

CLINIQUE/CLINICS

Syndrome des antisynthétases : sept observations du service de médecine interne du CHU de Libreville, Gabon

Antisynthetase syndrome: seven observations from the internal medicine department of the Libreville University Hospital, Gabon

Josaphat IBA BA*, Annick MFOUMOU, Ingrid NSENG-NSENG ONDO, Ulrich Davy KOMBILA, Jean-Bruno BOGUIKOUMA

RÉSUMÉ Introduction. Le syndrome des antisynthétases (SAS) est un sous-groupe de myopathie inflammatoire, dans lequel la myosite se retrouve associée à une polyarthrite, une pneumopathie interstitielle, un phénomène de Raynaud, des lésions cutanées de type de « mains de mécanicien », et une positivité d'anticorps anti-aminoacyl-transfer RNA (tRNA) synthétase qui conforte le diagnostic. Nous rapportons sept observations gabonaises.

Matériel et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, réalisée dans le service de médecine interne du CHU de Libreville, recensant sur une période allant du 1^{er} janvier 1984 au 31 décembre 2023 tous les patients avec SAS documenté, dans le but d'en préciser les différentes caractéristiques.

Résultats. Sept patientes de 42,5 ans d'âge moyen ont été retrouvées. Dans les signes cardinaux habituels du SAS prédominaient une atteinte musculaire (n = 7), pulmonaire (n = 5) avec pneumopathie interstitielle diffuse (n = 5), compliquée de dyspnée de stade 2 (n = 3) à 3 (n = 2), cutanée à type de « mains de mécanicien » (n = 4), et positivité des anticorps antisynthétases Jo-1 (n = 2), PL7 (n = 1) et PL12 (n = 4).

Discussion. Le SAS constitue un véritable défi pour le clinicien d'Afrique subsaharienne du fait de la pneumopathie interstitielle diffuse qui accompagne l'atteinte pulmonaire.

Conclusion. Notre étude conforte la prédominance d'anticorps anti PL12 et le caractère tardif du diagnostic de cette affection.

Mots clés: Syndrome des antisynthétases, Main de mécanicien, Pneumopathie interstitielle diffuse, Polyarthrite, Syndrome de Raynaud, Gabon, Afrique subsaharienne

ABSTRACT Introduction. Antisynthetases syndrome (AS) is a subgroup of inflammatory myopathy where myositis is associated to polyarthritis, interstitial pneumopathy, Raynaud's phenomenon, "mechanic's hands" skin lesions, and positive anti-aminoacyl-transfer RNA (tRNA) synthetase antibodies. Here, we present seven cases from Gabon.

Materials and methods. This retrospective descriptive study was conducted in the Internal Medicine Department at Libreville University Hospital from January 1, 1984, to December 31, 2023. The study aimed to identify all patients with documented AS and clarify its characteristics.

Results. Seven female patients with a mean age of 42.5 years were identified. The cardinal signs of AS were predominantly muscular (n = 7) and pulmonary (n = 5) with diffuse interstitial pneumopathy (n = 5). The patients experienced stage 2 (n = 3) to stage 3 (n = 2) dyspnea and cutaneous manifestations, including "mechanic's hands" (n = 4). Two patients were positive for Jo-1 antibodies, one for PL7 antibodies, and four for PL12 antibodies.

Discussion. AS poses a significant challenge to clinicians in sub-Saharan Africa due to the diffuse interstitial pneumonitis that accompanies pulmonary involvement.

Conclusion. Our study confirms the predominance of anti-PL12 antibodies and the late diagnosis of this condition.

Key Words: Antisynthetases syndrome, Mechanic's hands, Diffuse interstitial pneumopathy, Polyarthritis, Raynaud's syndrome, Sub-Saharan Africa

Introduction

Le syndrome des antisynthétases (SAS) est une myopathie inflammatoire décrite en 1990 par Marguerie *et al.* [13], qui associe polyarthrite, pneumopathie interstitielle diffuse (PID), syndrome de Raynaud, « mains de mécaniciens », fièvre, et positivité d'autoanticorps anti-aminoacyl-transfer RNA (tRNA) synthétase. Le premier anticorps antisynthétase Jo-1 a été découvert en 1980 chez un patient du nom de John P. présentant une polymyosite couplée à une pneumopathie interstitielle, et dont les deux premières lettres du prénom ont servi de dénomination à cet anticorps. À ce jour, 8 anticorps antisynthétases ont été identifiés: anticorps anti-Jo-1 (histidyl t-RNA), PL7 (thréonyl t-RNA), PL12 (alanine t-RNA), OJ (isoleucil t-RNA) et EJ (glycyl t-RNA), KS (asparagine t-RNA), anti-ZO (phénylalanine t-RNA), et anti HA/YRS (thyrosine t-RNA) [12]. Ce syndrome, comme les maladies auto-immunes en général, semble très peu connu des praticiens d'Afrique subsaharienne et souvent source d'égarement avec certaines maladies infectieuses pulmonaires. Nous rapportons sept observations de SAS dans la population gabonaise dans le but de confirmer l'existence de cette maladie dans ce pays et d'en préciser les particularités.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique (service de médecine interne du CHU de Libreville), rétrospective et descriptive, couvrant une période allant du 01/01/1984 au 31/12/2023, et prenant pour support les dossiers de patients hospitalisés dans ledit service, et/ou suivis en ambulatoire. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de SAS documenté (que le diagnostic ait été réalisé en cours d'hospitalisation ou en ambulatoire), et avoir fait l'objet d'un suivi. Les dossiers incomplets ne répondant pas aux précédents critères étaient exclus.

