



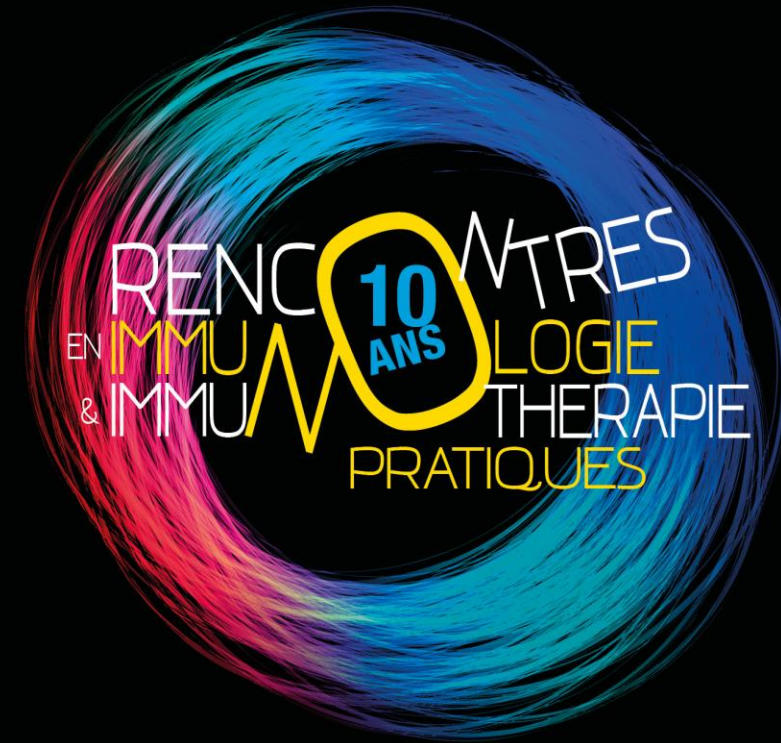
Un syndrome des antisynthétases post-CoVID

Maude BOUCHARD MARMEN, Benjamin ELLEZAM, Zeineb MAHJOUB, Alain MEYER, Océane LANDON-CARDINAL

CHU de Strasbourg
CHU de Québec – Université Laval
Hôtel-Dieu de Lévis

28 et **29** SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris



Sous l'égide de :



Présentation du cas

Homme 62 ans

- Aucun antécédent, pas de médication, non-fumeur
- Toux + fièvre 2020/12/11 → PCR SARS-CoV2 +
- Mi-janvier polyarthrite des mains
 - CPK 664 U/L
 - Prednisonne 25mg en sevrage sur 3 semaines
- À 5mg de prednisonne début de dyspnée, toux, T° 38,3°C
- Admission 2021/02/08 : insuffisance respiratoire hypoxémique
 - Antibiothérapie large spectre
 - Détérioration → ventilation mécanique
- Transfert USI dans notre centre 2021/02/11



Présentation du cas

- Examen clinique
 - Synovites MCPs
 - Hémiparésie gauche
- Bilan:
 - CPK 7696 U/L, AST 297 U/L, ALT 275 U/L
 - CRP 61 mg/L
 - Bilan de coagulation normal
 - PCR SARS-CoV-2 nasopharyngé négatif
 - Sérologie SARS-CoV-2 compatible avec exposition (titres élevés d'anti-S1, anti-N et anti-RBD)
 - Bilan infectieux négatif (hémocultures, sérologies VIH, CMV, VHB, VHC, cultures LBA)

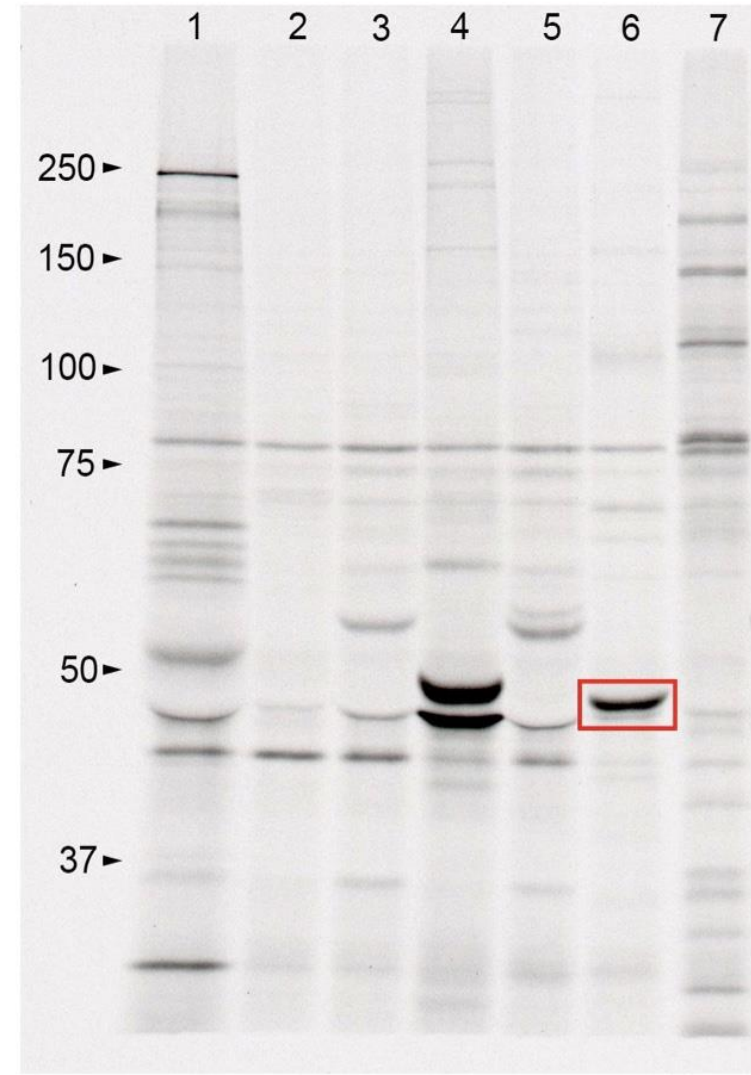
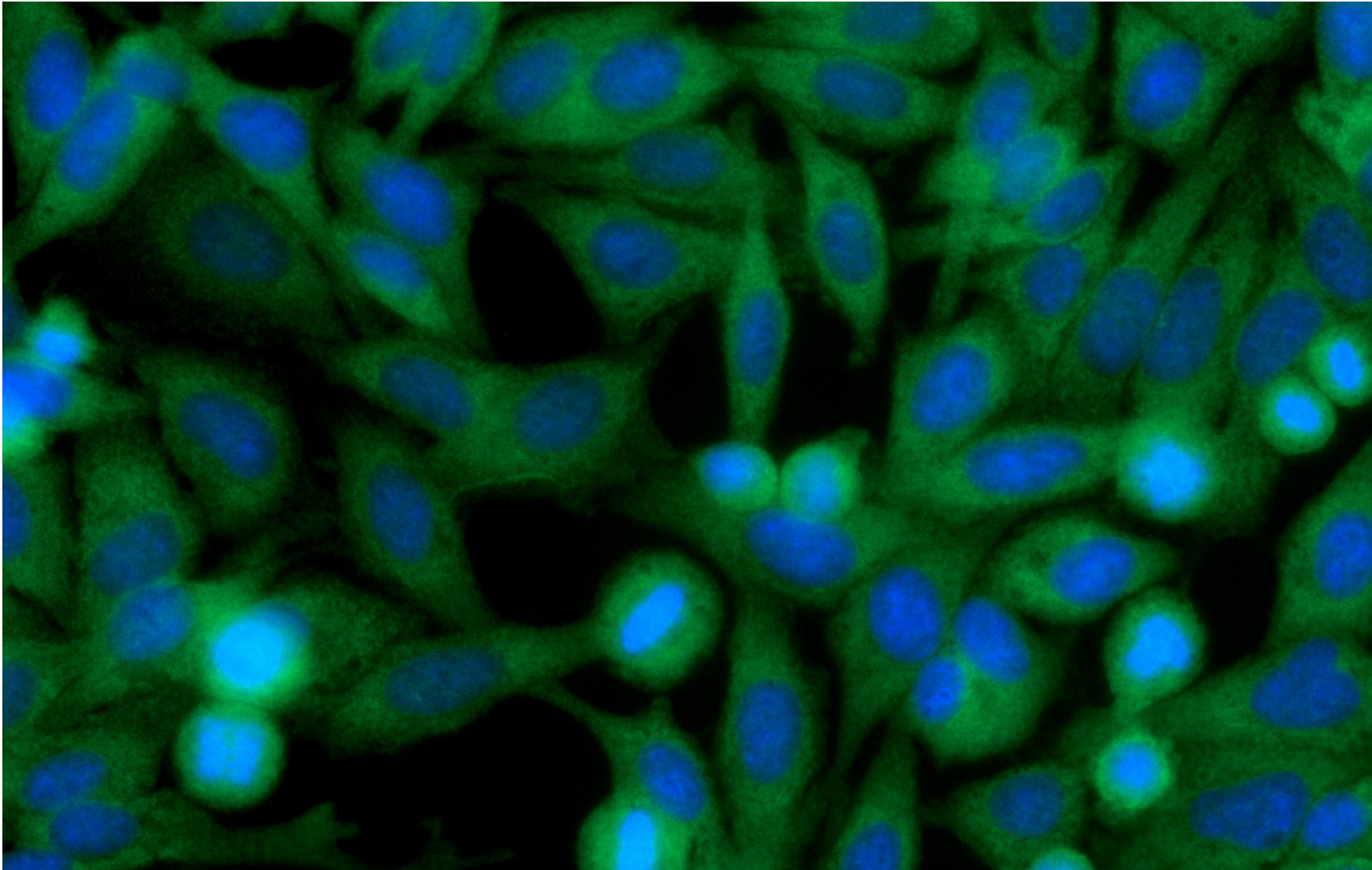


