

COVID-19 et maladies auto-immunes dans un centre de traitement des épidémies à Dakar
COVID 19 and autoimmune diseases in an outbreak treatment center in Dakar

Faye A¹, Dieng M¹, Ndao AC¹, Diagne N¹, M Sow¹, Kane BS¹, Djiba B¹, Pouye A¹.

1. Clinique médicale 1, CHU Aristide Le Dantec, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal.

Auteur correspondant : Dr Faye Atoumane

Résumé

Introduction : Les patients présentant une affection systémique ont un risque accru d'infections. Leur prise en charge au cours de la pandémie au COVID-19 constitue un défi qui doit prendre en considération plusieurs aspects. Nous rapportons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et évolutives des patients COVID positifs suivis pour une maladie auto-immune (MAI).

Patients et méthode : étude rétrospective, descriptive et analytique menée au centre de traitement des épidémies du centre hospitalier universitaire (CHU) Le Dantec de Dakar durant les périodes du 30 Avril au 30 Octobre 2020 puis du 30 Décembre 2020 au 30 Avril 2021. Etaient inclus tous les dossiers des patients suivis pour une maladie systémique hospitalisés pour COVID-19 confirmée à la RT-PCR.

Résultats : treize patients étaient inclus dans l'étude, composés de 8 femmes et de 5 hommes. L'âge moyen était de 59 ans [16 à 74 ans]. Il s'agissait de 8 cas de maladies auto-immunes systémiques (MAIS) : polyarthrite rhumatoïde (n=3 ; 37,5%), Sjögren primitif (n=2 ; 25%), lupus systémique, dermatomyosite, arthrite à cellules géantes chacun 1 cas (12,5%) et 5 cas de maladies auto-immunes spécifiques d'organes (MASO) : maladie de Basedow (n=1 ; 20% de MASO), thyroïdite de Hashimoto (n=1 ; 20%), myasthénie (n=1 ; 20%), diabète de type 1 (n=1 ; 20%) et maladie de Biermer (n=1 ; 20%). Les formes cliniques étaient modérées (6 cas ; 46,1%), sévères (2cas ; 15,4%) et critiques (2cas ; 15,4%). Huit patients (8/13) avaient au moins une comorbidité associée. Deux décès (2/13) étaient notés.

Conclusion : il n'a pas été trouvé une augmentation des complications sévères dues au COVID-19 chez les patients suivis pour une maladie auto-immune. Leur pronostic n'est pas différent de celui de la population générale.

Mots clés : Covid-19 - maladie auto-immune - pronostic.

Summary

Introduction: Patients affected by systemic disease are at increased risk of infection. Their management during the outbreak of COVID-19 is a challenge that needs to take several aspects into consideration. We report the epidemiological, clinical, and evolutionary characteristics of COVID-19 positive patients followed for autoimmune disease (AID).

Patients and method: We proceeded to a retrospective, descriptive and analytical study conducted at the outbreak treatment center of the CHU Le Dantec in Dakar from April 30th to October 30th 2020 and from December 30th 2020 to April 30th 2021. All files concerning patients known for systemic disease hospitalized for confirmed RT-PCR COVID-19 were included.

Results: So, thirteen patients were included in the study. They were 8 women and 5 men. The average age was 59 years [16 to 74 years]. Types consisted on 8 cases of systemic autoimmune diseases (SAD): rheumatoid arthritis (n=3; 37,5%), primary Sjögren's (n=2; 25%), systemic lupus, dermatomyositis, giant cell arthritis each 1 case (12,5%) and 5 cases of organ-specific autoimmune diseases (OSAD): Graves' disease (n=1; 20%), Hashimoto's thyroiditis (n=1; 20%), myasthenia (n=1; 20%), type 1 diabetes (n=1; 20%) and Biermer's disease (n=1; 20%). The clinical forms were moderate (6 cases; 46,1%), severe (2 cases; 15,4%) and critical (2 cases; 15,4%). Eight patients (8/13) had at least one associated comorbidity. Two deaths (2/13) were noted.