Les variables de l'étude détaillaient les données épidémiologiques, socio-économiques (identité, âge, sexe, profession), cliniques (myosite documentée selon les critères de classification des myopathies inflammatoires révisés par Troyanov *et al.* [18] (Tableau I), avec déficit exprimé selon l'échelle de Chérin [1], et saisonnières (grande saison sèche de mai à septembre, petite saison sèche de décembre à janvier, grande saison des pluies de février à avril, et petite saison des pluies d'octobre à novembre). Pour le diagnostic de SAS,

Introduction

Antisynthetases syndrome (AS), first described in 1990 by Marguerie *et al.* [13], is an inflammatory myopathy that combines polyarthritits, diffuse interstitial pneumonitis (DIP), Raynaud's syndrome, "mechanic's hands," fever, and positivity for anti-aminoacyl-transfer RNA (tRNA) synthetase autoantibodies. The first antisynthetase antibody, Jo-1, was discovered in 1980 in a patient named John P., who had polymyositis coupled with interstitial pneumonitis. This antibody was named after the patient's name. To date, eight antisynthetases antibodies have been identified: anti-Jo-1 (histidyl tRNA), PL7 (threonyl tRNA), PL12 (alanine tRNA), OJ (isoleucyl tRNA), EJ (glycyl tRNA), KS (asparagine tRNA), anti-ZO (phenylalanine tRNA), and anti-HA/YRS (thyrosine tRNA) [12]. Like other autoimmune diseases, AS seems to be poorly understood among practitioners in sub-Saharan Africa and is often confused with infectious lung diseases. Here, we present seven cases of AS in the Gabonese population to confirm the presence of this disease in the country and clarify its characteristics.

Materials and methods

This is a retrospective, descriptive, single-center study based in the internal medicine department of Libreville University Hospital and covering the period from January 1, 1984, to December 31, 2023. The study is based on the records of patients who were hospitalized and/or followed up on an outpatient basis in the department. Included patients had to have a documented AS diagnosis and have been followed up on, whether the diagnosis was made during hospitalization or on an outpatient basis. Incomplete records that did not meet these criteria were excluded.

The study variables included epidemiological and socioeconomic data (e.g., identity, age, sex, and occupation), clinical data (e.g., documented myositis according to the revised classification criteria for inflammatory myopathies by Troyanov *et al.* [18] (Table I), with deficiency expressed according to the Chérin scale [1]), and seasonal data (e.g., long dry season from May to September, short dry season from December to January, long rainy season from February to April, and short rainy season from October to November). Patients

Tableau I : Critères révisés de classification des myopathies inflammatoires proposés par Troyanov et al., 2005
Table I: Revised criteria for the classification of inflammatory myopathies proposed by Troyanov et al., 2005

1.	Faiblesse musculaire proximale symétrique / Symmetrical proximal muscle weakness
2.	Élévation des enzymes musculaires sériques / Elevated serum muscle enzymes (CK, aldolases, ASAT, ALAT, LDH)
3.	Modifications myopathiques à l'électromyographie / Myopathic changes on electromyography
4.	Infiltration inflammatoire à la biopsie musculaire avec atrophie fasciculaire ou phénomène de dégénérescence ou régénérescence / Inflammatory infiltration on muscle biopsy with fascicular atrophy or degeneration or regeneration
5.	Présence d'autoanticorps spécifiques des myosites (antisynthétases, anti MI2, ou SRP) / Presence of autoantibodies specific to myositis
6.	Rash typique de dermatomyosite: rash ou papule de Gottron ou rash héliotrope / Rash typical of dermatomyositis: Gottron's rash or papules, or heliotrope rash

les patients avaient conjointement bénéficié d'une biopsie musculaire proximale et de la réalisation de dot myosite qui est un panel d'autoanticorps spécifiques de myosites, se faisant en France au laboratoire CERBA.

Le retentissement du SAS était apprécié sur le plan respiratoire (dyspnée et stadification selon la classification de la *New York Heart Association* (NYHA)), biologique (NFS, C-réactive protéine, numération formule sanguine, sérologie rétrovirale VIH-1, VIH-2), et morphologique (Rx et tomodensitométrie thoracique, épreuves fonctionnelles respiratoires).

Les thérapeutiques utilisées étaient à base de corticoïdes (*per os*, 1 mg/kg/jour de prednisone ou précédée de bolus de méthyl prednisolone), d'immunosuppresseurs (cyclophosphamide intraveineux relayé par du méthotrexate *per os* ou de l'azathioprine *per os*). Leur efficacité était appréciée en fonction de la régression de la dyspnée et de l'atteinte musculaire.

L'efficacité du traitement sur l'atteinte musculaire ainsi que sur la dyspnée était mesurée sur la base de l'échelle de Chérin au moment du diagnostic et à trois mois du traitement immunosuppresseur. Les données évolutives (maintien d'un suivi, perdu de vue, décès), étaient précisées. Toutes les données étaient répertoriées sur une fiche de recueil de données, saisies à l'aide du logiciel Epi Info™. Les données quantitatives étaient décrites à l'aide de moyennes et les données qualitatives à l'aide d'effectifs et de pourcentages.

underwent both a proximal muscle biopsy and dot myositis testing (a panel of autoantibodies specific to myositis) for the AS diagnosis. This testing was carried out in France at the CERBA laboratory.

We assessed the impact of AS in terms of respiratory function (dyspnea and staging according to the New York Heart Association (NYHA) classification), biological parameters (complete blood count, C-reactive protein, and HIV-1 and HIV-2 serology), and morphology (chest X-ray, computed tomography (CT) scan, and pulmonary function tests).

The therapies used were based on corticosteroids (1 mg/kg/day of prednisone *per os* or after a bolus of methylprednisolone), immunosuppressants (intravenous cyclophosphamide followed by methotrexate or azathioprine *per os*). Their efficacy was assessed based on regression of dyspnea and muscle involvement.

We measured the efficacy of the treatment on muscle involvement and dyspnea using the Chérin scale at diagnosis and three months after immunosuppressive treatment. Progressive data (continued follow-up, lost to follow-up, and death) were specified. All data were recorded on a data collection form and entered using Epi Info™ software. Quantitative data were described using means, and qualitative data were described using numbers and percentages.

