



Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

Apport des anticorps dans le diagnostic et la classification du syndrome des antisynthétases

Contribution of antibodies in the diagnosis and classification of antisynthetase syndrome

K. Bouslimani, A. Agraniou, F. Otmani, N. Kerrouche, A. Bouabdallah, D. Boumedine, D. Si Ahmed, F. Bouali. (1)

S. Salah (2), N. Djennane (3), M-I Kediha (4). N. Benhamada (5)

¹ Service de Médecine interne, CHU Mustapha, Alger

² Service d'Immunologie, CHU Mustapha, Alger

³ Service d'Anatomo-pathologie, CHU Mohamed Lamine Debaghine, Alger

⁴ Service de Neurologie, CHU Mustapha, Alger

⁵ Statisticien, Alger

MOTS CLÉS :

Myopathies
inflammatoires
immuunologiques

Anticorps spécifiques
des myosites

Anticorps
antisynthétases

Syndrome des
antisynthétases

Résumé

Introduction : Le syndrome des antisynthétases (SAS) fait partie de la grande famille des myopathies inflammatoires (MII ou Myosites) ; auquel s'associent des anticorps spécifiques des Myosites (ASM), nommés anticorps antisynthétase (AAS) : anti-Jo-1, anti-PL-7, antiPL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo et anti-Ha.

Patients et Méthode : Nous avons mené une étude multicentrique, prospective et analytique, de 2021-2024, durant laquelle nous avons recruté et pris en charge un total de 100 patients. L'objectif principal de ce présent travail est l'identification du rôle des AAS dans la classification des Patients MII dans le groupe SAS.

Résultats : L'Anti-Jo1 a été objectivé dans 17% des cas, c'est l'ASM et l'AAS le plus fréquent. Le PL7 dans 4% des cas, PL12, OJ, positifs chez 1% des patients. Par ailleurs le diagnostic du SAS a été retenu chez 18 patients (18%). Nous avons réalisé une analyse en multivariée pour l'étude des corrélations clinico-immunologiques, deux groupes ont été créés : groupe Jo1, groupe NonJo1 (PL7, PL12, OJ). La fréquence de l'atteinte respiratoire sous forme de PID est estimée à 63% des cas dans le groupe Jo1 ($p<0.05$) et à 33% des cas dans le groupe NonJo1 ($p<0.05$). L'atteinte cutanée spécifique (Mains de mécaniciens), est retrouvée dans 50% des cas dans le groupe Jo1 ($p<0.05$) et dans 33% dans le groupe NonJo1 ($p<0.01$). Pour l'atteinte articulaire, 67% des patients NonJo1 avaient une polyarthrite bilatérale ($p<0.01$) et 38% dans le groupe Jo1 ($p<0.01$). Pour mieux classer nos patients, nous avons réalisé un clustering de notre population par méthode de classification ascendante hiérarchique et l'un des clusters s'est distingué par la positivité de l'AAS Jo1.

Conclusion : Le rôle diagnostique des anticorps est aujourd'hui évident, permettant en premier lieu de distinguer les myopathies auto-immunes des autres myopathies puis de les classer en groupes (notamment dans le groupe SAS).

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction : Antisynthetase syndrome (ASS) is part of the large family of inflammatory myopathies (IBD or Myositis); to which are associated antibodies specific for Myositis (ASM), called antisynthetase antibodies (AAS): anti-Jo-1, anti-PL-7, antiPL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo and anti-Ha.

Methods: We conducted a multicenter, prospective and analytical study, from 2021-2024, during which we recruited and treated a total of 100 patients. The main objective of this present work is the identification of the role of AAS in the classification of IBD Patients into the SAS group.

Results : Anti-Jo1 was detected in 17% of cases, it is the most common ASM and AAS. PL7 in 4% of cases, PL12, OJ, positive in 1% of patients. Furthermore, the diagnosis of SAS was retained in 18 patients (18%). We carried out a multivariate analysis to study the clinico-immunological correlations, two groups were created: Jo1 group, NonJo1 group (PL7, PL12, OJ). The frequency of respiratory compromise in the form of ILD is estimated at 63% of cases in the Jo1 group ($p<0.05$) and 33% of cases in the NonJo1 group ($p<0.05$). Specific skin damage (mechanics' hands) is found in 50% of cases in the Jo1 group ($p<0.05$) and in 33% in the NonJo1 group ($p<0.01$). For joint involvement, 67% of NonJo1 patients had bilateral polyarthritis ($p<0.01$) and 38% in the Jo1 group ($p<0.01$). To better classify our patients, we carried out a clustering of our population using a hierarchical ascending classification method and one of the clusters was distinguished by the positivity of AAS Jo1.