Conclusion: There is currently no increase facts in severe complications due to COVID-19 for patients known for autoimmune disease. Their prognosis is not different from that of the general population.

Key words: Covid-19 - auto immune disease - prognosis.

Introduction

L'infection COVID-19, liée à l'émergence d'un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 est apparue en Chine en Décembre 2019. Ce virus, responsable d'infection principalement respiratoire de sévérité variable, s'est vite propagé à travers le monde pour devenir une urgence internationale de santé publique puis, déclaré pandémie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en Mars 2020 [1]. Cette pandémie a un impact considérable tant sur le plan socio-économique que sanitaire, en particulier sur les pathologies chroniques.

Cependant, l'impact de l'infection à SARS CoV-2 sur les maladies auto-immunes et sa prise en charge restent mal connus [2]. Peu d'études ont été consacrées aux patients infectés au SARS-COV-2 atteints de maladies auto-immunes et particulièrement en Afrique subsaharienne, où très peu de données sont disponibles [3]. Nous rapportons notre expérience sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutifs des patients suivis pour une maladie auto-immune et infectés par le COVID-19 admis dans le centre de traitement des épidémies (CTE) du CHU Le Dantec de Dakar.

Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique menée au centre de traitement des

épidémies du CHU Le Dantec de Dakar durant la période du 30 Avril au 30 Octobre 2020 puis du 30 Décembre au 30 Avril 2021 ; correspondant aux 2 premières vagues de l'évolution de la pandémie au COVID-19 au Sénégal. Nous avons inclus tous les dossiers des patients suivis pour une maladie auto-immune systémique ou auto-inflammatoire confirmée à l'aide des critères de classification internationale en vigueur et hospitalisés dans le CTE pour une infection au COVID-19 confirmée à la RT-PCR ou au test rapide sur prélèvement nasopharyngé. Nous avons étudié les paramètres épidémiologiques, cliniques et évolutifs de l'infection au COVID-19 chez les patients suivis pour une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire.

Résultats

Durant la période d'étude, 570 patients ont été hospitalisés dans le CTE. Treize parmi-eux étaient suivis pour une maladie auto-immune soit une prévalence hospitalière de 2,3%. Il s'agissait de 8 femmes et 5 hommes soit un sex-ratio de 0,62. L'âge médian de nos patients était de 59 ans avec des extrêmes de 16 et 74 ans. Plus des 2/3 des patients (9/13) étaient âgés de plus de 50 ans. Le **tableau I** résume les différentes caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients.

Tableau I : caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients à l'admission

Caractéristiques	Effectif (n=13)	Fréquence (%)
<u>Sexe</u>		
Masculin	5	38,5
Féminin	8	61,5
<u>Age (années)</u>		
[16 – 35[	2	15,4
[35 – 50[	2	15,4
[50 – 65[	6	46,1
≥ 65	3	23,1
<u>Formes cliniques</u>		
Légère	3	23,1
Modérée	6	46,1
Sévère	2	15,4
Critique	2	15,4
<u>Comorbidités</u>		
HTA	7	53,8
Diabète	3	23,1
Obésité	1	7,7
Aucune	4	30,7
<u>Durée séjour (jours)</u>		
< 7	0	0
[7 – 14[	11	84,6
[14 - 21[	1	7,7
[21 - 28[	1	7,7
≥ 28	0	0

L'infection était légère à modérée chez 9 patients (69,2%). Plus de la moitié des patients (61,5%) présentaient au moins une comorbidité.

Huit patients présentaient une maladie auto-immune (MAI) systémique et 5 une MAI spécifique d'organe comme illustré dans le **tableau II** avec les différents types d'affections.

