



Le syndrome des anti-synthétases post-vaccination COVID-19 : à propos d'un cas et revue de littérature

COVID-19 post-vaccination anti-synthetase syndrome: a case report and review of the literature

Agbodande AK, Wanvoégbe AF, Doukpo M, Assogba M, Dansou E, Ahouandogbo JL, Kouanou AA

Service de Médecine interne, CNHU/HKM, Université d'Abomey Calavi (UAC), Bénin

Auteur correspondant : Dr AGBODANDE Kouessi Anthelme

Résumé

Le syndrome des antisynthétases est un groupe rare de myopathie auto-immune caractérisé par la présence d'un auto-anticorps (AAC) anti-aminoacyl transfère RNA synthétases et d'un ou plusieurs des conditions suivantes : myosites, pneumopathie interstitielle, arthrite, fièvre persistante inexplicée, phénomène de Raynaud ou mains de mécanicien.

Nous rapportons ici un cas de syndrome des antisynthétases diagnostiqué dans le service de médecine interne du CNHU/HKM de Cotonou. Le patient a présenté des myalgies et une polyarthralgie inflammatoire dans les suites d'une vaccination anti-COVID 19 de type JANSSEN. Les explorations paracliniques ont révélé, entre autres, une élévation persistante des créatines phosphokinase (CPK) à 623 UI/L, justifiant un bilan immunologique qui a révélé une positivité des anticorps anti-nucléaires d'aspect nucléolaire à un taux de 1/640 et d'aspect moucheté à 1/160 et une positivité des anticorps anti-ARNt-synthétases, Anti-OJ (isoleucyl-ARNt-synthétase). Le patient a été mis sous une Prednisone et Methotrexate avec une évolution favorable.

Mots clés : syndrome des anti-synthétases - vaccin JANSSEN - Covid-19 - Cotonou.

Summary

Antisynthetase syndrome is a rare group of autoimmune myopathy characterized by the presence of an anti-aminoacyl transfer RNA synthetase autoantibody and one or more of the following conditions: myositis, interstitial lung disease, arthritis, unexplained persistent fever, Raynaud's phenomenon, or mechanics' hands.

We report here a case of antisynthetase syndrome diagnosed in the internal medicine department of the CNHU/HKM of Cotonou. The patient presented with myalgias and inflammatory polyarthralgia in the aftermath of an anti-COVID 19 JANSSEN vaccination. Paraclinical investigations revealed, among other things, a persistent elevation of creatine kinase to 623 IU/L, justifying an immunological check-up which revealed a positivity of anti-nuclear antibodies with a nucleolar aspect at a rate of 1/640 and a speckled aspect at 1/160 and a positivity of anti-RNAt-synthetase antibodies, Anti-OJ (isoleucyl-RNAt-synthetase) The patient was put on Prednisone and Methotrexate with a favorable evolution.

Key words: anti-synthetase syndrome - JANSSEN vaccine - Covid-19 - Cotonou.



Introduction

Le syndrome des antisynthétases (SAS) est une maladie auto-immune systémique hétérogène, décrit pour la première fois en 1989, comme une myosite associée à certains auto-anticorps spécifiques : les anti-aminoacyl-ARNt-synthétases (AAS) dont le plus fréquent est l'anti-histidyl-ARNt-synthétase (anti-Jo 1). Associées à la myosite, de nombreuses caractéristiques cliniques ont été décrites, parmi lesquelles figurent la pneumopathie infiltrante diffuse, le phénomène de Raynaud, la polyarthrite, la fièvre et les mains de mécaniciens [1, 2]. Il s'agit d'une entité rare dont les mécanismes immunologiques sont aujourd'hui mieux compris [3, 4]. Le SAS semble résulter, comme la plupart des maladies auto-immunes, d'une activation immunitaire suite à une exposition à un ou plusieurs agents environnementaux, sur un terrain génétique prédisposé. Le rôle de facteurs environnementaux, tels que les infections virales et les médicaments, a été rapporté. Les vaccins, comme celui qui est utilisé contre la covid-19, ont été signalés comme une cause de certaines myopathies auto-immunes [5, 6, 7, 8]. Nous rapportons ici le premier cas clinique de SAS survenu au décours d'une vaccination anti-covid 19 au Bénin.