Présentation du cas

- ANA 1/80 moucheté + fluorescence **cytoplasmique**
- **Anti-Jo-1 positifs** à 65 EU/ml (seuil > 25 EU/ml; Euroimmun) confirmé en immunoprécipitation
- Anti-U1-RNP, -Scl-70, -SSA, -SSB, -PL7, -PL12, -EJ, -OJ, -Ro-52, -MDA-5, -Pm-Scl, -Ku négatifs
- Anti-ds-DNA négatifs, complément normal
- Anticardiolipines, anti- β 2GP1, anticoagulant circulant négatifs
- anti-CCP, facteur rhumatoïde négatifs



Présentation du cas

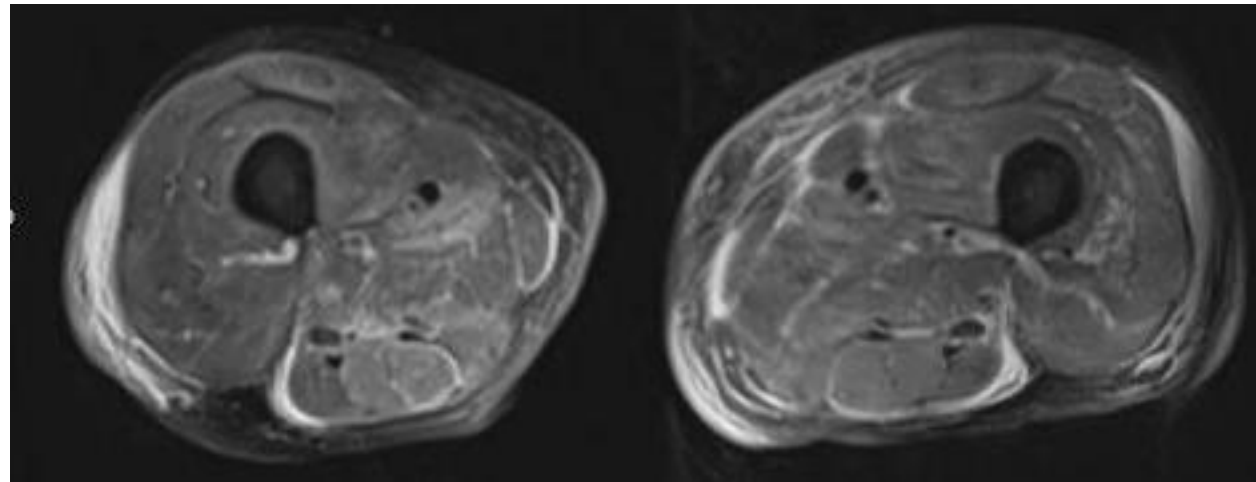
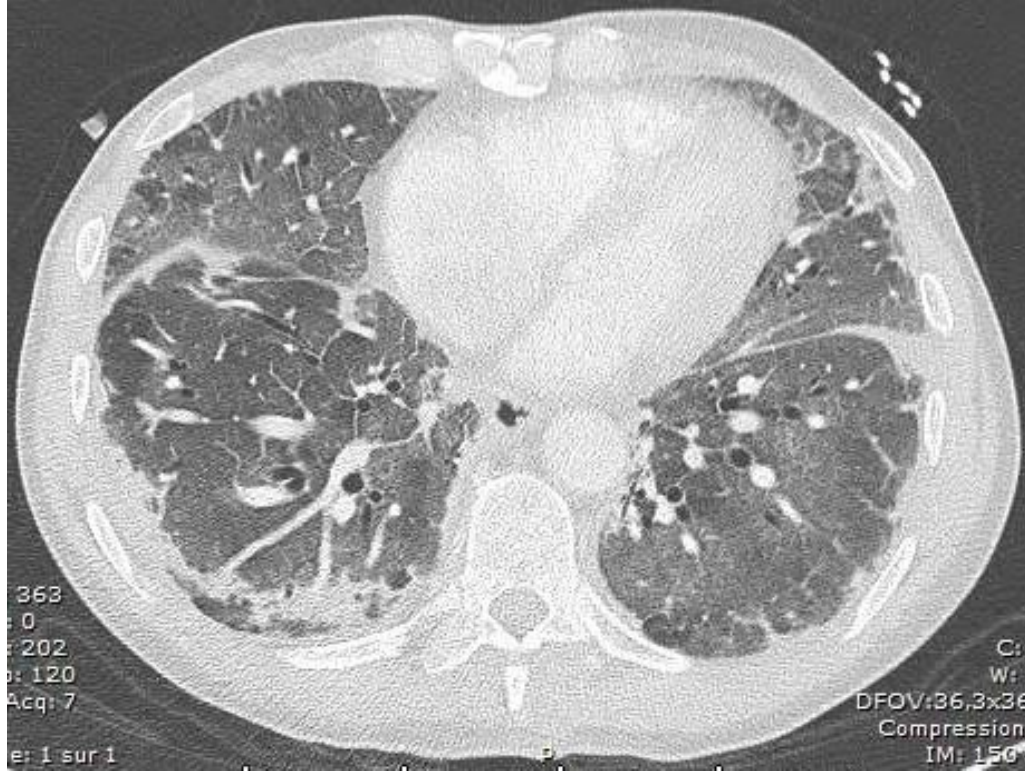
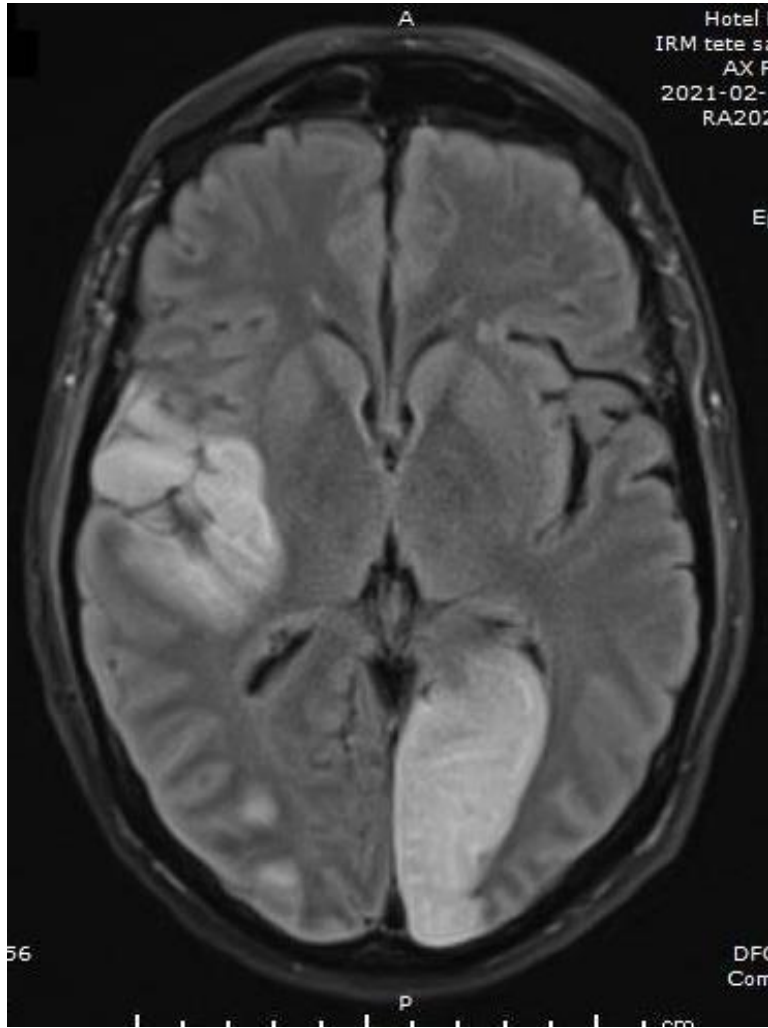