Conclusion : The diagnostic role of antibodies is now obvious, firstly making it possible to distinguish autoimmune myopathies from other myopathies and then to classify them into groups (notably in the SAS group).

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique.. All rights reserved.

* Auteur correspondant : K. Bouslimani
Adresse e-mail : bouslimanika@gmail.com

Introduction :

Les Myopathies inflammatoires (MII ou myosites) sont des maladies auto-immunes subdivisées en plusieurs groupes : Les dermatomyosites (DM), le Syndrome des antisynthétases (SAS), les Myosites de chevauchements, les Myosites Nécrosantes Auto-immunes (MNAI) et les Myosites à inclusion(1). A chacun de ces groupes s'associent des anticorps spécifiques des myosites (ASM) et anticorps associés non spécifiques des Myosites (AAM)(2). Le syndrome des antisynthétases (SAS) fait partie de la grande famille des MII (3), auquel s'associent des ASM nommés : anticorps antisynthétase (AAS). Ces AAS sont dirigés contre des enzymes cytoplasmiques : les aminoacyl-ARNt synthétases, impliquées dans la synthèse protéique, ce sont : anti-Jo-1, anti-PL-7, antiPL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo et anti-Ha (4). Grâce à la découverte de ces AAS, les critères diagnostiques du SAS ont évolué et se basent actuellement sur des critères clinico-immunologiques.

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude multicentrique, prospective et analytique, de 2021-2024, durant laquelle nous avons recruté et pris en charge un total de 100 patients. Le diagnostic de MII a été retenu chez nos patients en utilisant les critères de classification suivant : Troyanov 2004, EULAR 2017 et Connors 2010. Les objectifs de ce présent travail sont :

1) La Prévalence des Anticorps antisynthétases et du SAS en Algérie

2) La corrélation clinico-immunologique entre les différents phénotypes du SAS et le type d'AAS détecté.

3) Place des AAS dans la classification des Patients MII dans le groupe SAS

Résultats

Les AAS testés positifs dans notre population sont : Anti-Jo1 dans 17% des cas, c'est l'ASM le plus fréquent dans notre population. Le PL7 dans 4% des cas, PL12, OJ, positifs dans 1% des cas. Aucun patient n'est testé positif aux AAS suivants : EJ, Zo,

Ha, KS (Figure 1). A préciser que 7 patients (7% des cas) sont testés positifs à plusieurs ASM. Par ailleurs, et selon les critères de classification de Connors 2010 (Tableau 1), le diagnostic du SAS a été retenu chez 18 patients (18%) (Figure 2). Le SAS représente la 2^{ème} MII la plus fréquente dans notre population et la moyenne d'âge est de 45 ans avec une nette prédominance féminine.

Nous avons réalisé une analyse en multivariée afin de caractériser les différents phénotypes clinico-évolutifs de chaque AAS. Pour ce faire nous avons créé deux groupes : groupe Jo1 et le groupe NonJo1, ce dernier regroupe les patients testés positifs aux AAS : PL7, PL12, OJ. Le groupe Jo1 se distingue du groupe NonJo1 par la fréquence de l'atteinte respiratoire sous forme de Pneumopathie interstitielle diffuse (PID) estimée à 63% des cas dans le groupe Jo1 ($p<0.05$) et à 33% des cas dans le groupe NonJo1 ($p<0.05$). Pour l'atteinte cutanée spécifique (Mains de mécaniciens (Figure 3), elle est retrouvée dans 50% des cas dans le groupe Jo1 ($p<0.05$) et dans 33% dans le groupe NonJo1 ($p<0.01$). Une HTAP a été enregistré dans 25% des cas dans le groupe Jo1 et aucun cas dans le groupe NonJo1 ($P : NS$). Pour l'atteinte articulaire, 67% des patients NonJo1 avaient une polyarthrite bilatérale ($p<0.01$) et 38% dans le groupe Jo1 ($p<0.01$). L'AAS Jo1 nous a permis de classer nos patients dans le groupe SAS dans 94% des cas et dans le groupe myosite de chevauchement dans 6% des cas ($p<0.01$). Les ASM NON Jo1 (PL7, PL12, EJ), nous ont permis de classer nos patients dans le groupe SAS dans 100% des cas ($p<0.01$). Par ailleurs, nous avons enregistré 6% de cancers chez nos patients Jo1+, par rapport au groupe NON Jo1 ($n=0$) ($p<0.01$).