Cas clinique

Monsieur Y. E, âgé de 50 ans ayant un antécédent de glaucome suivi depuis 8 ans, a consulté en décembre 2021 dans le service de médecine interne du CNHU-HKM de Cotonou pour algies diffuses. Le début des symptômes remontait à Septembre 2021 par des douleurs thoraciques diffuses, des douleurs articulaires périphériques (doigts, orteils, poignets, coudes, genoux, chevilles) et des douleurs musculaires des cuisses et des bras à minima. L'intensité des douleurs était cotée initialement à 7/10 à l'EVA. Ces douleurs étaient d'allure inflammatoire (symptômes ressentis la nuit et le matin), associées à une asthénie et limitaient les gestes de la vie courante.

Ces symptômes étaient apparus au décours d'une vaccination anti-COVID 19 (vaccin JANSSEN le 31/08/2021), dont les suites immédiates ont été marquées par une fièvre, des douleurs articulaires et du thorax et une courbature généralisée. M. Y. E. avait entrepris une automédication par une association d'antiinflammatoire non stéroïdien et de myorelaxant (Diclofénac et Chlorzoxazone) permettant un contrôle partiel des douleurs (EVA

à 4/10). Il a allégué une gêne à la marche, en rapport avec des douleurs persistantes des plantes des pieds. Il n'y avait pas de limitation de la force musculaire ni de gonflement articulaire. C'est la persistance des douleurs articulaires et des myalgies qui a motivé la consultation en médecine interne.

L'examen initial a retrouvé un bon état général avec un indice de performance de l'OMS à zéro. L'examen physique a objectivé une douleur à la pression des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales des 2 mains, des 2 poignets, métatarso-phalangiennes des 2 pieds ; une douleur à la pression musculaire de la cuisse et des bras et un syndrome rachidien lombaire L3-L4. La force musculaire était cotée à 5/5 aux quatre membres. Le reste des examens cardio-vasculaire, pleuropulmonaire et hépato-digestif n'avaient pas révélé d'anomalie.

Le bilan biologique a retrouvé, une vitesse de sédimentation (VS) normale à 09 mm à la première heure et la protéine C réactive (CRP) était normale à 0,6 mg/L. La numération formule sanguine (NFS) était normale (Hémoglobine = 13.8 g/dL, leucocytes = 4.5 G/L, Plaquettes = 216 G/L). Les enzymes hépatiques étaient normales avec des ASAT à 18 UI/L (N : < 42 UI/L) et des ALAT à 22 UI/L (N : < 45 UI/L). On notait une élévation des enzymes musculaires avec des CPK allant de 389 UI/L à 623 UI/L sur plusieurs contrôles (N : < 200 UI/L) mais les LDH étaient normales à 204 UI/L (N 90-350). Le bilan immunologique a retrouvé une positivité des anticorps anti-nucléaires avec un aspect nucléolaire à 1/640 et un aspect moucheté à 1/160 sans spécificité. La recherche des anticorps spécifiques des myosites a retrouvé une positivité des anticorps anti-ARNt-synthétases, Anti-OJ (isoleucyl-ARNt-synthétase). Les auto-anticorps anti JO1, anti HMGCRCR, anti SRP, anti Mi2, anti Ku et anti Pm/Scl étaient négatifs. Les anticorps anti-peptide-citrullinés et les facteurs rhumatoïdes étaient négatifs.

Sur le plan de l'imagerie, la radiographie pulmonaire était normale (**Figure 1**). Le scanner thoracique en coupe fine n'a pas été réalisé car l'appareil du CNHU-HKM, accessible à la prise en charge de l'Etat dont dispose le patient, était en panne pendant la période. La radiographie des mains et des pieds ne retrouvait pas d'atteinte articulaire mais plutôt une enthésopathie calcifiante des tendons calcanéens bilatéraux. L'électromyogramme (EMG) était normal.