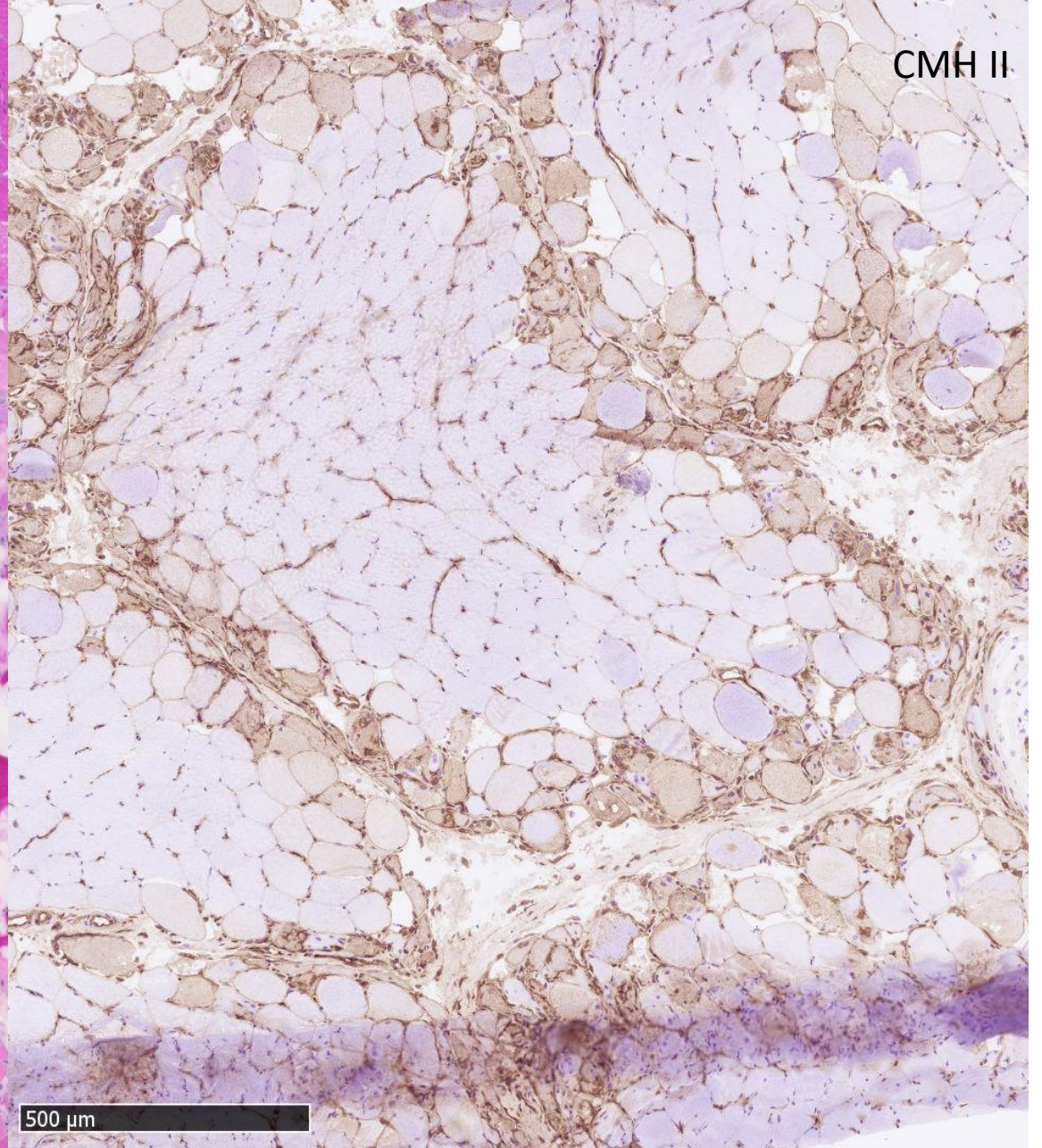
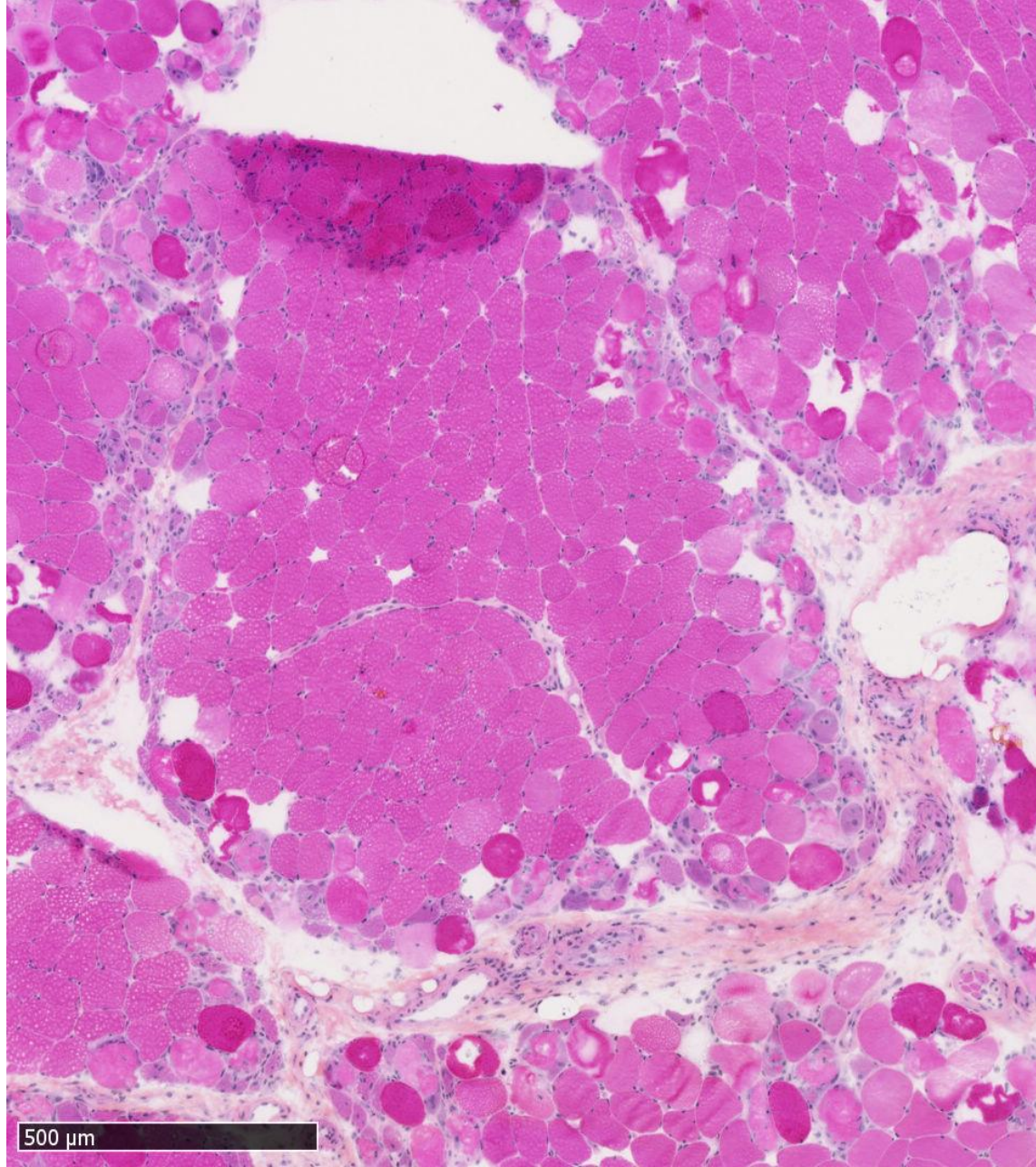
Présentation du cas

- Scanner thoracique : zone de consolidation bilatérales sous-segmentaires, opacités en verre dépoli, gradient apicobasal, signe du halo inversé, épaissements septaux prédominants aux bases → **OP**
- Angioscanner pulmonaire : multiples embolies pulmonaires sous-segmentaires bilatérales
- IRM cérébrale : multiples AVC ischémiques bihémisphériques d'âge subaigu
- Échographie des artères carotides : normale
- ECG, échocardiographie transthoracique et transoesophagienne : normaux
- IRM musculaire : **œdème proximal** des quadriceps et des muscles fessiers
- Biopsie musculaire du quadriceps droit : **nécrose périfasciculaire** avec **fragmentation périmysiale**, **expression périfasciculaire du CMH de classe I et II**, dépôts de C5b9 sur les fibres nécrotiques périfasciculaires, **agrégats nucléaires d'actine**