Résultats

Sur un total de 83 patients avec myopathies inflammatoires toutes causes confondues, 7 (8,4%) patientes de 42,5 ans (extrêmes: 26 et 59 ans), avaient un SAS diagnostiqué, majoritairement en saison sèche (n = 5 répartis en 3 en grande saison sèche et 2 en petite saison sèche). Aucun statut socioéconomique ne se dégageait (Tableau II). L'atteinte musculaire (n = 7), l'altération de l'état général (n = 7), l'atteinte respiratoire (n = 5) et cutanée (n = 4) demeuraient au premier plan. Biologiquement la créatine phosphokinase (CPK) était normale dans 5/7 cas. Il existait une hyperleucocytose dans 4/7 cas (moyenne: 13 092; extrêmes: 4 130 et 27 180), une anémie dans 5/7 cas (moyenne: 11,2; extrêmes: 8,9 et 12,8), (Tableau III) avec des plaquettes toujours normales. La sérologie VIH était toujours négative. L'échelle de Chérin moyenne lors du diagnostic de myopathie inflammatoire était de 45/75 (extrêmes: 35 et 70), et le stade de la dyspnée lors de l'hospitalisation de 3 stades 2, 2 stades 3 et 2 stades 0. L'analyse histologique de la biopsie musculaire révélait deux dermatomyosites et cinq polymyosites (dont une polymyosite associée à une sclérodémie). La radiographie thoracique était en faveur d'une PID dans cinq cas, avec à la tomodensitométrie thoracique une fibrose des bases pulmonaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires (n = 4) étaient en faveur de syndromes restrictifs (n = 2) et de syndromes mixtes (n = 2), avec dans tous les cas une absence de retentissement cardiaque. Les anticorps antinucléaires étaient positifs dans 3 cas sur 4, et le dot myosite confirmait dans tous les cas une positivité des anticorps antisynthétases, de type Jo-1 (n = 2), PL7 (n = 1), PL12 (n = 4) (Tableau III). Signalons que dans un cas (patiente dont la myosite a été diagnostiquée en 1984), la réalisation du dot myosite s'est faite 10 ans plus tard soit en 1994, lors de l'installation d'une fibrose pulmonaire symptomatique. Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie était administrée selon deux modalités: soit sous forme de bolus de méthylprednisolone (n = 3), relayée par de la prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour, soit directement par voie orale à la même posologie (n = 4). Ce traitement était couplé à un immunosuppresseur à base de cyclophosphamide administré par voie intraveineuse (n = 4), à raison de 500 mg toutes les deux semaines, pour un total de six cures. Un relais était ensuite instauré par méthotrexate (n = 1) ou azathioprine (n = 3). Dans d'autres cas, l'azathioprine était utilisée d'emblée (n = 3) (Tableau IV). L'échelle de Chérin

Results

Out of a total of 83 patients with inflammatory myopathies of all causes, 7 (8.4%) female patients aged 42.5 years (range: 26 and 59 years) had a diagnosis of AS, mainly in the dry season (n=5, divided into 3 in the long dry season and 2 in the short dry season). No socioeconomic status emerged (Table II). Muscle involvement (n=7), general deterioration (n=7), respiratory involvement (n=5), and skin involvement (n=4) remained prominent. Biologically, creatine phosphokinase (CPK) was normal in 5/7 cases. Hyperleukocytosis was present in 4/7 cases (mean: 13,092; extremes: 4,130 and 27,180), anemia in 5/7 cases (mean: 11.2; extremes: 8.9 and 12.8) (Table III) with platelets always normal. HIV serology was always negative. The mean Chérin scale at the time of diagnosis of inflammatory myopathy was 45/75 (range: 35 and 70), and the stage of dyspnea at hospitalization was 3 stage 2, 2 stage 3, and 2 stage 0. Histological analysis of muscle biopsy revealed two cases of dermatomyositis and five cases of polymyositis (including one case of polymyositis associated with scleroderma). Chest X-rays were consistent with DIP in 5 cases, with chest CT scans showing pulmonary base fibrosis. Respiratory function tests (n=4) were consistent with restrictive syndromes (n=2) and mixed syndromes (n=2), with no cardiac involvement in any case. Antinuclear antibodies were positive in 3 out of 4 cases, and dot myositis confirmed in all cases the presence of antisynthetase antibodies, of the Jo-1 (n=2), PL7 (n=1), and PL12 (n=4) types (Table III). It should be noted that, in one case, a patient diagnosed with myositis in 1984 was diagnosed AS 10 years later, in 1994, when they developed symptomatic pulmonary fibrosis. Treatment consisted of corticosteroids administered in two ways: as a methylprednisolone bolus (n=3), followed by prednisone at a dose of 1 mg/kg/day, or orally at the same dosage (n=4). This treatment was combined with an intravenous cyclophosphamide-based immunosuppressant at a dose of 500 mg every two weeks for a total of six courses (n=4). This was then followed by methotrexate (n=1) or azathioprine (n=3). In other cases, azathioprine was used from the beginning (Table IV). After six courses of cyclophosphamide combined with muscle-strengthening physiotherapy, the Chérin scale showed a mean score of 70/75, with restoration of muscle autonomy and disappearance of exertional dyspnea in all cases. In searching for benign or malignant tumors that may accompany AS, thoracoabdominal-pelvic

Tableau II : Données épidémiologiques et cliniques

Table II: Epidemiological and clinical data

Mois et année de diagnostic / Month and year of diagnosis	Févr. 1984 / Feb 1984	Août 2017 / Aug. 2017	Févr. 2019 / Feb. 2019	Août 2019 / Aug. 2019	Avr. 2023 / Apr. 2023	Juin 2023 / Jun 2023	Nov. 2023 / Nov. 2023
Statut socio-économique / Socioeconomic status	Chômeur / Unemployed	Sœur catéchumène / Sister catechumen	Agent d'assurance / Insurance agent	Néant / None	Agent du bâtiment / Construction worker	Étudiante / Student	Enseignante / Teacher
ATCD / ATCD	Allergies multiples / Multiple allergies	Néant / None	Hypothyroïdie post thyroïdectomie / Post- thyroidectomy hypothyroidism	Néant / None	Trait drépanocytaire (AS) / Sickle cell trait (AS)	2 FCS 1er trimestre / 2 FCS 1st trimester	Kystectomie / Cystectomy
Âge / Age	38 ans / 38 years	45 ans / 45 years	53 ans / 53 years	59 ans / 59 years	30 ans / 30 years	26 ans / 26 years	47 ans / 47 years
Sexe / Sex	F / F	F / F	F / F	F / F	F / F	F / F	F / F
Saison de diagnostic / Season of diagnosis	PSS / SDS	GSS / LDS	PSS / SDS	GSS / LDS	GSP / LRS	GSS / LDS	PSP / SRS
Fièvre / Fever	Non / No	Non / No	Non / No	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes
AEG / AGC	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes	Oui / Yes
Atteinte musculaire / Muscle involvement	Myalgies diffuses / Diffuse myalgia	Myalgies diffuses / Diffuse myalgia	Myalgies diffuses, faiblesse musculaire / Diffuse myalgia, muscle weakness	Myalgies diffuses / Diffuse myalgia	Myalgies diffuses, faiblesse paravertébrale Atteinte proximale MS>MI / Diffuse myalgia, paravertebral weakness Proximal involvement MS>MI	Faiblesse musculaire à la marche / Muscle weakness when walking	Myalgies diffuses / Diffuse myalgia