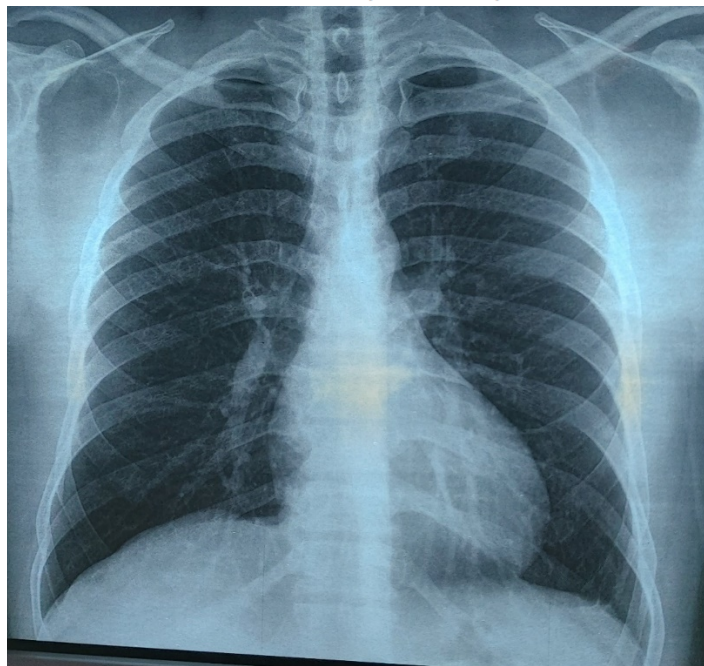


Figure 1 : Radiographie pulmonaire de face, normale de M. Y. E.

Le diagnostic d'un SAS a été retenu devant l'association d'une atteinte musculaire, de polyarthralgies inflammatoires et des anticorps anti-OJ.

Un traitement spécifique a été débuté le 18/06/2022 et comportait une corticothérapie (prednisone 20 mg par jour) associée à au Méthotrexate 10 mg par semaine. Au contrôle du 18/08/2022 (à 2 mois du traitement), il a été observé une régression modérée des douleurs musculaires et des arthralgies au repos, qui seraient majorées à l'effort ; une diminution du taux de CPK à 381 UI/L. Le traitement a donc été modifié avec une augmentation du méthotrexate à 15 mg par semaine et maintien de la prednisone à 20 mg par jour. A 4 mois du traitement soit le 21/10/2022, le patient ne présentait plus de douleurs musculaires, ni d'arthralgies et a repris ses activités professionnelles depuis 1 mois. Le taux de CPK de contrôle était à 228 UI/L.

Discussion

Dans la littérature, il n'y a que six (06) cas publiés de SAS survenant au décours d'une vaccination. Le premier cas décrit concerne une patiente de 46 ans qui a présenté une semaine après la deuxième dose de vaccin anti-COVID 19 (Oxford-AstraZeneca), un SAS avec anticorps anti-Jo1 positifs [5]. Le deuxième cas est un patient de 31 ans qui a présenté un mois après la deuxième dose de vaccin anti-COVID 19 (Moderna), un SAS avec anticorps anti-PL 12 positifs [6]. Trois autres cas de SAS (deux positifs aux anticorps anti-Jo1 et un aux anticorps anti-PL 12) ont été décrits dans une étude multicentrique au Royaume-Uni portant sur des patients ayant eu un vaccin anti-COVID 19 sur la période de Février 2021 à Avril 2022 [7]. Le sixième cas est une patiente de 68 ans ayant un antécédent d'infection au COVID 19 qui a présenté deux semaines après la deuxième dose de vaccin anti-COVID 19 un SAS [8].



Tableau 1 : tableau comparatif des cas de syndrome des anti-synthétases post vaccination covid 19.

