



## Review

## Maladies Autoimmunes et Autoinflammatoires dans un Contexte de Pandémie du COVID 19 : Une Revue de la Littérature

### *Auto-immune and auto-inflammatory diseases in the context of the COVID 19 pandemic: A literature review*

Keita K<sup>1,&</sup>, Traoré D<sup>1,7</sup>, Sy D<sup>1,7</sup>, Cissoko M<sup>1</sup>, Ouattara BZ<sup>1</sup>, Koné J<sup>1</sup>, Togo M<sup>2</sup>, Traoré AM<sup>3,7</sup>, Dabo G<sup>4,7</sup>, Dombia Nanko<sup>4</sup>, Dembélé JP<sup>5,7</sup>, Keita M<sup>5</sup>, Dombia S<sup>6,7</sup>, Soukho AK<sup>1,7</sup>, Minta DK<sup>3,7</sup>, Traoré AK<sup>7</sup>

#### ABSTRACT

La maladie à coronavirus 2019 (COVID19) est une infection systémique due au Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS COV 2). Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire spécifique et sont subdivisées en deux groupes, maladie auto-immune systémique (exemple : le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde) et maladie auto-immune spécifique d'organe (exemple : le diabète de type 1 auto-immune, la maladie de Basedow). Quant aux maladies auto-inflammatoires, elles sont la résultante d'une dysrégulation du système immunitaire inné. Ainsi, deux groupes se distinguent, la maladie auto-inflammatoire monogénique (exemple : la fièvre méditerranéenne familiale, le déficit en IgD) et maladie auto-inflammatoire polygénique (exemple : les spondylarthropathies, la sarcoïdose, la maladie de Still). De plus en plus, dans les études de séries, des cas COVID 19 sont décrits chez les malades atteints des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Parmi lesquels, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides, la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis rhumatoïde, etc. La présente revue de la littérature a donc cinq objectifs. Premièrement, de faire un état de lieu sur la situation épidémiologique du COVID 19 et de son association aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Deuxièmement, de dégager les particularités et/ou les similarités physiopathologiques et cliniques entre le COVID 19 et les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Troisièmement, de présenter les outils diagnostiques de références de COVID19. Quatrièmement, d'analyser le lien entre le COVID 19 et les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en termes de pronostic et de susceptibilité. En fin, cinquièmement, de discuter les traitements immunosuppresseurs au cours de l'infection à COVID 19.

#### RÉSUMÉ

Coronavirus infectious disease 2019 (COVID19) is a systemic infection caused by SARS COV2. Autoimmune diseases result from a dysfunction of the specific immune system and are subdivided into two groups, systemic autoimmune disease (example: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis) and organ-specific autoimmune disease (example: diabetes mellitus autoimmune type 1, Graves' disease). As for auto-inflammatory diseases, they are the result of a dysregulation of the innate immune system. Thus, two groups are distinguished, monogenic auto-inflammatory disease (example: familial Mediterranean fever, IgD deficiency) and polygenic auto-inflammatory disease (example: spondyloarthropathies, sarcoidosis, Still's disease). Increasingly, in studies with case-series, COVID 19 cases are described in patients with autoimmune and auto-inflammatory diseases. Among which, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, rheumatoid psoriasis, etc. This literature review therefore has five objectives. First, to present the current epidemiological aspects of COVID 19 and its association with autoimmune and autoinflammatory diseases. Second, to expose the pathophysiological and clinical particularities and/or similarities between COVID 19 and autoimmune and autoinflammatory diseases. Third, to present the reference diagnostic tools of COVID19. Fourth, to analyze the relationship between COVID 19 and autoimmune and autoinflammatory diseases in terms of prognosis and susceptibility. Finally, fifth, to discuss immunosuppressive treatments during COVID 19 infection. We have opted for a literature review at this early stage of the COVID 19 pandemic, because our objectives are not to delve into any particular issue, but to present data that may guide internists, rheumatologists, and other practitioners involved in the management of autoimmune and autoinflammatory diseases on the diagnostic and therapeutic issues that may be posed by the association of COVID 19 and autoimmune and autoinflammatory diseases.

<sup>1</sup>Service de Médecine Interne, CHU du Point G, Bamako, Mali ;

<sup>2</sup>Service de Neurologie, CHU Gabriel TOURE, Bamako, Mali ;

<sup>3</sup>Service de Maladies infectieuses et tropicales, CHU du Point G, Bamako, Mali ;

<sup>4</sup>Service de Médecine et d'endocrinologie, Hôpital du Mali, Bamako, Mali ;

<sup>5</sup>Cellules Sectorielles de lutte contre le VIH, la Tuberculose et les Hépatites virales, Bamako, Mali ;

<sup>6</sup>Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC), CHU du Point G, Bamako, Mali ;

<sup>7</sup>Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)/Université des Sciences, Techniques et Technologiques de Bamako (USTTB), Mali.

