'à une image en «nid d'abeille») sont visibles [4]. Le LBA exclut d'autres causes d'atteinte interstitielle (telles qu'une infection, une hémorragie ou une néoplasie) et montre, dans le cas d'une pneumonie organisante, une inflammation mixte avec une élévation des lymphocytes, neutrophiles et éosinophiles et un rapport CD4/CD8 diminué. Une biopsie pulmonaire confirme une histopathologie spécifique, mais son utilité thérapeutique et pronostique reste débattue [2].

Concernant le traitement, il existe peu d'études prospectives portant sur l'effet des stéroïdes ou des immuno-

modulateurs. Une corticothérapie reste toutefois le traitement recommandé. La dose initiale (prednisone 0,75–1 mg/kg/j) peut être maintenue quelques semaines, puis progressivement sevrée. En cas d'impossibilité de sevrage complet ou de réponse insuffisante, des traitements d'épargne stéroïde peuvent être utiles (par ex. azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate). Lors d'atteinte sévère ou fulminante, un traitement par cyclophosphamide peut être ajouté à la corticothérapie [2]. Un traitement de rituximab peut être tenté dans les situations les plus résistantes [1].

Une pneumopathie interstitielle dans le cadre d'une myopathie inflammatoire est liée à une morbidité élevée et constitue la première cause de mortalité à 10 ans [2]. Le pronostic de survie à 5 ans est similaire à celui de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, à savoir environ 60% [1]. Le lien entre le pronostic et le type histologique reste controversé [2], mais une atteinte fibrosante semble associée à une évolution défavorable de la maladie pulmonaire et à une moins bonne réponse au traitement corticoïde [3]. La présence d'anticorps antisynthétase ne modifierait pas le pronostic à long terme de la maladie pulmonaire une fois celle-ci présente. Néanmoins, la présence d'un anticorps antisynthétase constitue un facteur de mauvais pronostic chez les patients souffrant de polymyosite en lien avec la survenue plus fréquente d'une pneumopathie [1]. Enfin, une pneumonie organisante liée à une polymyosite est grevée d'un plus mauvais pronostic qu'une pneumonie organisante cryptogénique [5].

#### Remerciements

Mes remerciements pour sa relecture attentive et ses commentaires au Docteur G. John et au Docteur D. Constantinescu pour son analyse des imageries radiologiques.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

#### Références

- 1 Joshua Solomon, Jeffrey J. Swigris, Kevin K. Brown. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J bras Pneumology* 2011.
- 2 Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies – What progress has been made in the past 35 years? *CHEST*. 2010;138:1464.
- 3 Marie I, Josse S, Hatron PY, et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:800.
- 4 David Lynch. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging – Volume 24, Number 4 – November 2009*.
- 5 W.M. Chan, M. Ip, C. S. Lau, E. Wang and W. C.G.Peh. Anti-Jo-1 syndrome presenting as cryptogenic organizing pneumonia. *Respiratory Medicine* (1995) 89, 639–641.

## Conclusions pour la pratique

La découverte d'une pneumonie organisante (entité classée parmi les pneumopathies interstitielles diffuses) doit faire évoquer une pathologie rhumatismale sous-jacente, telle qu'une myopathie inflammatoire. Le syndrome des antisynthétases constitue une sous-classe spécifique parmi les polymyosites, plus à risque de pneumopathie. La recherche d'anticorps antisynthétase, tel que l'anticorps anti-Jo-1, constitue un test simple orientant vers l'association entre la pneumopathie et l'atteinte rhumatologique.