Présentation du cas



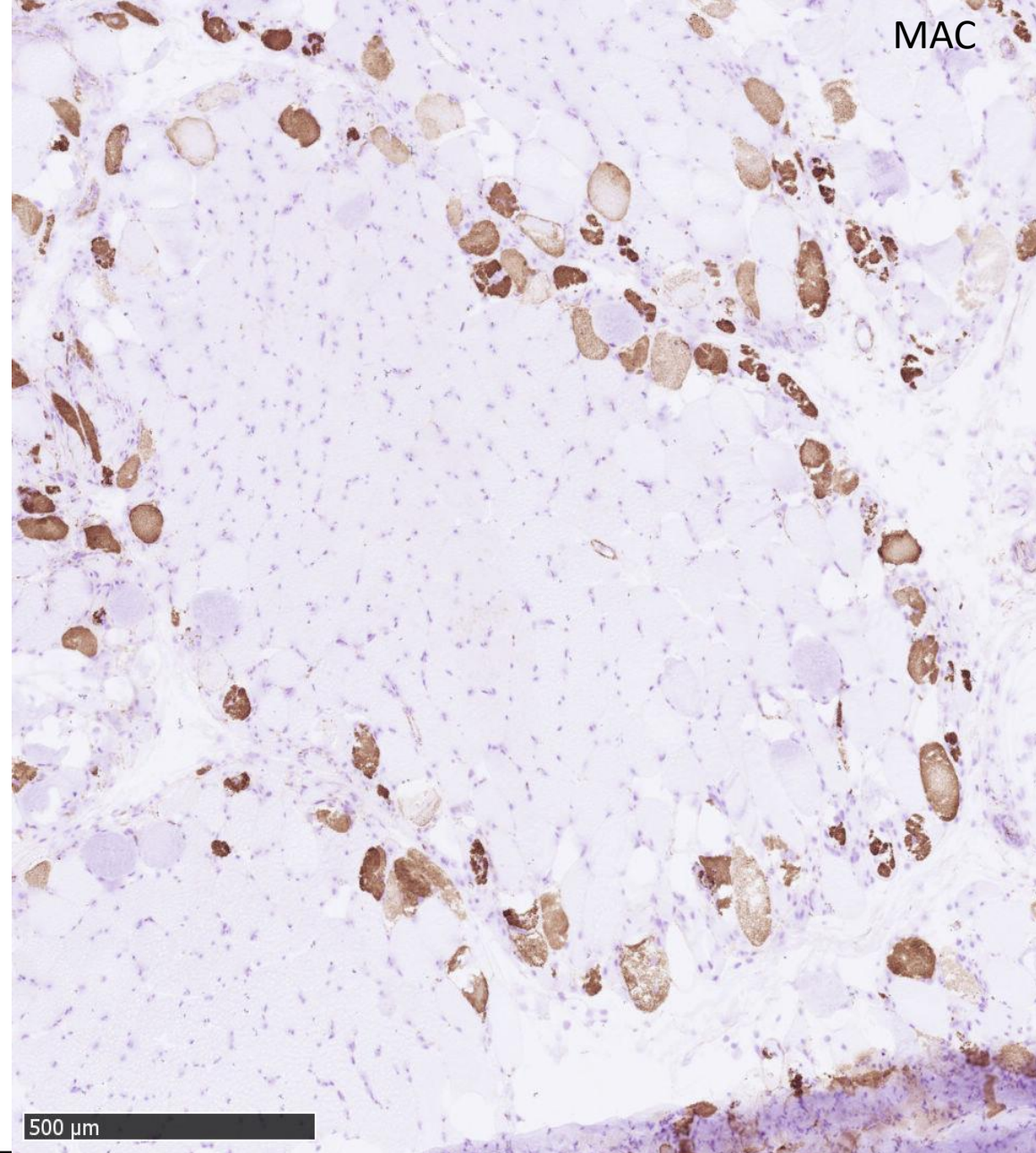
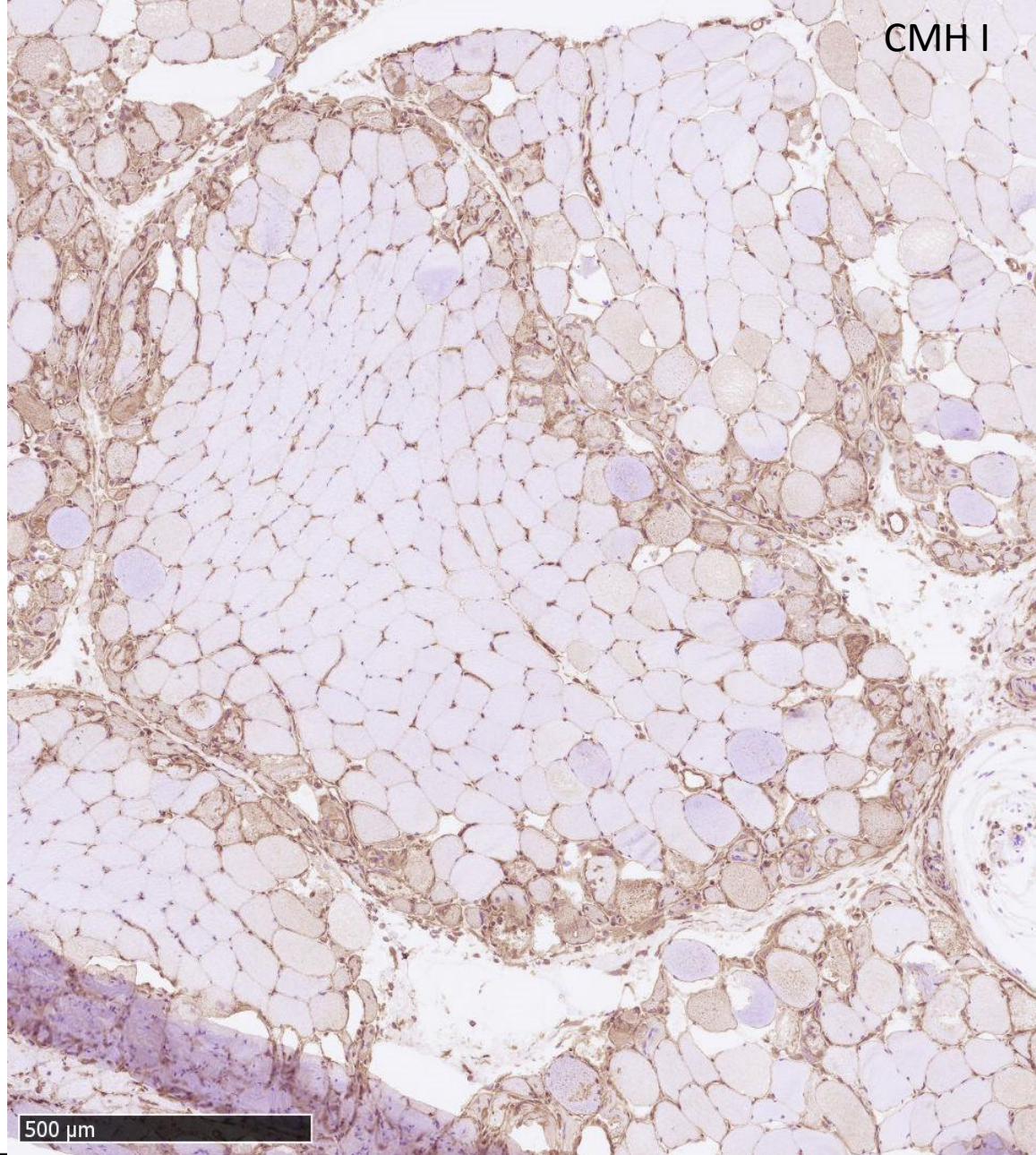