& **Auteur correspondant** : Dr Kaly Keita, Téléphone : (00223) 66 99 87 67, Email : [keitakaly@gmail.com](mailto:keitakaly@gmail.com), Service de Médecine Interne au CHU du Point G Bamako.

**Mots clés** : COVID 19, maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires, immunosuppresseurs.

**Keywords**: COVID 19, autoimmune diseases, auto-inflammatory diseases, immunosuppressants

## INTRODUCTION

Depuis début décembre 2019, une série de cas de pneumopathies d'origine indéterminée a révélé l'émergence d'un nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 [1]. Les maladies auto-immunes se définissent comme l'ensemble des manifestations pathologiques liées à la mise en jeu des effecteurs du système immunitaire adapté, lymphocytes B et lymphocytes T, spécifiques des antigènes (Ag) de l'organisme auquel ce système appartient (antigènes du soi) [2]. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes : maladies auto-immunes spécifiques d'organes (exemple : le diabète de type 1 auto-immune, la maladie de Basedow) et maladies auto-immunes systémiques (exemple : le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde) [3]. Quant aux maladies auto-inflammatoires, elles sont dues à une anomalie de l'immunité innée. Il n'y a alors pas d'auto-anticorps, élevés ou pathogéniques, ni de lymphocytes T activés, par opposition aux maladies auto-immunes. Elles sont subdivisées en deux groupes : certaines sont monogéniques (exemple : la fièvre méditerranéenne familiale, le déficit en IgD) et d'autres sont polygéniques (exemple : les spondylarthropathies, la sarcoïdose, la maladie de Still) [2, 4]. De plus en plus, dans les études de séries, des cas COVID 19 sont décrits chez les malades atteints des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Parmi lesquels, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides, la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis rhumatoïde, etc [5- 8]. La présente revue de la littérature a donc cinq objectifs. Premièrement, de faire un état de lieu sur la situation épidémiologique du COVID 19 et de son association aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Deuxièmement, de dégager les particularités et/ou les similarités physiopathologiques et cliniques entre le COVID 19 et les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Troisièmement, de présenter les outils diagnostiques de références de COVID19. Quatrièmement, d'analyser le lien entre le COVID 19 et les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en termes de pronostic et de susceptibilité. En fin, cinquièmement, de discuter les traitements immunosuppresseurs au cours de l'infection à COVID 19. Nous avons opté pour une revue de la littérature en ce début de pandémie du COVID 19, car nos objectifs ne visent pas l'approfondissement d'une question particulière, mais bien la présentation des données pouvant orienter les internistes, les rhumatologues et autres praticiens intervenant dans la prise en charge des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires sur les problèmes diagnostiques et thérapeutiques que pourraient poser l'association COVID 19 et maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.

## MÉTHODOLOGIE

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée pendant deux mois afin d'extraire les articles pertinents pour cette étude de revue narrative. Des articles de recherche en anglais et en français datant de Décembre 2019 à Mai 2020 ont été étudiés à partir de bases de

données telles que PubMed, MEDLINE, Google Scholar et des articles de presse. Une combinaison de mots-clés tels que "épidémiologie de COVID 19", "COVID 19 et les différentes maladies auto-immunes", "COVID 19 et les différentes maladies auto-inflammatoires", "physiopathologie de COVID 19", "présentation clinique de COVID 19", "COVID 19 et immunosuppresseurs" a été recherchée. Les articles extraits ont ensuite été examinés pour vérifier leur pertinence par rapport aux objectifs de ce travail. Au total, 48 articles ont été lus pour la rédaction de la revue finale après avoir écarté 38 articles non pertinents. En outre, les recommandations des sociétés savantes sur les traitements immunosuppresseurs et COVID 19 ont été également examinés.

## ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le COVID 19 a été déclaré comme pandémie par l'OMS, le 11 février 2020, avec plus de 187 pays et territoires touchés dans le monde. A la date du 06 mai 2020, 3 663 911 cas étaient signalés avec 257 301 décès dans le monde [9] ; Afrique totalisait 49 155 de cas confirmés avec 1911 nombres de décès et 16 322 guéris [10] et au Mali, 612 cas confirmés étaient rapportés avec 32 cas de décès [11]. En ce qui concerne les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, leur prévalence varie selon le type de maladie auto-immune et auto-inflammatoire, la région, et la race. La prévalence de lupus peut atteindre 35/100 000 habitants en France [12], celle de la polyarthrite rhumatoïde de 0,2% à 0,7% de la population française [13] et celle du syndrome des antiphospholipides était de l'ordre de 1 sur 2400 habitants [14], etc. Cependant, de plus en plus, des cas de COVID 19 sont rapportés chez les malades atteints des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Parmi lesquels, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des antiphospholipides, la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis rhumatoïde, etc. Ainsi, Mathian et al. dans leur lettre aux éditeurs avait étudié 17 cas de COVID 19 chez 17 patients atteints de lupus érythémateux systémique [5] et il rapportait également 4 cas de COVID 19 chez les patients avec histoire de syndrome des antiphospholipides sous hydroxychloroquine [5]. Zhang et al. ont aussi rapporté trois cas de syndrome des antiphospholipides parmi les patients hospitalisés pour COVID 19. Cette fois-ci, ces trois patients n'avaient pas un antécédent personnel du syndrome des antiphospholipides [6]. Monti et al ont collecté des informations sur 320 patients (femmes 68%, âge moyen 55 ± 14 ans) traités par bDMARDs (*biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) ou tsDMARDs (*targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) (57% avec polyarthrite rhumatoïde, 43% atteints de spondylarthrite). Sur ces 57 patients présentant la polyarthrite rhumatoïde, trois patients ont contracté le COVID 19 et sur 43 patients avec spondylarthropathie, un cas d'arthrite psoriasique a été testé positif au COVID 19 [7]. Il a été rapporté aussi un cas de COVID 19 chez une patiente présentant la maladie caeliaque et la thyroïdite d'Hashimoto [8].

Il ressortait dans la série de Mathian [5] portant sur 17 patients lupiques infectés de SARS COV2, une prédominance féminine bien que le COVID 19 soit connu

comme une maladie qui touche plus les hommes que les femmes [1]. Cet état de fait s'explique par le fait que le sex ratio est largement en faveur des femmes au cours de lupus érythémateux systémique. L'âge moyen des patients au cours de cette étude était de 53.5 (26.6–69.2). L'âge était de  $58 \pm 5$  avec une nette prédominance féminine chez les patients avec arthrite chronique testés positif au COVID 19 selon l'étude Monti [7]. Dix-sept patients lupiques sous hydroxychloroquine ont contracté le COVID 19 [5]. Cette étude vient clore le débat sur la chimioprophylaxie avec hydroxychloroquine qui ne prévenait guère l'infection à coronavirus. L'étude de Mathian et al. ne permet de conclure que le lupus érythémateux systémique était associé à un sur-risque de mortalité. Sur 17 patient lupiques atteint de COVID 19, le taux de mortalité était de 11,76% [5]. Les taux de mortalité bruts varient globalement de 5,6 à 15,2% [15].

### ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

**SARS Cov2:** Le SRAS-CoV-2 a été isolé pour la première fois dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de trois patients positif au COVID 19 de l'hôpital Wuhan Jinyintan le 30 décembre 2019. Après séquençage et analyse généalogique, le SARS-CoV-2 était considéré comme un membre des Beta-CoV. La famille CoV est une classe de virus à ARN simple brin enveloppés et de sens positif [16].

**Mode de transmission :** Des études avaient montré que le port de masque N95 (proches des FFP2) diminuait de 91 % le risque d'infection par le SARS-CoV-1. Le port d'un tablier/sur-blouse diminuait ce risque de 77 %, le port de masque chirurgical de 68 %, et le lavage fréquent des mains de 55 %. Ces observations suggéraient bien une transmission interhumaine par voie aéroportée (gouttelettes ou aérosols), oro-fécale ou contact [17].

**Répartition dans l'organisme :** Le SARS COV2 a été détecté dans les cellules épithéliales alvéolaires de type II, les monocytes, les cellules épithéliales du tube digestif, les cellules tubulaires rénales distales, les cellules des glandes sudoripares cutanées, les éosinophiles parathyroïdes et hypophysaires, les cellules du cortex surrénalien, les cellules pariétales gastriques, les cellules pancréatiques, les cellules acineuses, les cellules gliales et cellules de la glande séreuse trachéale [18].