Tableau II : répartition des patients selon le type de maladie auto-immune

Type de maladies auto-immunes	Effectif (N=13)	Fréquence (%)
MAI systémiques	8	61,5
Polyarthrite rhumatoïde	3	23,1
Syndrome de Sjögren	2	15,4
Lupus	1	7,7
Polymyosite	1	7,7
Artérite à cellules géantes	1	7,7
MAI spécifiques d'organe	5	38,4
Maladie de Basedow	1	7,7
Thyroïdite de Hashimoto	1	7,7
Myasthénie	1	7,7
Diabète de type 1	1	7,7
Maladie de Biermer	1	7,7

Une polypathologie (HTA, diabète, obésité et asthme) était notée chez une patiente âgée de 65ans suivie pour une thyroïdite de Hashimoto. Quatre patients présentaient une forme grave (sévère ou critique) de COVID-19. Les cas sévères concernaient 2 patients âgés de moins de 60 ans suivis pour une PR et sous corticothérapie au long cours 10mg/j à l'admission et Méthotrexate. Les 2 cas critiques étaient constitués de la patiente polymorbide, suivie pour une thyroïdite de Hashimoto et d'un patient de 73 ans, hypertendu, suivi une maladie de Biermer. Ces derniers étaient décédés dans un tableau de détresse respiratoire malgré la ventilation mécanique.

Discussion

L'infection au COVID-19 a eu un impact multiforme sur les maladies chroniques, en particulier les maladies auto-immunes. Cependant, leur incidence reste encore souvent sous-évaluée.

La prévalence de l'infection au COVID-19 notée dans notre série (2,3%) était légèrement inférieure à celle retrouvée par Akiyama [4]. Dans son étude, la prévalence d'infection à SARS-CoV-2 était estimée à 3,4 % chez les patients atteints de connectivite et largement inférieure à celle rapportée par Meyer et al. [5] dans sa série portant sur 1054 patients qui était de 8,1%. Cette prévalence élevée rapportée par ces auteurs serait liée au biais du recrutement. En effet, il s'agissait de patients régulièrement suivis pour une maladie auto-immune.

Sur le plan clinique, la symptomatologie chez les patients atteints de maladies auto-immunes n'était pas différente de celle de la population générale. Dans notre série, les principaux signes fonctionnels étaient : l'asthénie (n=10), les myalgies (n=8), la toux (n=7) et la dyspnée (n=6). Le **tableau III** résume les différentes manifestations cliniques rapportées par nos patients.

Tableau III : répartition des principaux signes fonctionnels notés chez les patients

Signes fonctionnels	Effectifs (n=13)	Fréquence (%)
Asthénie	10	76,9
Dyspnée	6	46,1
Myalgies	7	53,8
Céphalées	6	46,1
Fièvre	6	46,1
Toux	7	53,8
Anosmie	3	23,1
Agueusie	2	15,4
Arthralgies	3	23,1
Diarrhées	1	7,7

En Tunisie, Abassi [6] dans sa série portant sur 50 patients suivis pour une affection systémique,

l'asthénie (70%), la fièvre (42%), les myalgies (42%), la toux et les céphalées (34%)

prédominaient. La dyspnée n'était retrouvée que chez 26% des cas. Dans la série de Gianfrancesco et al. [7], les principales manifestations cliniques étaient : la fièvre (79 %), la toux (77 %), la dyspnée (50 %), les myalgies (45 %) et les maux de gorge (37 %). D'autres signes moins fréquents étaient rapportés par Ramirez [8] : diarrhées (10%), anosmie ou agueusie (5 %) et douleurs rétrosternales (5 %). La faiblesse de notre échantillon, même si elle est en concordance avec les données rapportées dans la littérature ne nous permet pas d'extrapoler nos résultats.

Le COVID-19 partage des similitudes avec les maladies auto-immunes dans les manifestations cliniques, les réponses immunitaires et les mécanismes pathogènes. Des réactions immunitaires robustes participent à la pathogenèse des deux maladies [9]. La connaissance des mécanismes pathogéniques du lupus érythémateux systémique et les résultats d'études observationnelles confirment tous une susceptibilité accrue aux infections des patients qui ont une activité élevée de la maladie, ceux sous corticothérapie à des doses $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone et en cas de traitement antérieur par rituximab ou cyclophosphamide [10]. Selon Sawalha [11], des mécanismes ont été incriminés sur le risque accru de Covid-19 dans le lupus érythémateux systémique notamment la surexpression de l'ECA2 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique, favorisant l'infection à SARS-CoV-2. En effet, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), récepteur fonctionnel cible de la glycoprotéine de spicule permet l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. L'expression de l'ECA2 est régulée par des modifications épigénétiques, dont la méthylation de l'ADN. Le défaut de méthylation dans le lupus est à l'origine de cette surexpression. Le risque d'infection et le pronostic de COVID-19 chez les patients atteints de maladies auto-immunes restent controversés, mais un risque d'aggravation de l'infection peut être observé chez ces patients immunodéprimés [7, 12] posant ainsi un sérieux défi pour la prise en charge de ces derniers.