CMH II

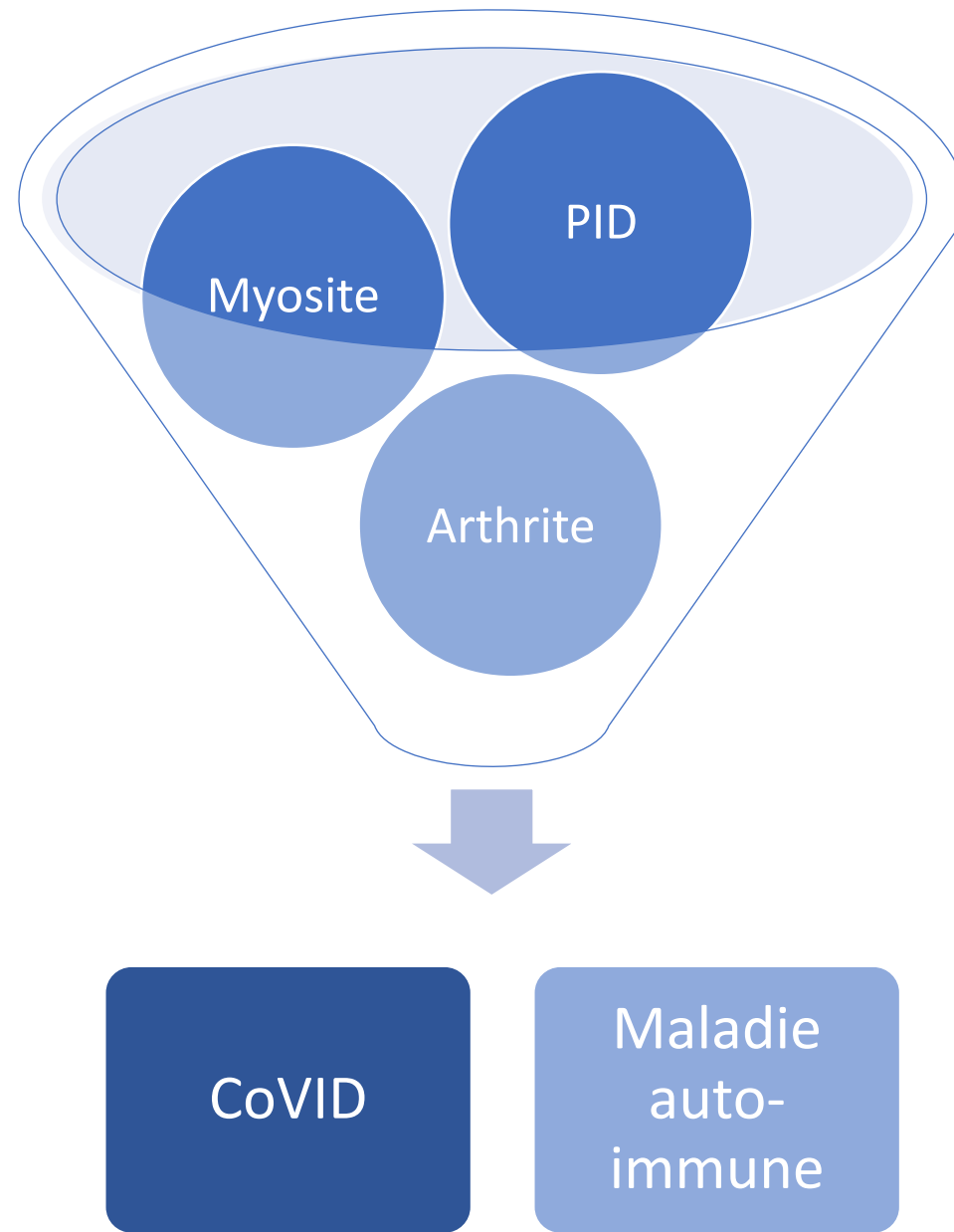
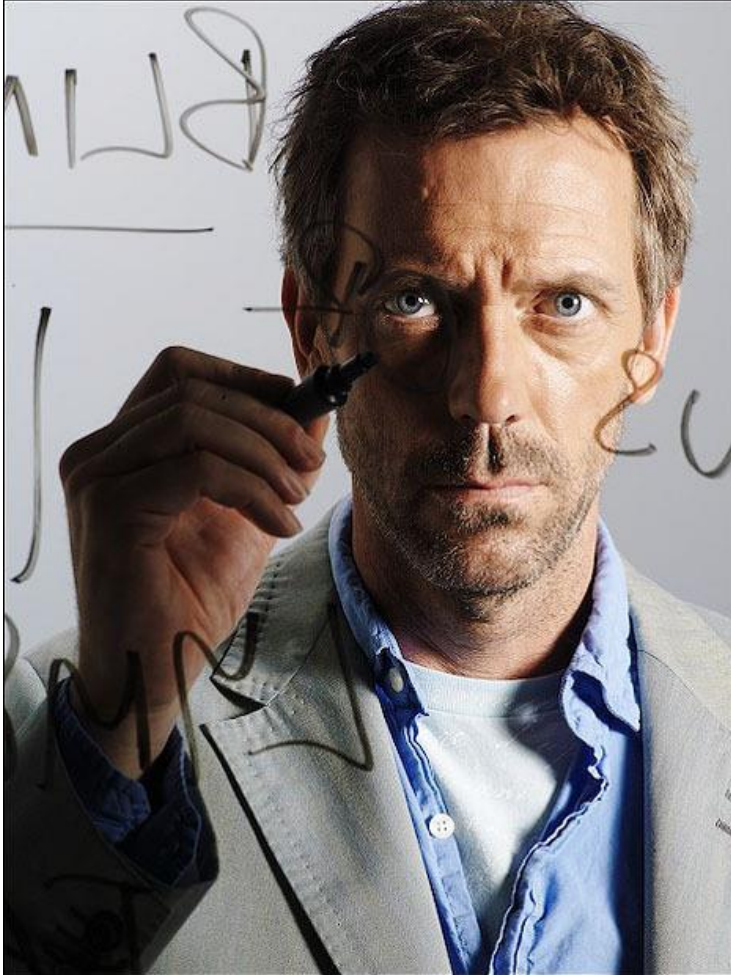
500 μm

500 μm





Diagnostic différentiel



CoVID sévère ?

- SDRA secondaire au CoVID
 - Long délai depuis le diagnostic de COVID-19 (2 mois)
 - Négativation du test PCR sur frottis nasopharyngé

- Myosite associée au SARS-CoV-2 ?



Myosite associée au SARS-CoV-2

Table 2 Demographic, clinical, and laboratory parameters and outcome of patients with myositis/rhabdomyolysis secondary to COVID-19

Reference/country	Age/sex	Clinical presentation	Respiratory involvement	Blood parameters	Chest imaging	Neuroimaging	Treatment/outcome
Uysal et al./Turkey [22]	60/M	Myalgia, fatigue	Yes	Raised CK, CRP, LDH, ferritin	B/L ground-glass opacities	NA	HCQ, anti-viral, azithromycin
Valente-Acosta et al./Mexico [23]	71/M	Fever, dyspnea, cough, myalgia, generalized weakness	Yes	CK 8720 U/L, raised myoglobin, creatinine, LDH, IL-6, ferritin	B/L ground-glass opacities	NA	Ventilator, HCQ, anti-viral, tocilizumab
Beydon et al./France [24]	NA	Myalgias, lower limb proximal weakness, fever	No	Raised CPK, CRP, lymphocytopenia	B/L ground-glass opacities	B/L external obturator muscle and quadriceps oedema with contrast enhancement	NA/critical
Suwanwongse et al./USA [25]	88/M	Acute onset B/L thighs pain and weakness, fever, dry cough	No	Raised CPK, LDH	Left pleural effusion	Normal	IV fluids, furosemide, HCQ/improved
Zhang et al./USA [26]	38/M	Fever, dyspnoea, myalgia	Yes	Raised CPK, CRP, LDH	Right upper and middle lobe consolidation	NA	Azithromycin, IV fluids, HCQ, doxycycline/improved
Jin et al./China [27]	60 years M	Fever, cough, pain, and weakness in B/L lower limbs	Yes	Raised CPK, myoglobin, CRP, LDH, leukopenia	B/L ground-glass opacities	NA	Oxygen inhalation, opinavir, moxifloxacin, IV fluids, gamma globulin, plasma transfusion/improved
Chan et al./USA [28]	75 years M	Generalized weakness, reduced appetite	Yes	Elevated CK, AST, ALT, troponin, LDH, CRP, D dimer, ferritin hematuria, normal EKG	Left lower lobe patchy opacity	NA	Antibiotics, hydroxychloroquine/improved
	71 years M	Repetitive leg twitching, generalized weakness, tingling/numbness legs	Yes	Elevated CK, BUN, creatinine, troponin, hematuria, EKG-AF	Multifocal pneumonia	Old lacunar infarct	Antibiotics, hydroxychloroquine, heparin, IV fluids/on mechanical ventilator
Gefen et al./USA [29]	16 years M	Fever, myalgia, shortness of breath, cola-coloured urine, muscle tenderness	No	Elevated CK (427,656 U/L), AST, ALT, procalcitonin, LDH, CRP	NA	NA	IV fluids/improved