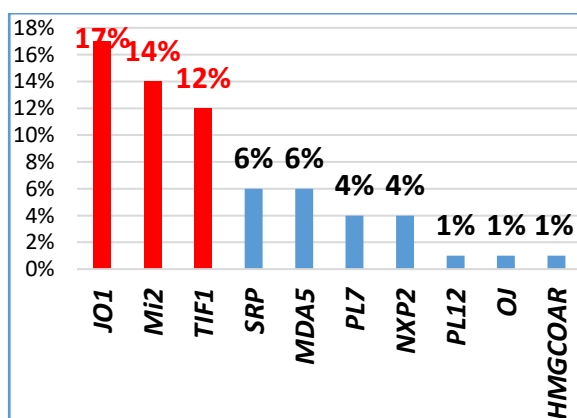


Figure 1: Fréquence des ASM de l'Adulte en Algérie

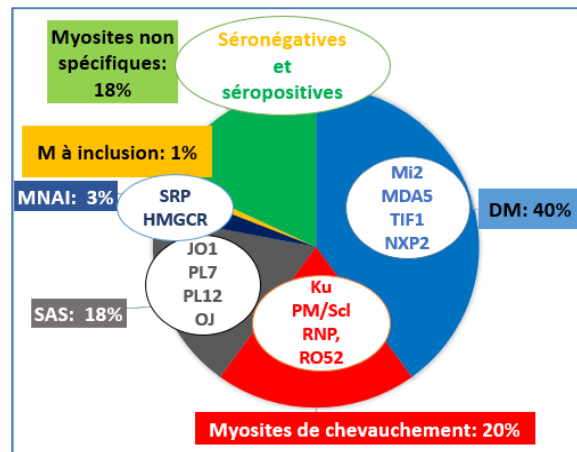


Figure 2: Fréquence des MII de l'adulte en Algérie



Figure 3: Main du Mécanicien (hyperkératose fissuraire de la paume des mains)

Pour identifier la place de ces AAS dans la classification et la caractérisation de nos patients, nous avons réalisé un clustering de notre population par méthode de classification ascendante hiérarchique (Figure 4) et l'un des clusters s'est distingué grâce à la positivité de deux ASM : MDA5 et Jo1 ($p<0.01$). Ces caractéristiques sont :

- Une prédominance féminine (94%).
- Age : 40-60ans (76.5%)
- Une atteinte musculaire hypomyopathique (41%) ($p<0.001$). (L'atteinte musculaire hypomyopathique est définie par l'absence de manifestation clinique musculaire et la positivité d'un examen complémentaire : CPK, ENMG ou IRM musculaire)(5).
- CK-émie normale (71%) ($p<0.001$)
- Un phénomène de Raynaud (65%, $p<0.05$), mains de mécanicien (47%, $p<0.01$)
- Une PID (65%, $p<0.01$)
- Une association à une autre MAI (65%, $p<0.05$)
- Des arthrites (41%, $p<0.01$)

- ASM+ (100%, p<0.001)
- Jo1+ (53%, p<0.001), MDA5+ (35%, p<0.001)

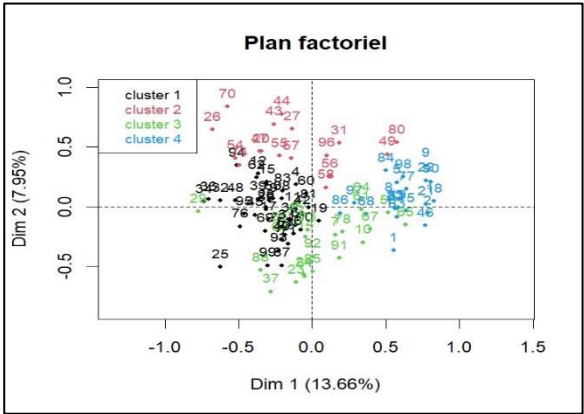


Figure 4: Plan factoriel du clustering des 100 patients (le cluster 2 correspond au groupe SAS)