Auteur	Année	Malade	Type de vaccin	Anticorps
Gupta K et al. COVID-19 Reumatologia 2021; 59(6): 420–2 [5]	2021	Femme de 46 ans	Covishield - vaccin Oxford-AstraZeneca fabriqué en Inde	anticorps anti-Jo-1 et anti-Ro-52
Hamid K, et al. Am J Respir Crit Care Med 2022; 205: A2656 [6]	2022	Homme de 31 ans	Moderna covid 19 vaccine	Anti-PL 12 Antibody
De Marco G et al. Vaccines 2022; 10: 1184 [7]	2021	Homme, 82 ans	Vaccin de Pfizer-BioNTech (BNT162b2)	Anti-Jo1 +
	2021	Femme, 78 ans	AZD1222/ChAdOx1	Anti-Jo1 +
	2021	Femme, 76 ans	AZD1222/ChAdOx1	Myoblot + (P112 et Scl100)
Momin E et al. J Chest 2022; 8: 1788 [8]	2022	Femme, 68 ans	mRNA vaccine (non spécifié)	Type ac anti aminoacyl-tRNA synthetase non précisé

Dans notre rapport de cas, nous décrivons une possible relation temporelle entre l'administration de vaccin anti-COVID 19 et le développement de SAS. Toutefois, une auto-immunité quiescente peut être révélée par une médication ou une infection [9].

Le SAS, entité rare, débute généralement à l'âge adulte (cinquième décennie principalement) et atteint majoritairement les femmes. Le spectre clinique du SAS est large. La prévalence des différentes manifestations chroniques varie selon les patients, et leur survenue, pour un même patient, peut être échelonnée dans le temps. Le pronostic du SAS dépend de la forme clinique et la mortalité est surtout corrélée à la présence d'une PID [10, 11].

La prévalence du SAS a été estimée à 1,5 cas pour 100 000 personnes. Son incidence varie de 1,2 à 2,5 nouveaux cas par million d'habitants [3, 12, 13]. Le sexe féminin est le plus souvent atteint (sex-ratio : 3/1). Ce syndrome touche des patients âgés en moyenne de 50 ans ; le cas que nous rapportons était en effet âgé de 50 ans. Le SAS est un syndrome très hétérogène, de diagnostic positif parfois difficile et ses manifestations cliniques sont variables. Les signes généraux sont inconstants et dominés par la fièvre [12, 14].

L'atteinte pulmonaire (75% des cas) est souvent au premier plan et conditionne le pronostic, il s'agit dans la majorité des cas d'une PID [3, 11, 15]. Deux modes d'installation sont possibles avec des pronostics différents ; le début peut en effet être aigu ou progressif. Dans la forme aiguë, les patients présentent une dyspnée sévère fébrile en rapport avec un « dommage alvéolaire diffus ». Cette forme nécessite souvent une prise en charge en réanimation et est de mauvais pronostic. Dans la forme progressive, la dyspnée

s'observe principalement à l'effort et est associée à une toux sèche et persistante, des râles crépitants et plus rarement un hippocratisme digital. Chez notre patient, il n'y avait pas d'atteinte respiratoire et la radiographie pulmonaire systématique était normale (Figure 1).

L'atteinte musculaire (67% des cas) peut prendre plusieurs formes, allant de l'augmentation asymptomatique des enzymes musculaires, aux myalgies isolées voire à la myosite sévère avec déficit musculaire. Dans les formes peu sévères, la preuve de l'atteinte musculaire peut être apportée par l'électromyogramme, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la biopsie musculaire [3, 12, 15]. Chez notre patient, l'atteinte musculaire était représentée par des myalgies et l'élévation des enzymes musculaires. Les manifestations articulaires (57% des cas) sont hétérogènes et regroupent des polyarthralgies inflammatoires localisées aux petites articulations qui sont peu sévères, des polyarthrites non déformantes le plus souvent, mais parfois également érosives de pronostic fonctionnel plus réservé. De ce fait, une évaluation rigoureuse est importante et doit comporter la recherche de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés qui étaient négatifs chez notre patient. En effet, il a été démontré au cours du SAS que ces anticorps pouvaient être positifs définissant ainsi une entité mixte, indiquant un chevauchement avec la polyarthrite rhumatoïde [3, 16]. Chez notre patient, l'atteinte articulaire dominait le tableau clinique, avec un retentissement important sur la qualité de vie.