Paliwal VK et al. *Neurological Sciences*, 2020

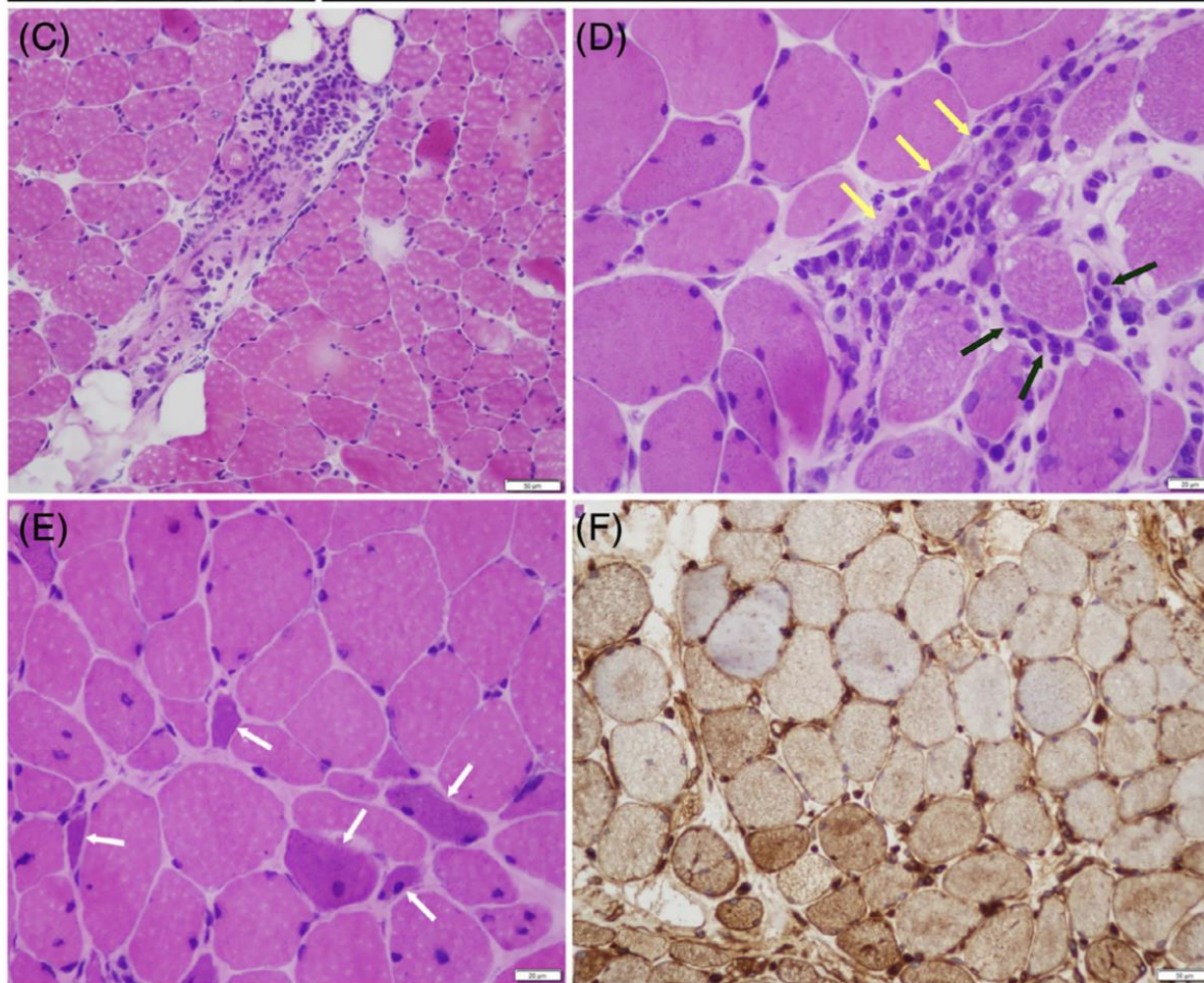
Myosite associée au SARS-CoV-2

- 3 cas biopsiés
 - 2/3 avec caractéristiques histo de DM dont un cas anti-SAE+, SSA+, Ku+
 - Infiltrat inflammatoire périmysial
 - Fibres en régénérescence
 - Upregulation CMH classe I
 - Signature interféron type I
 - MxA+
 - 1 cas de myosite nécrosante

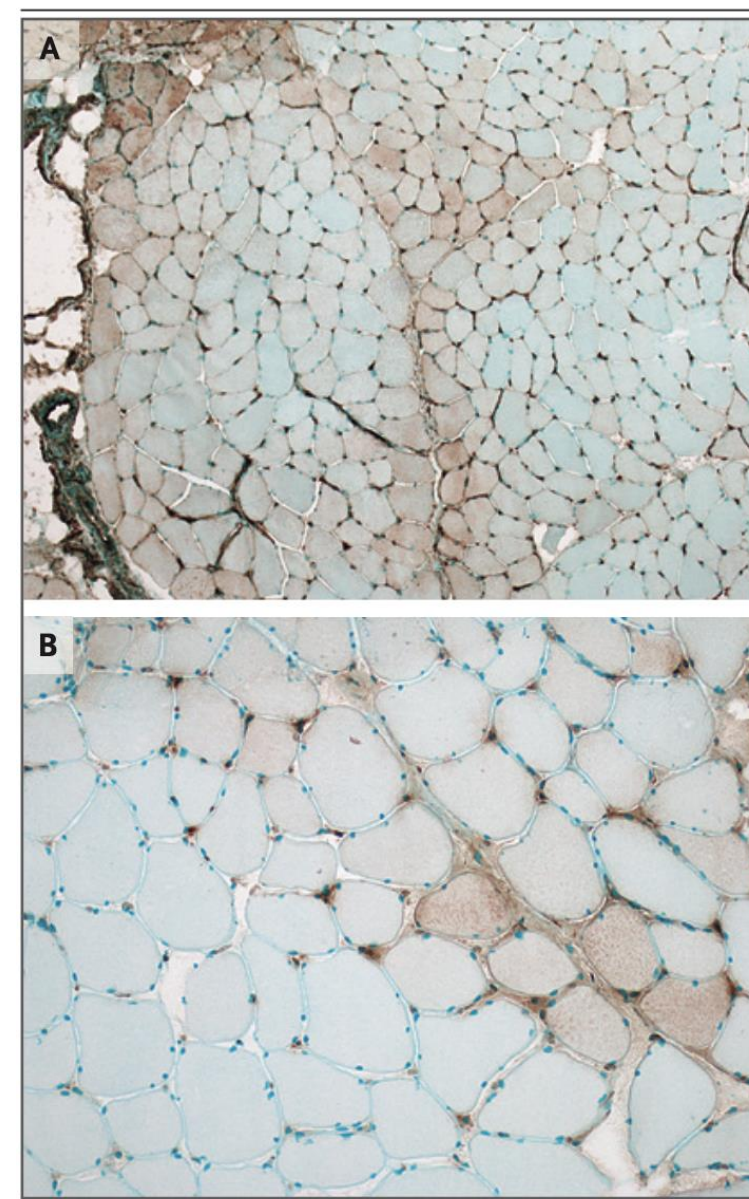
Zhang H et al. *Muscle Nerve*. 2020
Manzano GS et al. *N Engl J Med*. 2020
Ramani SL et al. *Skeletal Radiol*. 2021



Myosite associée au SARS-CoV-2



Zhang H et al. *Muscle Nerve*. 2020



Manzano GS et al. *N Engl J Med*. 2020

Myosite associée au SARS-CoV-2

- DM associée au CoVID?

LETTERS TO THE EDITOR

MUSCLE & NERVE | WILEY | E9

DOI: 10.1002/mus.27105

COVID-19-associated myositis may be dermatomyositis

See article on pages E10 in this issue.



Study name	Gender	Age	Features on presentation	Comorbidities	Myalgia	COVID-19 positive on initial presentation	Muscle Weakness	Creatinine kinase on presentation (U/L)	Highest CK level	Antibodies positive	Imaging findings	Management	Outcome
Gokhale et al. [17••] Dermatomyo-	M	46	Chronic rash, muscle weakness	NA	No	Suspected	Initial presentation	570	570	Anti-SAE	HRCT: normal	Hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil,	Complete recovery
Gokhale et al. [17••] Dermatomyo-sitis	M	64	Heliotrope, shawl sign, erythema in back, chest, muscle weakness, neck weakness, reduced single breath count, fever, cough, breathlessness	NA	No	Yes	Initial presentation	990	990	ANA	HRCT: bilateral infiltrates and consolidation (COVID-19 pneumonia)	IV antibiotic, hydroxychloroquine, ivermectin, intravenous immunoglobulin (IVIG), prednisolone, mycophenolate mofetil	Discharged on day 14
Gokhale et al. [17••] Dermatomyo-sitis	F	50	Subacute facial and truncal rash, muscle weakness, fever, cough, breathlessness	NA	No	No	Initial presentation	150	150	Anti-MDA5, SAE-1	HRCT: bilateral ground glass (cryptogenic organizing pneumonia)	Methylprednisolone, cyclophosphamide, methotrexate	Death
Gokhale et al. [17••] Dermatomyo-sitis	F	26	Chronic skin rash, muscle weakness	NA	No	Suspected	Initial presentation	8439	8439	Mi2	HRCT: normal	Methotrexate, hydroxychloroquine, prednisolone	Complete recovery

Myosite associée au SARS-CoV-2

Movahedi and Ziaee *Pediatric Rheumatology* (2021) 19:86
<https://doi.org/10.1186/s12969-021-00570-w>

Pediatric Rheumatology

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

COVID-19 and myositis; true dermatomyositis or prolonged post viral myositis?