Discussion

Le SAS est l'une des MII les plus fréquente (2^{ème} après la DM) dans notre population, diagnostiquée dans 18% des cas. L'AAS Jo1 est l'ASM le plus fréquent (17%). C'est le même résultat retrouvé dans la plupart des études, notamment dans une Méta-analyse Européenne (6), dans laquelle le Jo1 était positif dans 18.7% des cas. Dans une autre étude Tunisienne (7), le Jo1 est positif dans 34% des cas et la fréquence du SAS n'a pas été précisée. Dans une étude Argentine (8), le SAS a été diagnostiqué dans 17.7% des cas ce qui représente la 3^{ème} MII la plus fréquente dans leur population. Les AAS ont un intérêt diagnostique non seulement pour poser le diagnostic d'une MII mais aussi pour la classer dans le groupe SAS (9). Ainsi en 2005, Troyanov et al, étaient parmi les premiers à inclure les ASM, notamment les AAS, comme critère de classification des MII(10). A l'époque, en 2005, le SAS appartenait au groupe des Myosites de chevauchement. En 2010 Connors puis Salomon en 2011 et leurs équipes, ont proposé des critères de classification spécifiques au SAS, qui est alors devenu un groupe à part et ayant ses propres caractéristiques(7)(Tableau 1). Dans notre étude La positivité des AAS nous a permis de poser le diagnostic d'un SAS dans la majorité des cas : 94% des cas pour l'AAS Jo1 et dans 100% des cas pour les AAS Non Jo1.

Le deuxième rôle des AAS est le diagnostic différentiel avec les autres Myopathies (11). Leur recherche dans les algorithmes diagnostiques devant une suspicion de myosite est devenue systématique(12). Leur recherche devrait être aussi systématique dans les cas difficiles, en l'occurrence dans les MII sans manifestations musculaires ou cutanées spécifiques, notamment au cours des PID isolées. Dans notre étude la PID

est la manifestation extramusculaire la plus fréquente (63% pour le SAS Jo1 et 33% pour le SAS Non Jo1). Grace à la positivité des AAS nous avons pu poser le diagnostic d'un SAS devant un tableau respiratoire (PID) et ce même en l'absence d'autres manifestations cliniques. Un autre rôle majeur des AAS est le pronostic : A l'issue de l'analyse

multivariée, nous avons pu caractériser et comparer les deux phénotypes Jo1 et Non Jo1, nos résultats sont en faveur d'une association plus fréquente du groupe Jo1 aux PID dans 63% des cas. Cette localisation peut inaugurer le tableau ou s'installer durant l'évolution de la maladie, il s'agit d'une localisation grave qu'il faut dépister et prendre en charge précocement. Le même résultat a été retrouvé dans une Méta-analyse Européenne (6) qui a enregistré une association fréquente des PID au SAS. Un autre facteur pronostique, c'est l'association du SAS aux cancers, dans notre population, 6% des SAS Jo1 se sont associés aux cancers et aucun cas de cancer n'a été enregistré dans le groupe nonJo1. Ce résultat confirme le caractère paranéoplasique du SAS Jo1 et trace un autre chapitre de prise en charge de nos patients : l'enquête paranéoplasique doit être réalisée, au moment du diagnostic et tout au long de l'évolution de la maladie. Ce résultat ne concorde pas avec celui de la Méta-analyse Européenne (6) qui n'ont pas trouvé de sur-risque de néoplasie du SAS Jo1 par rapport aux autres ASM.

Pour compléter l'étude multivariée nous avons procédé à un clustering de notre population, dans le but de prouver l'intérêt diagnostique et pronostique des AAS. Un des clusters s'est identifié grâce à la positivité du Jo1. Les mêmes caractéristiques ont été retrouvées par Mariampillai et al en France(13), qui ont enregistré les mêmes caractéristiques cliniques et paracliniques, hormis une caractéristique : la positivité de deux AAS : Jo1 et PL7. Dans notre population, deux ASM ont caractérisé ce cluster : Jo1 et MDA5 (Tableau 2).

