

DESRIPTIF

En août 2005, une patiente espagnole de 41 ans, en vacances en France, est hospitalisée en néphrologie pour arthralgies, érythème palpébral et des lombes. La patiente rapporte l'apparition d'un œdème bilatéral des paupières un mois auparavant, traité de façon symptomatique par des corticoïdes. Le traitement a permis une amélioration partielle des symptômes mais, lors de l'arrêt des corticoïdes, ils se sont à nouveau majorés. L'examen clinique permet d'observer un érythème péri-orbitaire associé à une parotidite gauche, des arthralgies des doigts et des poignets ainsi qu'une arthrite du genou droit. Il existe également un érythème du dos des articulations des mains. Il n'y a pas de signe pulmonaire. Les constantes cliniques sont les suivantes : température à 37,4 °C, TA à 125/80 mm Hg, et pouls à 70/min. La numération formule sanguine est normale, hormis une lymphopénie à 740 lymphocytes/mm³. Le reste des examens biologiques met en évidence un syndrome inflammatoire avec une CRP à 43 mg/L et une élévation des enzymes musculaires : CPK à 655 U/L et LDH à 820 U/L. La recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 montre l'image suivante :

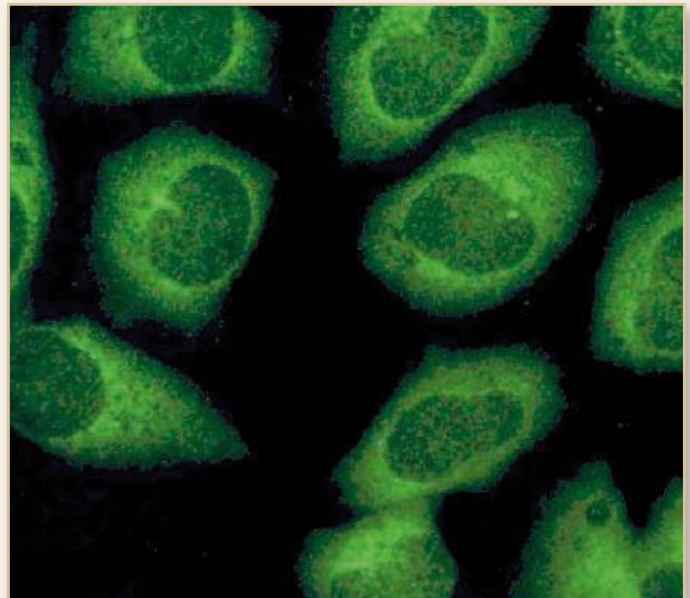


Figure 1 – IFI sur cellules HEp2 sérum au 1/100^e, conjugué polyvalent couplé au FITC (fluorescéine iso thio cyanate) anti-immunoglobulines humaines. Lecture au microscope à fluorescence équipé en épi illumination (Axioskop, Zeiss). Grossissement x 400. Photo : G.Renier.

QUESTIONS

1. Décrivez cet aspect d'immunofluorescence. Quels auto-anticorps suspectez-vous ? Faut-il réaliser d'autres analyses pour le confirmer ?
2. Quel diagnostic évoquez-vous ?
3. Quelles sont les modalités de suivi de cette patiente ?

RÉPONSES AU VERSO



a Laboratoire d'immunologie et d'allergologie

Centre hospitalier universitaire

1, rue Larrey

49933 Angers cedex 9

* Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

Amélie Rameau^a,
Céline Beauvillain^a,
Pascale Jeannin^a,
Gilles Renier^a,
Alain Chevailler^{a,*}

R1 Faible fluorescence nucléaire positive au 1/100° d'aspect moucheté et fluorescence cytoplasmique : aspect très évocateur d'auto-anticorps anti-Jo-1 sous la forme de grains très fins et dispersés ce qui donne l'impression d'une faible intensité du marquage cytoplasmique [1]. Le titre en est souvent très faible, pouvant expliquer une pseudo-négativité de la recherche en IFI.

La détection de cet anticorps est donc difficile et le risque de « passer à côté » sur cellules HEp-2 non négligeable ; c'est pourquoi, en présence de signes cliniques évocateurs comme l'érythème péri-orbitaire de notre patiente, l'anticorps doit être impérativement recherché par une technique en phase solide : ELISA ou immunodot. La technique de référence est l'immuno-

précipitation en gélose selon la méthode d'Ouchterlony avec un sérum témoin positif et comme source antigénique un extrait thymique de lapin [2].

L'antigène Jo-1 (d'après les deux premières lettres du prénom [John] du patient chez lequel l'auto-anticorps a été initialement décrit par Nishikai et Reichlin en 1976) est une enzyme de 50 kDa à activité histidyl-transférase de localisation cytoplasmique. Elle permet la fixation de l'histidine à son ARN de transfert lors de la synthèse protéique [3].

Les anticorps anti-Jo-1 sont parfois associés à des anticorps antérieurement dénommés à tort anti-SSA/Ro 52, désormais appelé anti-TRIM21 (pour *TRIPartite Motive protein*), et qui ne paraissent pas indicateurs d'une pathologie précise [5].

R2 Les auto-anticorps anti-Jo-1 sont retrouvés dans les polymyosites (PM) et les dermatomyosites (DM), qui sont des connectivites rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants. Les PM et les DM touchent préférentiellement la femme avec un sex-ratio de 2 pour 1 et peuvent survenir à n'importe quel âge [5].