Nasim Movahedi¹ and Vahid Ziaee^{1,2,3*}



Table 1 Comparison No cases of JDM during COVID-19 pandemic with last 5 years

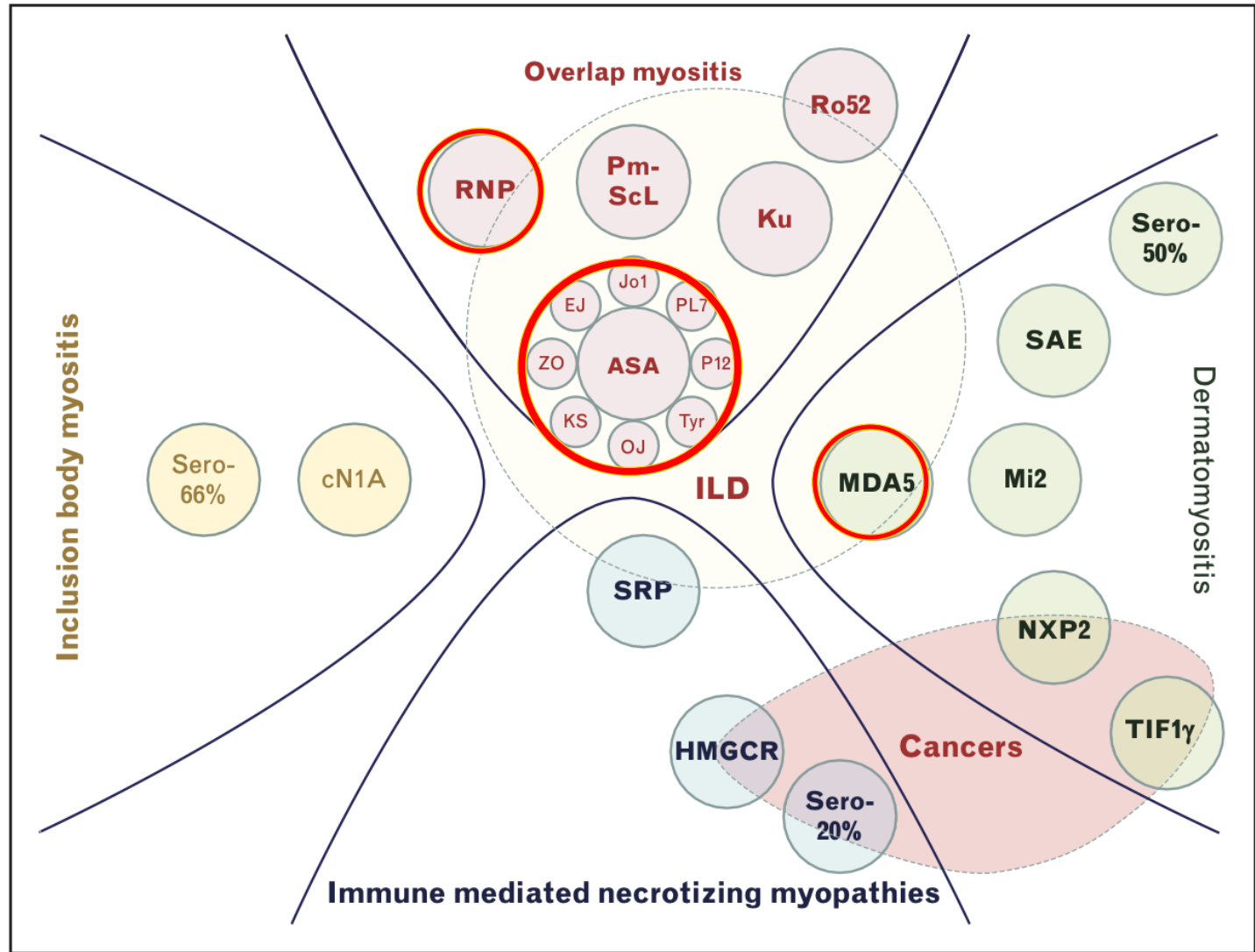
Year	No of cases	Male/Female	Mean age (year)
2015	3	0/3	4.4
2016	4	3/1	5.4
2017	3	2/1	5.5
2018	2	1/1	2.5
2019	2	1/1	5.5
2020 ^a	8	2/6	7.9

^aCOVID-19 pandemic

N Movahedi and V Ziaee, *Pediatric Rheumatology*, 2021

Myopathie auto-immune?

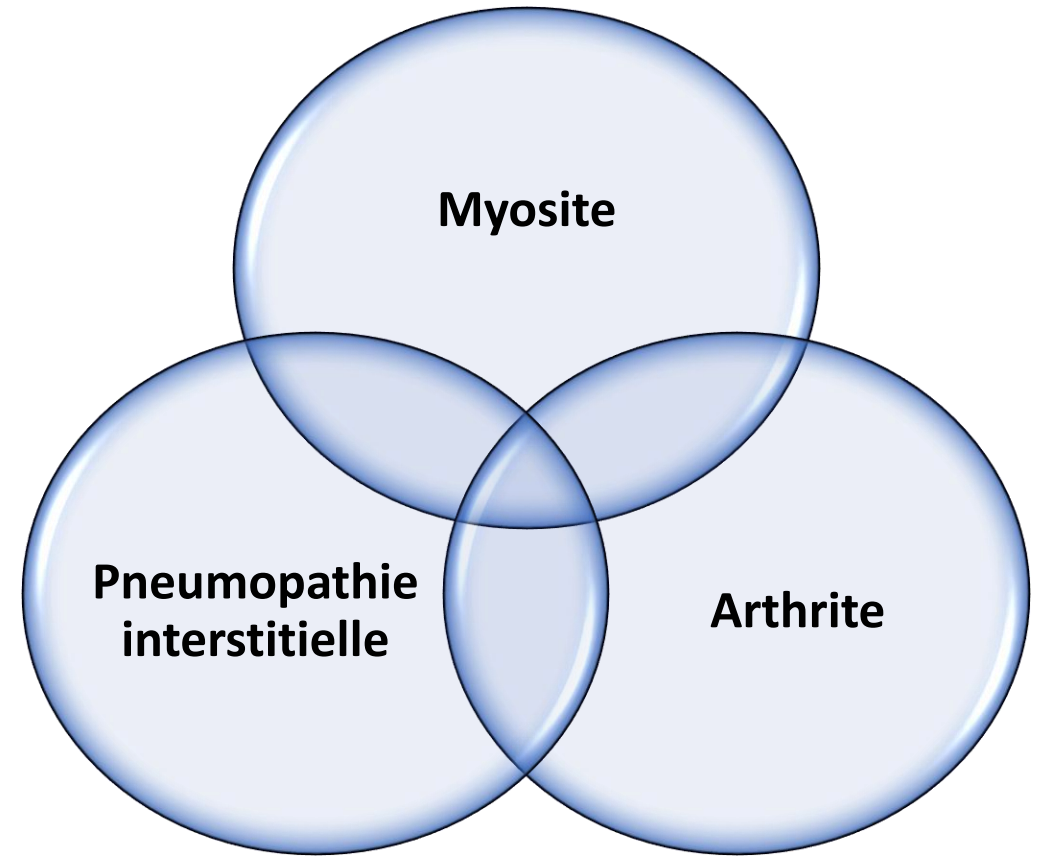
- Inflammation du muscle squelettique
- Association pneumopathie interstitielle, polyarthrite et fièvre
 - Syndromes des antisynthétases
 - Dermatomyosites anti-MDA5
 - Myosites anti-U1-RNP



Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Curr Opin Neurol. oct 2016

Syndrome des antisynthétases

- Syndrome de raynaud, mains de mécaniciens (absents chez notre patient)
- Anticorps antisynthétases présent dans 30% des myosites¹
- Anti-Jo-1 : le plus fréquent des anticorps parmi les antisynthétases (70%)
- Association avec PID
 - NSIP
 - OP
- Facteurs de mauvais pronostic pulmonaire
 - Sexe masculin
 - DLCO abaissée



Opinc AH, Makowska JS. Semin Arthritis Rheum. Fev 2021
Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Curr Opin Rheumatol. 2017 Nov

Et les événements thrombotiques ?