Atteinte cutanée / Skin involvement		Mains de mécanicien / Mechanic's hands	Raynaud, sclérodactylie, mains de mécanicien / Raynaud's syndrome, sclerodactyly, mechanic's hands	Mains de mécanicien / Mechanic's hands	Signe de la manucure des mains / Sign of manicured hands		
Atteinte articulaire / Joint involvement	Néant / None	3 ^e , 4 ^e , 5 ^e MTP, 3 ^e , 4 ^e , 5 ^e orteils / 3 rd , 4 th , 5 th MTP, 3 rd , 4 th , 5 th toes	Arthralgie distale des membres / Distal arthralgia of the limbs	Oui / Yes	Coudes, genoux, IPP / Elbows, knees, PIP	Néant / None	Néant / None
Atteinte neurologique / Neurological involvement	Néant / None	Néant / None	Fausse routes / Pulmonary aspiration	Néant / None	Fausse routes / Pulmonary aspiration	Néant / None	Néant / None
Atteinte respiratoire / Respiratory involvement	Dyspnée stade 2 (NYHA) / Stage 2 dyspnea (NYHA)	Dyspnée stade 3 (NYHA) / Stage 3 dyspnea (NYHA)	Dyspnée stade 2 (NYHA) / Stage 2 dyspnea (NYHA)	Dyspnée stade 3 (NYHA) / Stage 3 dyspnea (NYHA)	Néant / None	Néant / None	Dyspnée stade 2 (NYHA) / Stage 2 dyspnea (NYHA)
Signes ORL / ENT signs					Déglutition douloureuse / Painful swallowing		Dysphagie / Dysphagia
Autre / Other			Reflux gastroesophagien / Gastroesophageal reflux	Reflux gastroesophagien / Gastroesophageal reflux			

Légende: ATCD: antécédent; F: féminin; PSS: petite saison sèche; GSS: grande saison sèche; GSP: grande saison des pluies; PSP: petite saison des pluies; AEG: altération de l'état général; MS: membre supérieur; MI: membre inférieur; MTP: métatarso-phalangien; IPP: interphalangiennes proximales

Legend: MH: medical history; F: female; SDS: short dry season; LDS: long dry season; LRS: long rainy season; SRS: short rainy season; AGC: altered general condition; UL: upper limb; LL: lower limb; MTP: metatarsophalangeal joint; PIP: proximal interphalangeal joint

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)
Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

Tableau III : Données biologiques, morphologiques, et immunologiques
Table III: Biological, morphological, and immunological data

Mois et année de diagnostic / Month and year of diagnosis	Févr. 1984 / Feb 1984	Août 2017 / Aug. 2017	Févr. 2019 / Feb. 2019	Août 2019 / Aug. 2019	Avr. 2023 / Apr. 2023	Juin 2023 / Jun 2023	Nov. 2023 / Nov. 2023
VS / SR	20	35	49	NR / NP	NR / NP	85/95	NR / NP
CRP / CRP	53,4	0,7	4,8	14	NR / NP	10,2	47,5
CPK / CPK	Normaux / Normal	Normaux / Normal	16,5 N / N	1,4 N / N	Normaux / Normal	Normaux / Normal	Normaux / Normal
Leucocytes (/mm ³) / Leukocytes (/mm ³)	14 300	22 000	4 590	8 420	27 180	4 130	11 030
Hémoglobine (g/dl) / Hemoglobin (g/dl)	11,2	12,8	11,5	11,2	10,7	12,6	8,9
Plaquettes (/mm ³) / Platelets (/mm ³)	478 000	322 000	203 000		465 000	325 000	565 000
Taux Gammaglobulinémie / Gammaglobulin level	32,g/l polyclonal / polyclonal	14,4 g/l polyclonal / polyclonal			32,g/l polyclonal / polyclonal		
Sérologie VIH 1,2 / HIV serology 1,2	Négatif / Negative	Négatif / Negative	Négatif / Negative	Négatif / Negative	Négatif / Negative	Négatif / Negative	Négatif / Negative
Biopsie musculaire / Muscle biopsy	PM / PM	PM / PM	PM/Sclérodémie / PM/Sclerodermy	PM / PM	DM / DM	PM / PM	DM / DM
TDM thoracique / Chest CT scan	Fibrose pulmonaire / Pulmonary fibrosis	Fibrose pulmonaire / Pulmonary fibrosis	Fibrose pulmonaire bibasale / Bibasal pulmonary fibrosis	Fibrose pulmonaire / Pulmonary fibrosis	Normale / Normal	Normale / Normal	Fibrose pulmonaire / Pulmonary fibrosis
EFR / PFT	Syndrome mixte / Mixed syndrome	Syndrome mixte / Mixed syndrome	Syndrome restrictif / Restrictive syndrome	Syndrome restrictif / Restrictive syndrome	NR / NP	NR / NP	NR / NP

Échographie cardiaque / Cardiac ultrasound	Normale / Normal	Normale / Normal	Normale / Normal	CMD, Dysfonction diastolique grade 2 / DCM, Grade 2 diastolic dysfunction	Normale / Normal	Normale / Normal	Normale / Normal
Dot myosite / Dot myositis	Anticorps anti PL12 / Anti-PL12 antibodies	Anticorps anti PL12 / Anti-PL12 antibodies	Anticorps anti Jo-1 / Anti Jo-1/ Scl antibodies	Anticorps anti Pm/Scl / Anti Pm/Scl antibodies	Anticorps anti PL12 / Anti-PL12 antibodies	Anticorps anti PL7 / Anti-PL7 antibodies	Anticorps anti PL12 / Anti-PL12 antibodies
AAN / ANA	Négatif / Negative	NR / NP	>1280 centromère / centromere pattern >1280	+320 centromère / centromere pattern +320		+160 nucléolaire / nucleolar pattern +160	NR / NP
ANS / anti-ENA	SSA+ / SSA+			SSA+, SSB+ Scl 70+, Jo-1+ / SSA+, SSB+ Scl 70+, Jo-1+		Négatif / Negative	
ANCA / ANCA		+80 cytoplasmique de type C-ANCA / C-ANCA cytoplasmic pattern, +80	Négatif / Negative				