### Mécanismes physiopathologiques

Par rapport au COVID19, depuis sa découverte en décembre 2019, en Chine, plusieurs études concernant étio-pathogénie ont effectué notamment l'interaction

entre SARS COV 2 et plusieurs cellules à récepteurs ACE 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) et l'interaction entre SARS COV 2 et les globules rouges [18, 19]. Plusieurs types de lésions élémentaires résultant de ces interactions ont été également décrites [16, 20]. Les conséquences physiopathologiques et leurs expressions cliniques aussi sont nombreuses et parfois graves telles que : le syndrome d'activation macrophagique résultant de l'orage cytokinique, la thrombose des micro-vaisseaux résultant du trouble de la coagulation [16, 21]. La synthèse des données sur les principales interactions entre le SARS COV 2 et les cellules cibles de l'organisme ainsi que leurs conséquences physiopathologiques et leurs expressions cliniques est mentionnée dans le **tableau 1** [1, 16, 19, 21, 22-30].

Quant aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, ce sont des affections non infectieuses résultant de la dysrégulation du système immunitaire innée (maladies auto-inflammatoires) et spécifique (maladies auto-immunes) d'étiologie inconnue. Contrairement au COVID 19, au cours du lupus érythémateux systémique décrit comme le prototype des maladies systémiques, les lésions élémentaires (inflammation tissulaire) observées résultent d'interaction entre les facteurs génétiques discrètes qui prédisposent le système immunitaire, et les facteurs environnementaux en particulier aboutissant à un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisant l'accumulation de débris cellulaires, donc une réponse immunitaire anormale avec le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisant l'inflammation tissulaire [31]. En outre, de lésions élémentaires rencontrées au cours de COVID 19 revêtent les mêmes caractéristiques lésionnelles qu'au cours de certaines maladies auto-immunes et auto-inflammatoires telles que l'augmentation des anticorps antiphospholipides responsable de la formation des caillots (syndrome des antiphospholipides, lupus érythémateux systémique) [14]. Certaines conséquences physiopathologiques sont également retrouver au cours de certaines maladies auto-immunes et auto-inflammatoires comme la fibrose pulmonaire (lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, etc.) [12, 13, 32], la libération d'un orage de cytokines (maladie de Still) [33].



**Tableau 1 : Les principales interactions entre SARS COV2 et les cellules cibles de l'organisme à récepteur ACE 2, leurs conséquences physiopathologiques et leurs expressions cliniques.**

Etiopathogéniques	Conséquences physiopathologiques	Traduction clinique	Références
<p><b>Interaction entre SARS COV 2 et cellules ayant le R-ACE 2 (cellules épithéliales alvéolaires de type2, cellules épithéliales tube digestif, les cellules hépatobiliaires, les cellules pancréatiques, etc.) via leurs récepteurs respectifs : glycoprotéine spike et R-ACE 2, entraînant leur internalisation dans les cellules.</b></p>	<p>Réplication virale massive avec nécrose des cellules à R-ACE 2 telles que la destruction des pneumocytes type 2 avec production de membrane hyaline plus endommagement de la barrière alvéolo-capillaire, perturbation des fonctions absorbante de l'intestin, destruction des cellules hépatobiliaires, destruction des cellules Bêta de Langerhans du pancréas.</p>	<p>Toux, dyspnée au niveau respiratoire, diarrhée au niveau intestinal, cytolysse et/ou cholestase au niveau hépatobiliaire, hyperglycémie au niveau pancréatique.</p>	<p>[16, 22, 23, 24]</p>
	<p>Activation des processus inflammatoire : vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire, infiltration des cellules inflammatoires aboutissant à la libération des cytokines pyrogènes, voire un orage cytokinique (IL6, IL8, IL10, TNF, VEGF);</p>	<p>Fièvre, syndrome d'activation macrophagique lié au COVID 19.</p>	
	<p>Activation du système immunitaire caractérisée par activation et production des effecteurs (cellules NK, lymphocyte TCD8, anticorps) et la libération des cytokines pro-inflammatoires.</p>	<p>Guérison observée si la réponse immunologique est adaptée, ou au contraire inappropriée avec entretien du processus inflammatoire.</p>	
	<p>Accumulation l'angiotensine II par inhibition compétitive sur son R-ACE2 conduisant à l'activation du récepteur spécifique présent sur les lymphocytes TCD8.</p>	<p>Accentuation de la réponse immunitaire à médiation cellulaires (Lymphocytes TCD8).</p>	
<p><b>Interaction entre glycoprotéine de surface spikes de SARS COV 2 et le CD147 du globule rouge.</b></p>	<p>Diminution de la capacité de l'hémoglobine à transporté et à échanger efficacement CO2 et O2 à travers la barrière alvéolo-capillaire qui à la longue entraine une altération de la barrière alvéolo-capillaire, puis pouvant évoluer vers une fibrose pulmonaire.</p>	<p>Syndrome de détresse respiratoire aigüe.</p>	<p>[19, 16]</p>
<p><b>Interaction entre SARS COV2 et les microbiotes intestinaux.</b></p>	<p>Modification de microbiote qui favoriserait l'apparition de l'orage cytokinique.</p>	<p>Syndrome d'activation macrophagique lié au COVID 19</p>	
<p><b>Interaction entre SARS COV2 et les cellules endothéliales.</b></p>	<p>Souffrance des cellules endothéliales aboutissant à la destructions des cellules endothéliales et fragilisation des vaisseaux sanguins.</p>	<p>Hémorragie des micro-vaisseaux pulmonaires (hémoptysie).</p>	<p>[21]</p>
	<p>Activation accrue du processus inflammatoire (vasodilatation, hyperperméabilité vasculaire et libération des cytokines pro-inflammatoires), ce qui entraine une inflammation de la paroi des petits vaisseaux.</p>	<p>Vascularites généralisées notamment des petits vaisseaux (cutanés, pulmonaire, etc).</p>	