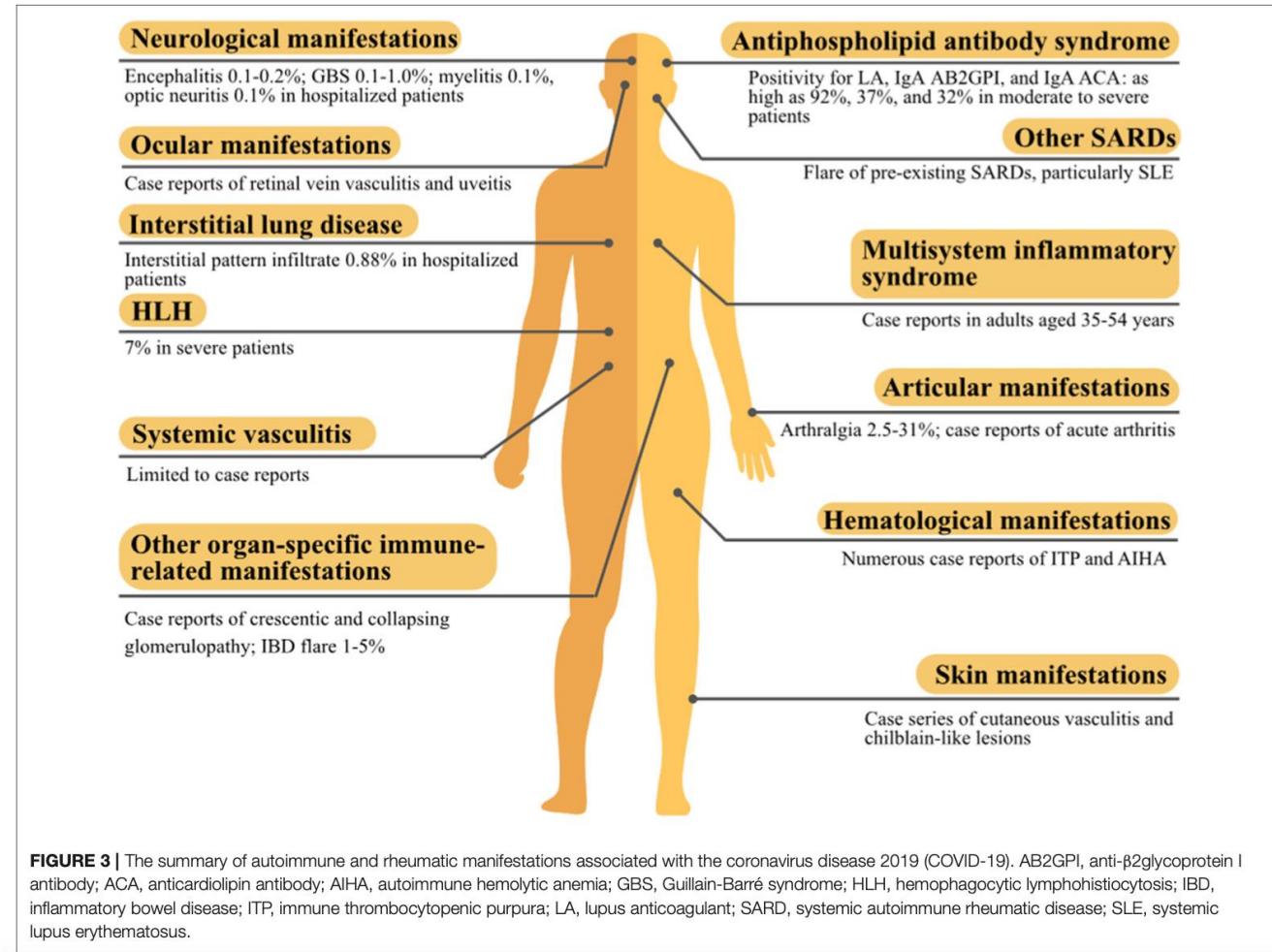
- Absence de syndrome des antiphospholipides
- Augmentation modérée du risque d'événement thrombotique artériel et veineux décrite en myosites¹
- État pro-coagulant dans le contexte SARS-CoV-2
 - Incidence d'évènements thrombotiques en COVID-19 estimée à 34%²
 - La plupart des thromboses surviennent dans les 3 semaines suivant l'hospitalisation, mais peuvent survenir jusqu'à 6 semaines³

1. Diederichsen LP. Curr Opin Rheumatol. nov 2017
2. Shibeeb S, Ahmad MN. J Blood Med. août 2021
3. Spyropoulos AC et al. J Thromb Haemost. août 2020



SARS-CoV-2 et autoimmunité

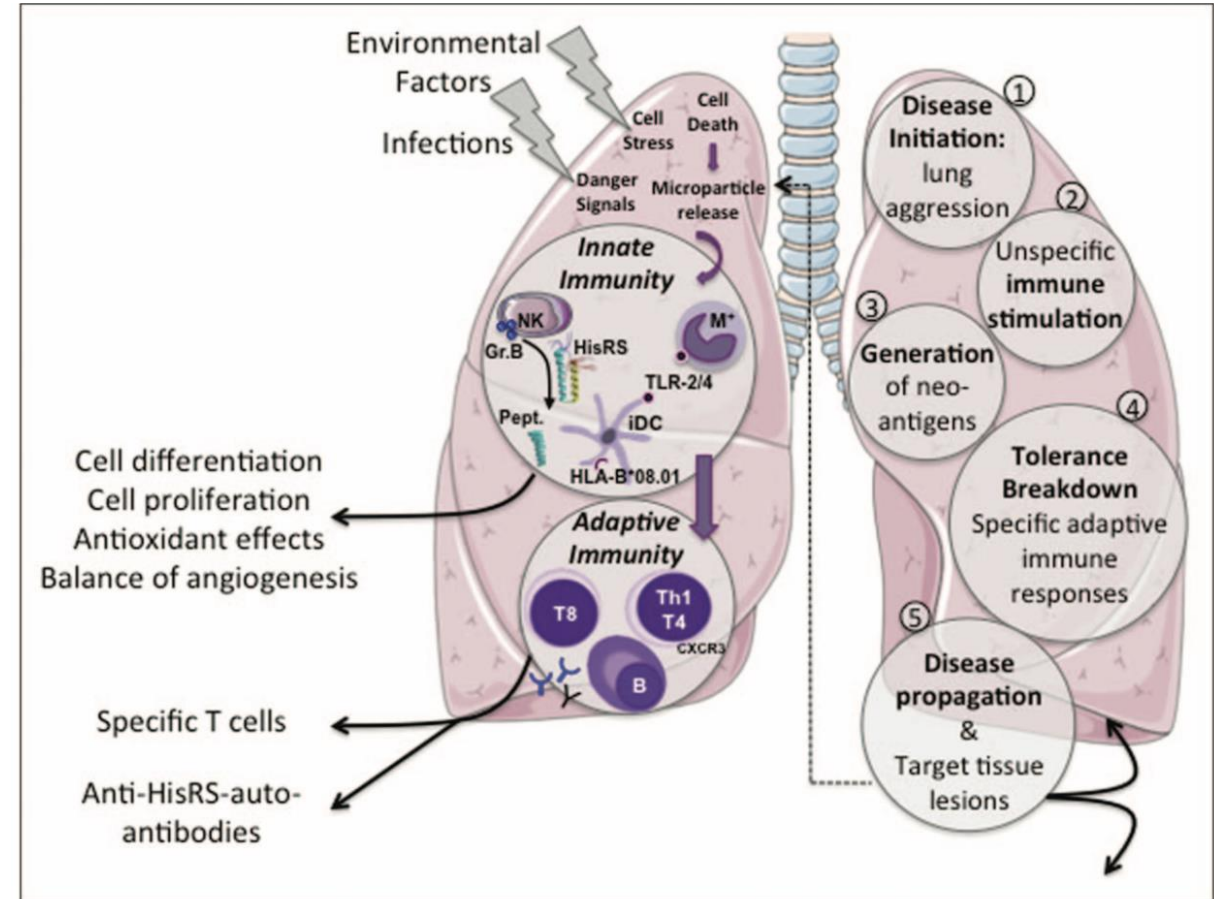
- Maladies auto-immunes débutant après CoVID décrites
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Lupus érythémateux disséminé
 - Syndromes vasculitiques
- ANA, ANCA et antiphospholipides +
 - Signification clinique inconnue



Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. Curr Opin Rheumatol. mars 2021
Tang K-T, Hsu B-C and Chen D-Y. Front. Immunol. 2021

SARS-CoV-2 et autoimmunité

- Rupture de tolérance contre Jo-1 surviendrait dans le poumon
 - Rôle cellules NK
 - Conformation unique de Jo-1 au niveau pulmonaire → sensibilité clivage granzyme B
 - Rôle tabagisme



Gallay L, Gayed C, Hervier B. Curr Opin Rheumatol. Nov 2018

Retour sur le cas

- Traitement
 - Bolus de methylprednisolone (1 g/jour x 3 jours) avec relai prednisone 75 mg/jour
 - Cyclophosphamide (0,6 mg/kg)
 - Immunoglobulines (0,4 mg/kg/jour x 4 jours)
- Extubation jour 3 suivant début du traitement
- TDM thoracique jour 16: régression de 60% des infiltrats
- Rituximab en maintient
- Congé de l'hôpital après 2 mois d'hospitalisation: eupnéique, arthrite résolue et CPK normalisées



Conclusion

- Triade myosite + arthrite + PID : penser au syndrome des antisynthétases
- Maladie auto-immune peut survenir après CoVID
- Clef pour le diagnostic : sérologie et **biopsie**
 - Antisynthétase : fragmentation périnysiale, HLA classe II, actine
 - Myosite associée au CoVID : signature interféron type I
- Rôle du SARS-CoV-2 comme déclencheur de la maladie autoimmune ?





Merci de votre attention



RENCOUNTERS
EN IMMUNOLOGIE
& IMMUNOLOGIE
THERAPIE
PRATIQUES
10 ANS

28 et 29 SEPTEMBRE 2021

UIC-P - Espaces Congrès - 16, rue Jean Rey - 75015 Paris