Tableau 1: Critères de classification de Connors et Salomon du Syndrome des antisynthétases

Critères de Connors et al 2010	Critères de Salomon et al 2011
Présence d'AAS obligatoire, plus un ou plusieurs des critères suivants : -Myosite selon les critères de Peter et Bohan -PID non expliquée par une autre cause -Arthrite -Fièvre inexpliquée -Phénomène de Raynaud -Mains du mécaniciens	Présence d'AAS obligatoire, plus deux critères majeurs ou un critère majeur et deux critères mineurs : ➢ Critères majeurs : -Myosite selon les critères de Peter et Bohan -PID non expliquée par une autre cause ➢ Critères mineurs : -Arthrite -Phénomène de Raynaud -Mains du mécanicien

Tableau 2: Comparaison des résultats du clustring de notre étude et celle de Mariampillai

Etude Française de Mariampillai N=260. Rétrospective 2003-2016	Notre étude N=100. Prospective 2021-2024
Cluster 4 : N = 40 (15.4%) - Origine Africaine (22.5%), (P<0.01) - Mains du mécanicien : 55%, (P<0.01) - P de Raynaud : 42.5%, (P<0.01) - MRC N1 : 60%, (P<0.01) - MRC=4 : 40% - Arthralgies : 90%, (P<0.01) - ASM : anti-Jo1 (87.5%), anti-PL7 (7.5%), (P<0.01) - PID : 85%, (P<0.01) - DC retenu: SAS: 90,0%; P<0.01	Cluster 2 : N=17 - Prédominance féminine (94%), Age :40-60ans (76.5%) - Atteinte musculaire (41%) (p<0.001) - CK-émie normale (71%) (p<0.001) - Phénomène de Raynaud (65%, p<0.05), - Mains de mécanicien (47%, p<0.01) - PID (65%, p<0.01) - Association à une autre MAI (65%, p<0.05) - Arthrites (41%, p<0.01) - Jo1+ (53%, p<0.001), MDA5+ (35%, p<0.001) - DC retenu: SAS (59%, p<0.001)

Conclusion

Le rôle diagnostique des AAS est aujourd'hui évident, permettant en premier lieu de distinguer les myopathies auto-immunes des autres myopathies puis de les classer en groupe et sous-groupe (notamment dans le groupe SAS). Leur dosage doit être réalisé systématiquement devant tout déficit musculaire, des signes extramusculaires évocateurs (signes cutanés, arthralgies, arthrites, atteintes respiratoires (PID), cardiaques...) et ce en l'absence même d'atteintes musculaires. Enfin l'identification d'AAS peut modifier drastiquement la prise en charge thérapeutique de nos patients. Bien classer ces patients permet enfin la constitution de groupes homogènes de MII pour une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie qui n'a pas encore révélé tous ses secrets.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques :

1. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B. Incidence et prévalence des myopathies inflammatoires: une revue systématique.
2. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. La Revue de Médecine Interne. juill 2014;35(7):437-43.
3. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome – much more than just a myopathy. Seminars in Arthritis and Rheumatism. févr 2021;51(1):72-83.
4. Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des antisynthétases. La Revue de Médecine Interne. juill 2014;35(7):453-60.
5. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. juin 2020;21(3):339-53.
6. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. Journal of Autoimmunity. juill 2019;101:48-55.

7. Dhrif O, Meddeb Z, Khaloui M, Abdelkefi C, Ouni AE, Toujani S, et al. Myopathie inflammatoire idiopathique : profil clinique, immunologique, phénotypique et thérapeutique. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2022;43:A428-9.
8. Gómez GN, Pérez N, Braillard Pocard A, Gómez RA, Costi AC, García MA, et al. Myositis-specific antibodies and clinical characteristics in patients with autoimmune inflammatory myopathies: reported by the Argentine Registry of Inflammatory Myopathies of the Argentine Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol*. nov 2021;40(11):4473-83.
9. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. août 2020;34(4):101503.
10. Guillaume V. Intérêt stratégique, pronostique et thérapeutique du Dot-Myosite dans la prise en charge de patients suspects de myopathies inflammatoires idiopathiques. 2013;
11. Bolko L, Gitiaux C, Allenbach Y. Dermatomyosites Nouveaux anticorps, nouvelle classification. *Med Sci (Paris)*. nov 2019;35:18-23.
12. Liu Y, Zheng Y, Hao H, Yuan Y. Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. *Ann Transl Med*. avr 2023;11(7):291-291.
13. Mariampillai K, Granger B, Amelin D, Guiguet M, Hachulla E, Maurier F, et al. Development of a New Classification System for Idiopathic Inflammatory Myopathies Based on Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies. *JAMA Neurol*. 1 déc 2018;75(12):1528.