<b>Tableau 1 : Les principales interactions entre SARS COV2 et les cellules cibles de l'organisme à récepteur ACE 2, leurs conséquences physiopathologiques et leurs expressions cliniques.</b>			
<b>Etio-pathogéniques</b>	<b>Conséquences physiopathologiques</b>	<b>Traduction clinique</b>	<b>Références</b>
	Activation du système de coagulation et système fibrinolytique notamment au niveau micro-vasculaires (résultant de l'inflammation systémique, de dysfonction endothéliale, d'hypoxémie sévère et de la production des anticorps antiphospholipides) conduisent à la formations des caillots.	Thrombose des micro-vaisseaux pulmonaires (voire embolie pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire) et rénaux, thrombose veineuse profonde, CIVD.	
<b>Interaction entre SARS COV 2 et les cardiomyocytes</b>	Cytotoxicité directe du SARS COV 2 associé à l'hypoxie résultant de l'obstruction d'échange gazeux entraînant acidose et augmentation des radicaux libres intracellulaire lésant les membranes phospholipidiques d'où la destruction des cardiomyocytes.	Myocardite lié au SARS Cov2.	[1, 16]
	Activation du processus inflammatoire (une infiltration lymphocytaire et hyperperméabilité vasculaire) entraînant l'inflammation du myocarde.		
<b>Etio-pathogéniques</b>	<b>Conséquences physiopathologiques</b>	<b>Traduction clinique</b>	<b>Références</b>
<b>Interaction entre SARS COV 2 et les cellules épithéliales rénales.</b>	Effet cytotoxique direct du SARS COV2 avec comme conséquence la destruction des cellules épithéliales des rénales avec perturbations de l'homéostasie hydro-électrolytique et acido-basique, de la filtration glomérulaire.	Nécrose tubulaire aigue et/ou glomérulonéphrite aigue avec insuffisance rénale.	[26, 27]
<b>Interaction entre SARS COV2 et les cellules gliales.</b>	Cellules gliales sont atteintes via la voie sanguine (barrière hémoméningée) ou la voie synaptique, puis réplication virale conduisant au dysfonctionnement du centre respiratoire, l'irritation de méninge, l'inflammation de l'encéphale (hippocampus).	Dyspnée d'origine centrale voire SDRA, manifestation méningée et encéphalitique.	[28, 29]
<b>Interaction entre SARS COV 2 et les cellules du muscle squelettique.</b>	Effet cytopathogène directe du SARS COV 2 sur les cellules du muscle squelettiques aboutissant en leurs lésions avec libération de la myoglobine, des lactates déshydrogénases, créatinine phospho-kinases.	Rhabdomyolyse, nécrose tubulaire aiguë.	[29]
<b>Autres aspects physiopathogéniques sans effet cytopathogène direct.</b>	Déshydrations.	Nécrose tubulaire aigue et/ou glomérulonéphrite aigue avec insuffisance rénale.	[27, 1, 30]
	Libération des catécholamines secondaire à l'anxiété liée au COVID 19.	Myocardite.	
	Stéatose microvésiculaire.	Stéatose hépatique non alcoolique.	