Légende: VS: vitesse de sédimentation; NR: non réalisé; CRP: C réactive protéine; CPK: créatine phosphokinase; PM: polymyosite; DM: dermatomyosite; TDM: tomodensitométrie; EFR: épreuves fonctionnelles respiratoires; AAN: anticorps antinucléaires; ANS: anticorps nucléaires solubles; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Legend: SR: sedimentation rate; NP: not performed; CRP: C-reactive protein; CPK: creatine phosphokinase; PM: polymyositis; DCM: dilated cardiomyopathy DM: dermatomyositis; CT: computed tomography; PFT: pulmonary function tests; ANA: antinuclear antibodies; anti-ENA: anti-extractable nuclear antigen antibodies; ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibodies

Maladie de Still en Afrique subsaharienne à travers dix observations du service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire de Libreville (Gabon)
 Still's disease in sub-Saharan Africa through ten observations from the internal medicine department of Libreville University Hospital (Gabon)

Tableau IV : Données thérapeutiques

Table IV: Therapeutic data

Mois et année de diagnostic / Month and year of diagnosis	Févr. 1984 / Feb 1984	Août 2017 / Aug. 2017	Févr. 2019 / Feb. 2019	Août 2019 / Aug. 2019	Avr. 2023 / Apr. 2023	Juin 2023 / Jun 2023	Nov. 2023 / Nov. 2023
3 Bolus SMD / 3 SMD boluses	Non / No	Non / No	Oui / Yes	Oui (600 mg/j) / Yes (600 mg/d)	Non / No	Non / No	Oui (960 mg/j) / Yes (960 mg/d)
Corticothérapie per os d'emblée / Initial oral corticosteroid therapy	1 mg/kg/j / 1 mg/kg/d	1 mg/kg/j / 1 mg/kg/d		1 mg/kg/j / 1 mg/kg/d	1 mg/kg/j / 1 mg/kg/d		
Endoxan IV / Endoxan IV	500 mg/2 semaines soit 6 cures / 500 mg every 2 weeks for a total of 6 cycles		500 mg/2 semaines soit 6 cures / 500 mg every 2 weeks for a total of 6 cycles	500 mg/2 semaines soit 6 cures / 500 mg every 2 weeks for a total of 6 cycles			500 mg/2 semaines soit 6 cures / 500 mg every 2 weeks for a total of 6 cycles
Imurel per os / Imurel orally	Oui / Yes	150 mg/j		Oui / Yes	150 mg/jour / 153 mg/d	150 mg/jour / 153 mg/d	Oui / Yes
Méthotrexate per os / Methotrexate orally			15 mg/semaine / 15 mg/week				
Autres / Others			Trolovol: 1 cp/ jour / Trolovol: 1 tablet per day				
			Plaquenil 1cpx2/j / Plaquenil: 1 tablet twice daily				

Légende: SMD: solumédrol; IV: intraveineux; mg/j: milligramme par jour

Legend: SMD: Solumedrol; IV: intravenous; mg/d: milligrams per day

après six cures de cyclophosphamide (couplées à l'adjonction d'une kinésithérapie de renforcement musculaire) retrouvait un score moyen de 70/75 avec restauration de l'autonomie musculaire, et disparition de la dyspnée d'effort dans tous les cas. À la recherche de tumeur bénigne ou maligne pouvant accompagner le SAS, la tomographie thoraco-abdomino-pelvienne (répétée annuellement) s'est toujours avérée non contributive. Nous déplorons un décès à six mois du diagnostic dans un tableau de détresse respiratoire fébrile. Le maintien d'un suivi a pu être possible pour les patientes restantes.

Discussion

Le SAS affecterait 25 à 35 % des patients avec myopathies inflammatoires idiopathiques, avec une prédominance féminine. Si la majorité des auteurs s'accordent pour reconnaître un âge diagnostique moyen de survenue se situant autour de 50 ans, certains auteurs retrouvent plutôt un âge compris entre 43 et 60 ans [9]. En effet, dans notre courte série, bien que nous confirmions la prédominance féminine, 5 de nos 7 patientes avaient moins de 50 ans. Les 2 patientes âgées de plus de 50 ans présentaient, quant à elles, un tableau clinique plus complet que les autres. Leur présentation associait une atteinte musculaire, des mains de mécanicien, une atteinte articulaire, une fibrose pulmonaire symptomatique, ainsi qu'une positivité des anticorps anti-Jo-1 et antinucléaires. Dans la littérature d'Afrique subsaharienne, le peu de données existant conforte un âge plus souvent inférieur à 50 ans [8].

Le SAS associe classiquement myopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle, polyarthrite, phénomène de Raynaud, mains de mécanicien, et positivité d'anticorps anti-synthétases. Concernant le diagnostic des myosites, nous avons privilégié les critères des myosites documentées selon les critères de classification des myopathies inflammatoires révisés par Troyanov *et al.* [18] et non ceux de Connors *et al.* [2], qui comportent des critères simples mais non consensuels du SAS: présence d'un anticorps antiARNt-synthétase et de deux critères mineurs (fièvre prolongée inexplicée, phénomène de Raynaud et mains de mécanicien) ou d'un critère majeur (arthralgies périphériques symétriques, PID ou myosite confirmée [2]).

L'atteinte musculaire était cliniquement présente chez toutes nos patientes avec cependant absence de myolyse chez 5/7 patientes sans remise en cause

computed tomography (repeated annually) was always inconclusive. One patient died six months after diagnosis due to febrile respiratory distress. Follow-up was possible for the remaining patients.