L'atteinte cutanée est assez caractéristique et très évocatrice du SAS et représente un élément



sémiologique d'orientation. Il s'agit d'une hyperkératose fissuraire des pulpes et des bords latéraux des doigts donnant l'aspect des « mains de mécanicien ». Sa fréquence est variable au cours du SAS allant de 11 à 72% selon les séries. Elle évolue de façon parallèle aux autres manifestations, et n'a aucun traitement spécifique [12, 17]. Cette atteinte était absente chez notre patient.

Sur le plan immunologique, ce sont les anticorps dirigés contre les enzymes aminoacyl-ARNt-synthétases (AAS) qui permettent d'évoquer et de confirmer le diagnostic. Les plus fréquents sont les anticorps anti-Jo1. Plusieurs études ont démontré que le spectre clinique du SAS dépend de la spécificité de l'anticorps associé [13, 15, 18]. Ainsi, les patients avec anti-Jo1 présentaient un SAS plus diffus avec myosite, pneumopathie interstitielle, arthralgies, signes de sclérodémie systémique, tandis que les patients avec anti-PL12 ou anti-PL7 présentaient un SAS plus volontiers limité aux poumons. Concernant les autres AAS, la rareté des cas n'a pas permis de caractériser leur phénotype avec précision [19, 20]. Chez notre patient, il a été retrouvé les anti-OJ, rarement rapportés.

Le traitement est basé sur les glucocorticoïdes à doses élevées pendant les premières 4 à 6 semaines pour atteindre le contrôle de la maladie, suivies d'une dégression progressive jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace pour maintenir la rémission. Parfois, le recours à un immunosuppresseur est nécessaire surtout en cas de développement d'une cortico-résistance ou d'une cortico-dépendance. Toutefois, il est délicat de savoir quel immunosuppresseur proposer, quand le débiter ou le modifier [21]. Les immunosuppresseurs les plus couramment utilisés sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil (MMF), la ciclosporine et le tacrolimus. Dans la pratique courante, le choix du traitement dépend de la gravité et de l'étendue des atteintes. Le cyclophosphamide ou la ciclosporine sont indiqués surtout dans les cas d'atteintes pulmonaires et sont potentiellement efficaces dans la stabilisation de la fonction pulmonaire. L'azathioprine ou le méthotrexate, agents d'épargne stéroïdienne dans les myopathies inflammatoires, sont efficaces pour l'atteinte musculaire et articulaire au cours du SAS [22]. C'est pour cette raison que dans le cas de notre patient, nous avons opté pour le méthotrexate en plus de la corticothérapie. Malgré un traitement par glucocorticoïdes et immunosuppresseur, le SAS peut rester actif chez 30 % des malades [23,

24]. Chez notre patient la réponse était bonne sur le plan clinique et biologique.

En ce qui concerne le lien entre le SAS et la vaccination, les revues de littérature actuelles n'ont pas permis d'identifier de preuves solides liant l'administration de vaccins et le développement de myopathies auto-immunes. La plupart des preuves existantes sont basées sur des rapports de cas. Plus précisément, il n'y a pas de preuves statistiquement significatives dans la littérature pour une augmentation de l'incidence des myopathies auto-immune après des programmes de vaccination massive et aucune méta-analyse n'a été publiée à ce jour [25]. García-Bravo et al ont constaté cependant une augmentation significative des auto-anticorps anti-synthétase et anti-capteurs d'ARN coïncidant avec les pandémies de COVID (2020 et 2021); la plupart des patients avaient reçu une vaccination anti-covid, faisant évoquer une relation entre la vaccination et la myopathie auto-immune [26]. Les mécanismes immunologiques en cause impliqueraient la libération d'épitopes cryptogéniques et d'ARN transférases qui, à leur tour, déclenchent la production d'anticorps spécifiques de la myosite [26].