Récepteur ACE-2 : Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ; IL6 : interleukine 6 ; IL8 : interleukine 8 ; IL10 : interleukine 10 TNF : tumor necrosis factor, VEGF : vascular endothelial growth factor

**ASPECTS CLINIQUES**

Le COVID 19 étant une infection systémique, nombreuse de ces manifestations cliniques peuvent être rencontré au cours des différentes maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Autrement dit, nous devons en déduire que les manifestations de COVID 19 peuvent mimer celles des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires et pouvant constituer ainsi un de

leurs principaux diagnostics différentiels. A titre d'exemple, tout comme dans le COVID 19, la pneumonie interstitielle aiguë, la lymphopénie et la thrombocytopenie peuvent également être vu au cours de lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Sjogren en phase active. Toutefois, le mode de début et évolutif sont deux caractéristiques fondamentalement distinctes entre COVID 19 et les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Le mode début est aigu au cours de COVID 19 dont l'évolution peut se faire vers une guérison spontanée ou vers une complication contrairement aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires qui ont un mode de début chronique et évoluant par poussée successive ans la majorité des cas. Sans vouloir être exhaustif, voici quelques manifestations cliniques du COVID 19 pouvant mimer celles des différentes maladies auto-immunes et auto-inflammatoires consignées dans le **tableau 2** [8, 17, 29, 30, 34-38].

**Tableau 2 : les manifestations cliniques du COVID 19 pouvant mimer celles des différentes maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.**

<p><b>1. Manifestations rhumatologiques [34]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthralgies et myalgies</li> </ul>	<p>7. Manifestations digestives [17, 30]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stéatose hépatique non alcoolique ;</li> <li>- Insuffisance hépatocellulaire ;</li> <li>- Nausée, vomissement ;</li> <li>- Diarrhée.</li> </ul>
<p><b>2. Manifestations hématologiques [17, 34]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénopathies cervicales ;</li> <li>- Anémie ;</li> <li>- Cytopénies: leucopénie (principalement lymphopénie);</li> <li>- Thrombocytopenie.</li> </ul>	<p>8. Manifestations rénales [36]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protéinurie ;</li> <li>- Hématuries ;</li> <li>- Insuffisance rénale aiguë.</li> </ul>
<p><b>3. Manifestations respiratoires [17, 34]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Présentation de type pneumonie interstitielle aiguë ;</li> <li>- Embolie pulmonaire ;</li> <li>- Pleurésie.</li> </ul>	<p>9. Manifestations neurologiques [29]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Méningo-encéphalite ;</li> <li>- Accident vasculaire cérébral ;</li> <li>- Epilepsie ;</li> <li>- Neuropathie périphérique.</li> </ul>
<p><b>4. Manifestations cardiovasculaires [35]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myocardite ;</li> <li>- Infarctus du myocarde ;</li> <li>- Péricardite ;</li> <li>- Risque plus élevé possible de thromboembolie veineuse.</li> </ul>	<p>10. Manifestations endocriniennes [34]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperglycémie.</li> </ul>
<p><b>5. Manifestations oculaires [37]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Conjonctivite ;</li> <li>- Chemosis.</li> </ul>	<p>11. Manifestations au stade tardif [17, 34, 38]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire et orage de cytokines ;</li> <li>- Syndrome de détresse respiratoire aiguë ;</li> <li>- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).</li> </ul>
<p><b>6. Manifestations dermatologiques [8]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eruptions érythémateuses ;</li> <li>- Acrocyanose ;</li> <li>- Livedo reticularis.</li> </ul>	

Ce tableau a été élaboré en utilisant les données cliniques des articles publiés dans les revues à comité de lecture. Sans être exhaustif, il rapporte les manifestations cliniques de COVID 19 qui peuvent être également rencontrées dans différentes maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.

## ASPECTS PARACLINIQUES

Il repose sur l'examen biologiques et l'imagerie médicale notamment le scanner thoracique.

**Examens biologiques:** Les tests de diagnostic rapide, biologie moléculaire par real-time polymerase chain reaction (rt-PCR) par écouvillonnage nasal ou lavage nasopharyngé permettent la mise en évidence de l'infection à SARS COV 2. Sa sensibilité varie en fonction du mode de recueil (de l'ordre de 75 % en naso-pharyngé, de 95 % par lavage broncho-alvéolaire). Les autres examens recommandés aux urgences sont numération formule sanguines, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, D-Dimères, lactate déshydrogénase, créatinine phosphokinase, protéine C réactive et hémocultures si fièvre [39].

**Imagerie:** Il s'agit essentiellement du scanner thoracique sans injection en coupes fines en montrant des images en verre dépoli, bilatérales, prédominant en périphérie dans les lobes inférieurs avec possible pleurésie et

lymphadénopathies, etc. La radiographie de thorax est moins sensible effectuée par défaut et n'ayant de valeur que si elle montre des anomalies. L'échographie pulmonaire semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au service des urgences en montrant des condensation pulmonaire sub-pleural en particulier dans la partie postéro-inférieure des poumons, des larges lignes B et parfois un épaissement pleural irrégulier [39].