Discussion

AS is thought to affect 25-35% of patients with idiopathic inflammatory myopathies, with a female predominance. While most authors agree that the average age of diagnosis is around 50 years old, some report an age range of 43 to 60 years old [9]. In our small study, we confirmed the female predominance; however, 5 of our 7 patients were under 50 years of age. The 2 patients over 50 had a more complete clinical presentation than the others. They presented with muscle involvement, mechanic's hands, joint involvement, symptomatic pulmonary fibrosis, and positive anti-Jo-1 and antinuclear antibodies. The limited literature from sub-Saharan Africa supports an average age of diagnosis under 50 years old [8].

AS classically combines inflammatory myopathy, interstitial pneumopathy, polyarthritides, Raynaud's phenomenon, mechanic's hands, and positive anti-synthetase antibodies. We have favored the criteria for documented myositis according to the classification criteria for inflammatory myopathies revised by Troyanov *et al.* [18] rather than those of Connors *et al.* [2], which include simple but non-consensus AS criteria: the presence of anti-tRNA synthetase antibodies and two minor criteria (unexplained prolonged fever, Raynaud's phenomenon, or mechanic's hands) or one major criterion (symmetrical peripheral arthralgia, DIP, or confirmed myositis) [2].

All of our patients exhibited clinical signs of muscle involvement, although myolysis was absent in 5 of 7 patients, which did not call into question the diagnosis of inflammatory myopathy established by muscle biopsy. The absence of myolysis can occur alongside disseminated muscle atrophy despite chronic active myositis. Aldolase and lactate dehydrogenase testing is most useful in this case, as it confirms the degree of muscle damage. Our

du diagnostic de myopathie inflammatoire établi par la biopsie musculaire. Cette absence de myolyse peut se retrouver lors d'atrophie musculaire disséminée et ce malgré une myosite chronique active. C'est dans ce cas que le dosage de l'aldolase et de la lactico-déshydrogénase trouve tout son sens, attestant du degré de souffrance musculaire. Nos myopathies inflammatoires étaient plus fréquemment diagnostiquées en saison sèche (5/7 cas) qui correspond aux plus basses températures de l'année. Iba-Ba *et al.*, dans une étude sur le lupus dans le même pays, retrouvaient également des poussées de lupus plus importantes en saison sèche (petite et grande saison confondues) [7].

La main de mécanicien (ou hyperkératose fissuraire des paumes, des pulpes et des faces latérales des doigts survenant en l'absence de traumatisme et de produits caustiques) (Fig. 1A et 1B) est retrouvée chez 4/7 de nos patientes. Dans la littérature, elle est présente au cours du SAS dans 70 % des cas [5]. Son atteinte est souvent bilatérale et symétrique, présente au moment du diagnostic ou durant l'évolution, considérée par certains auteurs comme un marqueur de l'atteinte viscérale du SAS [15]. Elle est caractéristique du syndrome des antisynthétases, et sa fréquence est variable selon les séries de 21 à 71 % [11,16]. La PID est retrouvée chez cinq patientes au stade de fibrose (Fig. 2), pouvant évoquer un diagnostic tardif de cette affection, comme rapporté par certains auteurs [7]. Les complications pulmonaires surviennent habituellement chez 5 à 45 % des patients avec SAS [3,14]. Trois anticorps antisynthétases sont plus fréquemment retrouvés au cours de l'atteinte pulmonaire du SAS, à savoir anti Jo-1, PL7, et PL12. Leur présence impose de réaliser un bilan complémentaire comprenant tomographie

inflammatoire myopathies were more frequently diagnosed during the dry season (5 out of 7 cases), which corresponds to the lowest temperatures of the year. Iba-Ba *et al.*, in a study on lupus in the same country, also found more severe lupus flare-ups during the dry season (short and long seasons combined) [7].

Mechanic's hands, also known as fissured hyperkeratosis of the palms, fingertips, and sides of the fingers, occur in the absence of trauma or caustic products (Fig. 1A and 1B). This condition was found in 4 out of 7 of our patients. In the literature, this condition is present in 70% of AS cases [5]. It is often bilateral and symmetrical, present at diagnosis or during the course of the disease. Some authors consider it to be a marker of visceral involvement in AS [15]. Mechanic's hands are characteristic of antisynthetases syndrome, and their frequency varies between 21% and 71%, depending on the study [11,16]. DIP was found in five patients at the fibrosis stage (Fig. 2), which may suggest a late diagnosis of this condition as reported by some authors [7]. Pulmonary complications occur in 5-45% of patients with AS [3,14]. The three most common antisynthetases antibodies found in cases of pulmonary involvement in AS are anti-Jo-1, PL7, and PL12. Their presence requires additional testing, including a pulmonary CT scan, pulmonary function tests (PFTs), a six-minute walk test, and a cardiac ultrasound. This pulmonary involvement is a major factor in morbidity, especially when anti-PL7 and anti-PL12 antibodies are present [6]. The Jo-1 autoantigen has been demonstrated in the alveolar membrane of lung tissue from healthy subjects, suggesting that, in the event of anti-Jo-1 immunization in myositis, the immune response may attack the



Figure 1 : A. Main de mécanicien droite de face (Patient n°7). B. Paumes des mains de mécanicien (Patient n°7)
Figure 1: A. Main de mécanicien droite de face (Patient n°7). B. Palms of a mechanic's hands (Patient No. 7)

pulmonaire, épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), test de marche de 6 minutes, et échographie cardiaque. Cette atteinte pulmonaire constitue un facteur majeur de morbidité surtout lorsque sont présents des anticorps anti PL7 et anti PL12 [6]. Il a été démontré l'existence dans le tissu pulmonaire de sujets sains de l'autoantigène Jo-1 localisé dans la membrane alvéolaire, suggérant qu'en cas d'immunisation anti-Jo-1 dans une myosite, la réponse immunitaire puisse aggraver le poumon [10]. L'existence d'une PID au cours du SAS, impose, en phase aiguë, d'exclure en Afrique subsaharienne plusieurs diagnostics différentiels. Miliaire tuberculeuse, pneumopathie à Covid-19, à *Legionella*, à mycoplasme, à *Chlamydiae*, pneumopathie tuberculeuse, et pneumocystose, doivent plus particulièrement être évoquées. Au cours de la pneumopathie interstitielle chronique, il faut évoquer sarcoïdose, PID associées aux maladies de système, pneumopathie d'hypersensibilité, PID post-radique, PID médicamenteuses, et silicose [4]. La présence d'un seul cas de syndrome de Raynaud et de 2 cas d'atteinte articulaire dans notre série ne nous permet pas de conclure.