Conclusion

Le syndrome des anti-synthétases est une forme rare et méconnue des myopathies auto-immunes qui peut survenir dans les suites d'une vaccination. En raison de la rareté relative des affections auto-immunes par rapport aux administrations de vaccins, et en raison des durées variables des périodes de latence signalées, il est difficile de tirer des conclusions quant au lien de causalité entre le vaccin anti-COVID 19 et le syndrome des anti synthétases. Une pharmacovigilance accrue est donc nécessaire.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, Alors AK et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA-synthetase enzymes. *Q J Med* 1990; 77: 1019-38
2. Shinjo SK, Levy-Neto M. Anti-Jo-1 antisynthetase syndrome. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50: 492-500



3. Hervier B, Benveniste O. Phénotypes cliniques et pronostic du syndrome des anti-synthétases. *Rev Med Interne* 2013 ; 35(7) : 453-60
4. Lundberg IE, Helmers SB. The type I interferon system in idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2010; 43: 239-43
5. Gupta K, Sharma GS, Kumar A. COVID-19 vaccination-associated anti-Jo-1 syndrome. *Reumatologia* 2021; 59 (6): 420-2
6. Hamid K, Perinkulam Sathyanarayanan S, Yu JC. Unmasking of Interstitial Lung Disease Associated with Anti-PL 12 Antibody Positive: Antisynthetase Syndrome by Inflammatory Challenge from COVID-19 Vaccine. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: A2656
7. De Marco G, Giryas S, Williams K, Alcorn N, Slade M, Fitton J et al. A Large Cluster of New Onset Autoimmune Myositis in the Yorkshire Region Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines* 2022; 10: 1184
8. Momin E, Nagori MU. Unusual case of anti-synthetase syndrome correlated with exposure to covid-19 infection or vaccine. *J Chest* 2022; 8: 1788
9. Rigante D, Esposito S. Infections and Systemic Lupus Erythematosus: Binding or Sparring Partners?. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 17331-17343
10. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 14: 275-85
11. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 633-8
12. Frikha F, Saidi N, Snoussi M, Ben Salah R, Ben Ayed M, Daoudet E al. Le syndrome des anti-synthétases : à propos de quatre observations et revue de la littérature. *Rev Pneumol Clin* 2012 ; 68 : 351-60
13. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 116-23
14. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseur A et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and out-come are correlated with anti-tRNA-synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 210-7
15. Legout L, Fauchais A, Hachulla E. Le syndrome des anti-synthétases : un sous-groupe des myopathies inflammatoires à ne pas méconnaître. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 273-82
16. Park CK, Tae-Jong K, Young-Nan C, Il-Soo K, Ho Jun L, Kyung-Eun L et al. Development of anti-synthetase syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 529-32
17. Bachmeyer C, Tillie-Leblond I, Lacert A, Cadranel J, Aractingi S. Mechanic's hands: a misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome. *Br J Dermatol* 2007; 156: 192-4
18. Yousem SA, Gibson K, Kaminski N, Oddis CV, Ascher-man DP. The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-Jo-1 tRNA synthetase syndrome. *Mod Pathol* 2010; 23: 874-80
19. Targoff IN, Trieu EP, Plotz PH, Miller FW. Antibodies to glycyl-transfer RNA synthetase in patients with myositis and interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35 : 821-30
20. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA-synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46 : 842-5
21. K. Chaker, S. Khairallah, O. Iziki, H. Tahouna, M. Herrag. The antisynthetase syndrome: "welcome your patients and you will have the diagnosis. *J Func Vent Pulm* 2015; 17(6): 1-53
22. Jordan Greco AS, Métrailler JC, Dayer E. Syndrome des anti-synthétases : une cause de pneumopathie interstitielle rapidement progressive. *Rev Med Suisse* 2007; 21: 2675-6



23. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau J, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161-8
24. Tournadre A, Dubost JJ, Soubrier M. Treatment of inflammatory muscle disease in adults. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 390-4
25. Orbach H, Tanay A. Vaccines as a trigger for myopathies. *Lupus*. 2009, 18: 1213-1216
26. García-Bravo L, Calle-Rubio M, Fernandez-Arquero M, Mohamed Mohamed K, Guerra-Galan T, Guzman-Fulgencio M et al. Association of anti-SARS-COV-2 vaccine with increased incidence of myositis-related anti-RNA-synthetases auto-antibodies. *Journal of Translational Autoimmunity* 5 (2022) 100160.