## LIENS ENTRE COVID 19 ET LES MALADIES AUTO-IMMUNES ET AUTO-INFLAMMATOIRES

Au terme de notre revue de la littérature, aucune de ces études ne pouvait nous permettre de conclure que la survenue de COVID 19 sur les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires favorisait l'aggravation ou la reprise de l'activité de la maladie. Par contre l'impact de COVID 19 sur les lésions préexistantes pouvant compliquées les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires à savoir les cardiopathies, l'insuffisance rénale chronique, etc est

de plus en plus décrit. Comme démontre dans son étude qu'un infarctus du myocarde (IDM) est possible dès lors qu'il existe une cardiopathie ischémique sous-jacente ou des comorbidités chez les patients testés positifs au COVID 19 [35]. En outre, le COVID 19 assombrit le pronostic d'une insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante. Sur la base d'une méta-analyse des données disponibles l'IRC semble être associée à un risque accru d'infection grave au COVID-19 [40].

La susceptibilité des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires aux infections est connue et fréquemment rapportée. La comorbidité de nature infectieuse était la plus prévalent avec 21% des patients atteints maladies auto-immunes et auto-inflammatoires [41]. A l'état actuel des connaissances, la susceptibilité des malades souffrant des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires à faire le COVID 19 n'est pas connue. Bien que, des études de susceptibilité d'autres infections sur différentes maladies auto-immunes et auto-inflammatoires sont connues et mieux décrites. Une étude de cohorte prospective menée sur 2108 patients atteints de polyarthrite inflammatoire a rapporté un risque 2 à 4 fois plus élevé d'infection par rapport à une population en bonne santé [16, 42].

#### ASPECTS THÉRAPEUTIQUES : TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS AU COURS DE COVID 19: QUEL ENJEU ?

Les données actuelles ne permettent pas de conclure qu'un traitement immunosuppresseurs serait un facteur de susceptibilité et/ou de progression vers les formes graves du COVID 19. Cependant, nous nous proposons de décrire quelques enjeux concernant l'utilisation des immunosuppresseurs au cours des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires.

**Corticostéroïdes et anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) :** leur inconvénient est le large éventail d'événements indésirables, y compris les infections graves et le risque élevé de développer des comorbidités, augmentant encore le risque d'infection [43, 44]. À titre d'exemple, une étude de cohorte rétrospective de 2012 a démontré un risque accru d'infections virus varicelle-Zona avec un taux d'incidence de 8,54 cas pour 1000 patients-années dans la population traitée par corticostéroïdes [44, 45].

**Immunosuppresseurs classiques (conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs ,CsDMARDs) :** l'utilisation de csDMARD sans corticostéroïdes a été associée à une légère diminution du risque d'infection légère (rapport de taux ajusté [RR] 0,90, intervalle de confiance à 95% [IC à 95%] 0,88–0,93) et n'a pas été associée à une augmentation du risque d'infection grave (RR ajusté 0,92, IC à 95% 0,85–1,0). De même, une autre analyse rétrospective menée sur 1993 patients à partir d'une base de données a démontré un risque légèrement réduit d'infection pour le méthotrexate (RR ajusté 0,81, IC 95% 0,70-0,93) et l'hydroxychloroquine (RR ajusté 0,74, IC 95% 0,62-0,89) [44, 46].

**Anticorps monoclonaux (biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, bDMARDs) :** le risque d'infection observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par bDMARD est

généralement considéré comme légèrement supérieur (de 1,5 à 2 fois) par rapport aux csDMARD [43, 44]. A la suite des résultats de méta-analyses, l'abatacept est accepté comme le bDMARD le plus sûr en termes de risque infectieux [44, 47].

**Inhibiteurs de Janus Kinases (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, tsDMARDs) :** le risque global d'infections graves et opportunistes observé avec les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est à peu près comparable aux bDMARDs, bien que ces premières années d'utilisation du tofacitinib et du baricitinib aient soulevé la question d'un risque accru d'infections virus varicelle-Zona [44].