Les anticorps antisynthétases agissent contre les aminoacyl-ARNt synthétases. Ces aminoacyl-ARNt synthétases sont des enzymes importantes de la traduction. Elles catalysent la fixation d'un acide aminé sur l'extrémité 2' ou 3'OH de leurs ARNt synthétases respectifs selon leur classe. La réaction d'amination se déroule en général en deux étapes et nécessite un acide aminé, l'ARNt, et de l'ATP comme source d'énergie. Leur inhibition par les anticorps anti-amino-acyl-transfer RNA (tRNA) synthétases a pour conséquence l'arrêt de la croissance cellulaire [17]. Dans notre série, nous individualisons trois anticorps antisynthétases qui sont dans la littérature plus fréquemment retrouvés: Jo-1 (2 cas), PL7 (1 cas), et PL12 (4 cas). Les anticorps antinucléaires ont une faible sensibilité car ils peuvent être rendus négatifs dans près de 70 % des cas de SAS sans pour autant exclure ce diagnostic. De ce fait en cas de suspicion diagnostique de SAS, il semble plus utile de réaliser un dot myosite qui combine les anticorps spécifiques des myosites que le dosage des autoanticorps antinucléaires [19]. Alors que nous avons tendance dans notre service à faire systématiquement biopsie musculaire et dot myosite, notre pratique actuelle va dans le sens de ne réaliser que le dot myosite pour diminuer les coûts diagnostiques.

Sur le plan thérapeutique, les immunosuppresseurs le plus souvent prescrits sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la

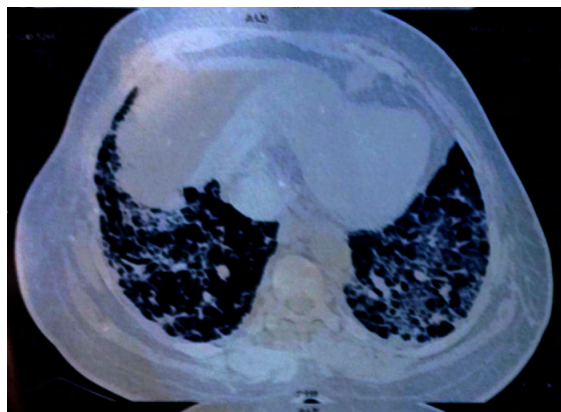


Figure 2 : Pneumopathie infiltrative bilatérale et basale d'évolution chronique (Patient n°7)
Figure 2: Chronic bilateral basal infiltrative pneumopathy (Patient No. 7)

lungs [10]. The presence of DIP in patients with AS requires ruling out several differential diagnoses in sub-Saharan Africa during the acute phase. In particular, tuberculous miliary tuberculosis, COVID-19 pneumonia, *Legionella* pneumonia, mycoplasma pneumonia, *Chlamydiae* pneumonia, and pneumocystosis should be considered. During chronic interstitial pneumopathy, sarcoidosis, DIP associated with systemic diseases, hypersensitivity pneumonitis, post-radiation DIP, drug-induced DIP, and silicosis should be considered [4]. The presence of one case of Raynaud's syndrome and two cases of joint involvement in our study does not allow us to draw any conclusions.

Antisynthetases antibodies target aminoacyl-tRNA synthetases. These enzymes are important in translation. Depending on their class, they catalyze the attachment of an amino acid to the 2' or 3' OH end of their respective tRNAs. The aminoacylation reaction generally occurs in two steps and requires an amino acid, tRNA, and ATP as an energy source. Inhibition of these enzymes by antisynthetases antibodies results in the cessation of cell growth [17]. In our study, we identified three antisynthetases antibodies most frequently reported in the literature: Jo-1 (2 cases), PL7 (1 case), and PL12 (4 cases). However, antinuclear antibodies have low sensitivity because they can be negative in nearly 70% of AS cases without ruling out the diagnosis. Therefore, in cases of suspected AS, it is more useful to perform a dot myositis test, which detects myositis-specific antibodies, than to measure antinuclear autoantibodies [19]. Although our department previously performed muscle biopsies and dot myositis tests systematically, we now perform only dot myositis tests to reduce diagnostic costs.

ciclosporine ou le tacrolimus [20]. Aucune étude n'a montré la supériorité de l'un d'eux par rapport aux autres dans la prise en charge des PID des myopathies inflammatoires idiopathiques. Nous avons opté pour l'association d'une corticothérapie et d'un traitement immunosuppresseur pour lequel notre choix s'est majoritairement orienté vers l'azathioprine plutôt que le méthotrexate, du fait de la toxicité pulmonaire de ce dernier. L'association de la corticothérapie au méthotrexate et à l'azathioprine paraît supérieure comparée à l'utilisation de chaque médication en monothérapie [17].

Conclusion

Le SAS est une maladie autoimmune systémique encore mal connue des praticiens d'Afrique subsaharienne. Ce sous-groupe de myopathie inflammatoire idiopathique constitue un véritable défi pour le clinicien, avec une atteinte cutanée spécifique (mains de mécanicien) pouvant orienter vers le diagnostic. Le dot myosite constitue un outil immunologique essentiel pour le diagnostic avec, au premier plan, les anticorps anti Jo-1, anti PL7, et anti PL12. L'atteinte pulmonaire qui lui est associée ouvre la porte en Afrique subsaharienne à de nombreux diagnostics différentiels pouvant égarer le praticien et rendre le diagnostic tardif.

Financement de l'étude

Cette étude n'a reçu aucun financement.

Contribution des auteurs et autrices

Iba Ba Josaphat : conception et rédaction
Mfoumou Annick Flore : rédaction et relecture
Nseng-Nseng Ondo Ingrid : relecture et collecte de données
Kombila Ulrich Davy : recherche bibliographique, relecture
Boguikouma Jean Bruno : conception, relecture, approbation de la version finale

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

The most commonly prescribed immunosuppressants for treatment are cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, and tacrolimus [20]. No study has demonstrated the superiority of one over the others for managing DIP. We opted for a combination of corticosteroid therapy and immunosuppressive treatment. Azathioprine is our preferred choice over methotrexate due to the latter's pulmonary toxicity. Combining corticosteroid therapy with methotrexate and azathioprine appears superior to using each medication in monotherapy [17].