L'hydroxychloroquine, antipaludéen de synthèse, utilisé depuis des décennies dans le traitement des MAI s'est avéré particulièrement précieux dans le lupus érythémateux systémique (LES) [13]. Dans le cadre de la pandémie actuelle, il a suscité un intérêt considérable en raison de son effet anti-inflammatoire ainsi que de son potentiel effet antiviral démontré dans le cadre d'études in vitro sur le SARS-CoV-2 [14, 15]. Son effet antiviral serait attribué d'une part à l'augmentation du pH endosomiale, perturbant ainsi le processus

d'internalisation et de réplication virale intracellulaire, et d'autre part à l'inhibition de la glycosylation de l'ECA2, essentielle à la pénétration du virus dans la cellule [16]. Par ailleurs, en inhibant la cascade cytokinique pro-inflammatoire déclenchée par l'infection virale, ces molécules pourraient atténuer l'étendue des lésions tissulaires [17] ce qui pourrait expliquer la prédominance des formes légères à modérées (69,2%) observées dans notre série, comme ce fut le cas dans l'étude de Richez [2] portant sur 694 patients qui retrouvait 63% de formes légères et 24% de formes modérées. Les données concernant l'efficacité clinique des antipaludéens de synthèse dans le COVID-19 sont encore lacunaires [18].

Sur le plan évolutif, 2 patients présentaient dans notre série une forme critique et admis en unité de soins intensifs pour une assistance respiratoire par ventilation non invasive. Selon les données de la littérature, environ 20 à 30 % des patients hospitalisés pour la maladie ont dû être admis en unité de soins intensifs pour une assistance respiratoire comme ce fut le cas dans notre série. En effet, les premières études menées en Chine par Guan et al. [19] rapportant les données démographiques et les comorbidités des patients présentant un tableau d'atteinte respiratoire sévère, ont permis d'évoquer certains facteurs de risque. L'âge et certaines comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires et respiratoires chroniques semblent être associées à des atteintes sévères [19]. Ces facteurs de mauvais pronostic tels que l'âge avancé (> 60ans), les comorbidités sous-jacentes telles que l'HTA, le diabète, l'obésité étaient retrouvés chez une de nos patients, décédée.

Même si les données concernant les maladies auto-immunes (MAI) chez les patients COVID-19 restent encore limitées, celles rapportées dans la littérature ne semblent pas suggérer une sévérité accrue du Covid-19 chez les patients suivis pour une maladie systémique notamment sur la létalité, la durée du séjour et les symptômes [20]. Dans notre série, la durée de séjour était inférieure à 14 jours chez 11 patients (85,6%) comparable à celle observée chez les patients ne présentant pas d'affection systémique. Toutefois, certains facteurs de risque d'infection plus sévère ont été identifiés : l'âge, le diabète et l'hypertension, l'utilisation des stéroïdes et du rituximab [7, 21]. Akiyima [4] et Wang [22], dans leurs séries portant sur des méta-analyses ne retrouvaient pas de sur-risque de formes sévères et de décès comparativement à la population générale. Les auteurs d'une étude comparant les caractéristiques de 113 patients décédés et 161 patients guéris, tous confirmés SARS-CoV-2

positifs avec une atteinte initiale modérée à sévère, n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes en terme de MAI (un patient dans chaque groupe, sans précisions par rapport au type de MAI ou traitement associé) [23].