Les anticorps anti-Jo-1 sont peu fréquents : ils ne sont retrouvés que dans 20-30 % des PM, 60 % des PM avec fibrose pulmonaire et 5-10 % des DM. L'isotype habituel est une IgG1 [4]. Le syndrome des anti-synthétases constitue un sous-groupe de myopathies inflammatoires au sein des myosites. Il est caractérisé par une fibrose pulmonaire, un syndrome de Raynaud et des « mains de mécaniciens ». Il correspond à l'ensemble des anticorps dirigés contre des aminoacyl-ARNt-synthétases (plus de 20 enzymes) dont l'anticorps anti-Jo-1 est le plus fréquemment retrouvé. Environ 60 à 80 % des patients ayant un syndrome des anticorps anti-synthétases ont un anticorps anti-histidyl-ARNt-synthétase,

également appelé Jo-1; c'est le plus fréquemment recherché actuellement en routine. Les autres anticorps rencontrés sont les anticorps anti-PL7 (thréonyl ARNt-synthétase), anti-PL12 (alanine ARNt-synthétase), anti-EJ (glycyl ARNt-synthétase), anti-OJ (isoleucil ARNt-synthétase), anti-KS (asparaginyl-synthétase) et anti-Wa. Dans ce syndrome, les auto-anticorps sont en principe mutuellement exclusifs : un patient ayant des anticorps anti-Jo-1 n'aura pas d'autres anticorps anti-synthétase [5].

Les autres anticorps retrouvés dans les myopathies auto-immunes, inflammatoires ou non, sont les anticorps anti-SRP, anti-Mi-2, anti-PMScl et anti-Ku qui sont également mutuellement exclusifs [6].

Le diagnostic définitif est apporté par la biopsie musculaire. Elle doit être effectuée avant la mise en place du

traitement. Elle permet non seulement de confirmer le diagnostic, mais aussi de donner des indications sur la sévérité et le type de polymyosite ou de mettre en évidence des formes rares [7].

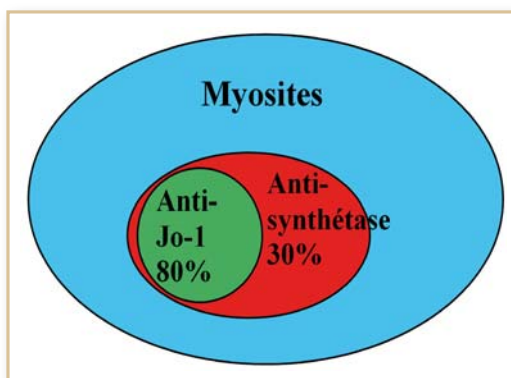


Figure 2- Autoanticorps associés aux myopathies inflammatoires : le syndrome des anticorps anti-synthétases ne représente que 30 % des myosites, ce qui explique la faible fréquence des anticorps anti-Jo-1.

Le diagnostic définitif est apporté par la biopsie musculaire. Elle doit être effectuée avant la mise en place du traitement. Elle permet non seulement de confirmer le diagnostic, mais aussi de donner des indications sur la sévérité et le type de polymyosite ou de mettre en évidence des formes rares [7].

R3 Le pronostic du syndrome des anti-synthétases semble dépendre principalement des symptômes pulmonaires. La progression vers la fibrose pulmonaire est inéluctable en l'absence de traitement. Il semblerait que les myosites avec anticorps anti-Jo1 aient un pronostic plus péjoratif que celles sans anticorps

anti-synthétases, mais du fait du faible nombre de patients atteints de ce syndrome, cela semble difficile à affirmer [2]. Le titre d'anticorps anti-Jo-1 peut être suivi. Un taux devenant indétectable est un critère de bonne réponse au traitement [8].

Références

[1] Renier G, Beauvillain C. Aspects de fluorescence cytoplasmique sur cellules HEp-2. *Rev Fr Lab* 2006;384:43-50.
 [2] Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Cherin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spin* 2003;70:161-8.
 [3] Chevailler A, Beauvillain C, Carrère F. Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. *Rev Fr Lab* 2006;384:59-70.
 [4] Lakomy D, Spingart C, Renier G, Olsson NO. Intérêt clinique des anticorps anti-TRIM 21 (SS-A/Ro52 kDa) ? *Rev Fr Lab* 2008;404 bis:39-44.

[5] Chérin P, Herson S. Myopathies inflammatoires (polymyosites, dermatomyosites), in: Kahn MF, Meyer O, Peltier AP, Piette JC (eds). *Maladies et syndromes systémiques*. Flammarion Médecine-Sciences. Paris;2000 :597-622.
 [6] Targoff IN. Myositis autoantibodies: aminoacyl-tRNA synthetase, signal recognition particle, Mi-2, and PMScl autoantibodies, in: Shoendfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (eds). *Autoantibodies*. Elsevier (2 ed). Paris;2007:577-89.
 [7] Mastaglia FL, Garlepp MJ, Philipps BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle and Nerve* 2003; 27:407-19.
 [8] Sordet C, Goetz J, Sibilla J. Contribution of autoantibodies to the diagnosis and nosology of inflammatory muscle disease. *Joint Bone Spine* 2006;73:646-54.