Conclusion

AS is a poorly understood systemic autoimmune disease in sub-Saharan Africa. This subgroup of idiopathic inflammatory myopathy poses a real challenge for clinicians and can be diagnosed by specific skin manifestations, such as mechanic's hands. Anti-Jo-1, anti-PL7, and anti-PL12 antibodies are essential immunological tools for diagnosis. Associated pulmonary involvement can lead to numerous differential diagnoses in sub-Saharan Africa that may mislead practitioners and delay diagnosis.

Funding

This study received no funding.

Authors' contributions

Iba Ba Josaphat: design and writing
Mfoumou Annick Flore: writing and proofreading
Nseng-Nseng Ondo Ingrid: proofreading and data collection
Kombila Ulrich Davy: bibliographic research, proofreading
Boguikouma Jean Bruno: design, proofreading, approval of final version

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Auteurs et autrices / Authors

Josaphat IBA BA* (1), Annick MFOUMOU (1, annickflore@mfoumou@gmail.com), Ingrid NSENG-NSENG ONDO (2, ingridondo@yahoo.fr), Ulrich Davy KOMBILA (1, ukombika@yahoo.fr), Jean-Bruno BOGUIKOUA (1, boguijb48@hotmail.com)

1. Service de médecine interne, CHU de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon

2. Service de rhumatologie, CHU de Libreville, BP 2228, Libreville, Gabon

Auteur correspondant : ibabajose@yahoo.fr

Références / References

1. Chérin P. Myosites in : Godeau P, Herson S, Piette JC, eds. *Traité de médecine*. Flammarion 2004;2387-91.

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 Dec;138(6):1464-74. doi: 10.1378/chest.10-0180.

3. Dankó K, Ponyi A, 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 (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):35-42. doi: 10.1097/01.md.0000109755.65914.5e.

4. Debiche S, Sahnoun I, Chaâbi K, Limem I, Ghanmi I, Attia M, Maalej S, Douik El Gharbi L. Pneumopathies interstitielles diffuses chroniques: profil clinique, étiologique et évolutif. *Rev Mal Respir*. 2021;13(1):192. doi: 10.1016/j.rmra.2020.11.419.

5. Guerne PA. Myosites: données actuelles sur la classification, le diagnostic et le traitement. *Rev Med Suisse*. 2008 Mar 19;4(149):718-727. doi: 10.53738/REVMED.2008.4.149.0718.

6. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A, Dubucquoi S, Hatron PY, Musset L, Wallaert B, Nunes H, Maisonnobe T, Olsson NO, Adoue D, Arlet P, Sibilia J, Guiguet M, Lauque D, Amoura Z, Hachulla E, Hamidou M, Benveniste O. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev*. 2012 Dec;12(2):210-7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.

7. Iba Ba J, Andjuma Mindze PL, Nseng Nseng I, Nzenze JR, Boguikouma JB. Lupus: evidence of environmental degradation? Assessment from 60 patients followed up in the Internal Medicine Department at the Libreville University Hospital, Gabon. *Med Sante Trop*. 2018 May 1;28(2):165-171. doi: 10.1684/mst.2018.0798.

8. Kane BS, Mbodji AB, Dieng M, Yando Longo CS, Fall BC, Ndao AC, Niassé M, Berthe A, Sow M, Ly F, Ndongo S, Pouye A. Epidemiological, clinical and immunological aspects of antisynthetase syndrome: a multicentre study in Dakar. *Egypt J Intern Med*. 2023;35:34. doi.org/10.1186/s43162-023-00218-z.

9. Legout L, Fauchais AL, Hachulla E, Queyrel V, Michon-Pasturel U, Lambert M, Hatron PY, Devulder B. Le syndrome des anti-synthétases: un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *Rev Med Interne*. 2002 Mar;23(3):273-82. doi: 10.1016/s0248-8663(01)00552-5.

10. Levine SM, Raben N, Xie D, Askin FB, Tuder R, Mullins M, Rosen A, Casciola-Rosen LA. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum*. 2007 Aug;56(8):2729-39. doi: 10.1002/art.22790.

11. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, Miller FW. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*. 1991 Nov;70(6):360-74. doi: 10.1097/00005792-199111000-00002.

12. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):367-71. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.022.

13. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, Walport MJ. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med*. 1990 Oct;77(282):1019-38. doi: 10.1093/qjmed/77.1.1019.

14. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2002 Dec 15;47(6):614-22. doi: 10.1002/art.10794.

15. Nahas O, Haddad F, Maalouly G. Les « mains de mécanicien » au cours du syndrome des anti-synthétases: un marqueur d'atteinte systémique ? *Ann Dermatol Venerol*. 2015 Mar;142(3):189-92. doi: 10.1016/j.annder.2014.11.003.

16. Schmidt WA, Wetzel W, Friedländer R, Lange R, Sörensen HF, Lichey HJ, Genth E, Mierau R, Gromnica-Ihle E. Clinical and serological aspects of patients with anti-Jo-1 antibodies--an evolving spectrum of disease manifestations. *Clin Rheumatol*. 2000;19(5):371-7. doi: 10.1007/s100670070030.

17. Späth M, Schröder M, Schlotter-Weigel B, Walter MC, Hautmann H, Leinsinger G, Pongratz D, Müller-Felber W. The long-term outcome of anti-Jo-1-positive inflammatory myopathies. *J Neurol*. 2004 Jul;251(7):859-64. doi: 10.1007/s00415-004-0449-5.

18. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Sénécal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):231-249. doi: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0.

19. Uzunhan Y, Freynet O, Hervier B, Guyot A, Miyara M, Nunes H. Les manifestations respiratoires au cours des myopathies inflammatoires idiopathiques. *Méd. Intensive Réa*. 2016;25:628-641. doi.org/10.1007/s13546-016-1232-1.

20. Zappa MC, Trequattrini T, Mattioli F, Rivitti R, Vigliarolo R, Marcocchia A, D'Arcangelo G. Rituximab treatment in a case of antisynthetase syndrome with severe interstitial lung disease and acute respiratory failure. *Multidiscip Respir Med*. 2011 Aug 31;6(3):183-8. doi: 10.1186/2049-6958-6-3-183.