Cette pandémie a eu un impact considérable sur le circuit des patients suivis pour une maladie systémique avec une rupture de suivi et des médicaments surtout au début avec l'usage de l'hydroxychloroquine pour les formes légères et modérées mais aussi du retard diagnostique lié à la confusion potentielle entre la pneumopathie interstitielle diffuse des maladies systémiques et la pneumopathie à SARS-CoV-2 [7].

Notre travail avait toutefois quelques limites. Il s'agissait d'une étude monocentrique avec un effectif faible témoignant de la rareté relative des affections auto-immunes en Afrique.

Conclusion

Les patients présentant une maladie auto-immune semblent avoir une susceptibilité accrue d'infection à SARS-CoV-2. Le pronostic n'est toutefois pas différent de celui de la population générale et il ne semble pas exister de sur-risque majeur lié au traitement immunosuppresseur. Les facteurs associés à la sévérité sont ceux classiquement connus. L'adhésion des patients aux régimes médicamenteux pour prévenir les poussées de maladies auto-immunes est fortement recommandée.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021.
2. Richez C. Sévérité de l'infection COVID-19 chez les patients atteints de maladies inflammatoires : résultats de la cohorte « French RMD COVID-19 » Rev Rhum 2020 ; 87 (1) : A1-A308
3. Williamson, E. J. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020 ; 584 : 430-436
4. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D et al. Prevalence and Clinical Outcomes of COVID-19 in Patients With Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; 80 (3): 218946
5. Meyer A, Chateluis E, Pijnenburg L, Poindron V, Guffroy A et al. Prévalence du COVID-19 et des poussées inflammatoires chez les patients atteints de maladie auto-immunes systémiques rares : enquête systématique téléphonique et sérologique dans un centre national de référence. *Rev Rhum* 2020 ; 87 : A289
6. Abbassi IM, Aydil Z, Rachdi I, Somaï M, Ben Dhaou B, Daoud F, Boussema F. Maladies systémiques et infections par la Covid-19 : étude d'une série de 50 patients. *Rev Med Int* 2021 ; 42 : A347-A452
7. Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L, et al. Rheumatic Disease and COVID-19: Initial Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Provider Registries. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e250-3
8. Ramirez GA, Moroni L, Della-Torre E et al. Systemic Lupus Erythematosus and COVID-19: What We Know so Far. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 218601
9. Liu Yu, Sawalha Amr H, Lu Qianjin. COVID-19 et maladies auto-immunes. *CURRENT OPINION IN RHUMATOLOGY* 2021; 33 (2): 155-162
10. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection Risk in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Susceptibility Factors and Preventive Strategies. *Lupus* 2013; 22: 1286-94
11. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, et al. Epigenetic Dysregulation of ACE2 and Interferon-Regulated Genes Might Suggest Increased COVID-19 Susceptibility and Severity in Lupus Patients. *Clin Immunol* 2020; 215: 108410
11. Lu C, Li S, Liu Y. (2020) Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. *Ann Rheum Dis*: annrheumdis-2020-217460
12. Verdon A, Zanisi L, Pianta C.M, Ludici M. Lupus érythémateux systémique et COVID-19. *Rev Med Suisse* 2021 ; 17: 487-90
13. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 ; 30 (3): 269-71

14. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; 6: 16
15. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005; 2: 69
16. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003 ; 3 (11): 722-7
17. Horisberger A, Moi L, Ribl C, Comte D. Maladies auto-immunes dans le contexte de la pandémie COVID-19. *Rev Med Suisse* 2020 ; 16 : 827-30
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720
19. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L et al. COVID-19 in Patients With Rheumatic Diseases in Northern Italy: A single-Centre Observational and Case-Control Study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e549-56
20. FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/MIDIATE Consortium and Contributors. Severity of COVID-19 and Survival in Patients With Rheumatic and Inflammatory Diseases: Data from the French RMD COVID-19 Cohort of 694 Patients. *Ann Rheum Dis* 2020; 80 (4): 527-538
21. Wang Q et al. Risk and clinical outcomes of Covid-19 in patients with rheumatic diseases compared with general population: systematic review and meta-analysis. *Rheumol Int* 2021. 41 (5): 851-861
22. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 ; 368: m1091