#### Position des sociétés savantes : traitement immunosuppresseurs et COVID 19

Les recommandations des sociétés de rhumatologie (ACR American College of Rheumatology, ARA Australian Rheumatology Association, BSR British Society for Rheumatology, EULAR European League against Rheumatism) pour les patients atteints de maladies rhumatismales pendant cette éclosion de la maladie à coronavirus 19 (COVID-19) sont résumées ci-dessous [48]. Ces sociétés recommandent : (i) pratiquer l'hygiène des éternuements / toux, se laver les mains régulièrement, éviter de toucher le visage, tenir à l'écart des endroits surpeuplés, l'éloignement social, en évitant les transports en commun et l'annulation de voyage inutile est recommandé ; (ii) utilisation d'un masque est recommandée pour les personnes suspectées et confirmées d'infection. Dans de tels cas, les respirateurs N95 avec un ajustement approprié au visage est conseillé ; (iii) arrêt brutal de la thérapie aux glucocorticoïdes doit être évité, même pendant une infection active ; (iv) si les patients prennent des médicaments antirhumatismaux modifiant la maladie (DMARDs) et utilisent autres pratiques standard, ceux-ci peuvent être poursuivis pour ne les interrompre que si une infection se développe ; (v) rendez-vous en face à face de routine devraient être retardés jusqu'à ce que l'épidémie s'éteigne. Les patients et le personnel soignant devraient envisager de remplacer les rendez-vous en face à face par des rendez-vous vidéo si réalisable ; (vi) les patients devraient être mis à jour concernant la pratique vaccinale appropriée contre la grippe et les pneumocoques.

#### CONCLUSION

Le COVID19 survenu sur les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires est de plus en plus rapportés. Certains aspects physiopathogéniques de COVID 19 sont similaires à ceux des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires bien que les facteurs étiologiques les sous-tendant soient différents : SARS COV 2 pour COVID 19, auto-antigènes pour les maladies auto-immunes, dérégulation du système immunitaire innée pour les maladies auto-inflammatoires, etc. De même, les manifestations cliniques de COVID 19 mimant celles des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires sont nombreuses et diverses. La susceptibilité des malades souffrant des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires à faire le COVID 19 n'est pas connue.

L'aggravation des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires par l'infection à SARS COV 2 n'est encore démontrée. Selon les données actuelles, le traitement immunosuppresseurs n'est pas un facteur de susceptibilité et/ou de progression vers les formes graves du COVID 19. Il n'y a pas lieu d'arrêter un traitement immunosuppresseurs chez les patients atteints de COVID 19 sauf si une infection se développe.

### CONFLITS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

### CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Keita K et Traoré AK: conceptualisation, recherche bibliographique, rédaction du brouillon et du manuscrit final; Traoré D, Sy D, Cissoko M, Ouattara BZ, Traoré J, Togo M, Traoré AM<sup>3</sup>, Dabo G, Doumbia Nanko, Dembélé JP, Keita M, Doumbia S, Soukho AK, Minta DK: recherche bibliographique, rédaction du brouillon et du manuscrit final. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

### RÉFÉRENCES

- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109: 531–538.
- Guillevin L, Meyer O, Hachulla E, Sibilia J. *Traité des Maladies et syndromes systémiques*. In: TRON Fet Jean-François BACH JF. Concepts actuels de l'auto-immunité, PP 105 Paris, Lavoisier, 6<sup>e</sup> édition, 2015.
- Boucekout R. Etude épidémiologique et biologique des maladies auto-immunes exprimant des facteurs anti nucléaires: particularité du lupus. Mémoire, Algérie, 2016, 90p.
- Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). Item 112 : Réaction inflammatoire. Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. Consulté le 06 avril 2019.
- Mathian A, Mahevas M, Rohmer J et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Vol 0 No 0.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 667–668.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic Manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Consulté le 06 mai 2020.
- Africanews. Coronavirus in Africa. Consulté le 06 mai 2020
- Communiqué N°64 du Ministère de la Santé et des Affaires Sociales. Sur le suivi des actions de prévention et de riposte face à la maladie à CORONAVIRUS. malijet.com. consulté le 05 mai 2020.
- Arnaud I, Amoura Z. Lupus érythémateux systémique. *EMC-Traité de Médecine AKOS* 2012 ; 7(2) : 1 – 9
- Falgarone G, Marie-Christophe Boissier MC. Polyarthrite rhumatoïde. *LA REVUE DU PRATICIEN*. 2011 ; (61) : 119 – 126.
- Encyclopédie Orphanet Grand Public. Le syndrome des antiphospholipides. Juillet 2008. Consulté le 15 mai 2020.
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473-3099(20)30195-X.
- Yuefei J, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C, Weiguo Z, Guangcai D. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. *Viruses*. 2020 ; 12, 372.
- Placais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de médecine interne*. 2020 (41) 308–318.
- Wenling W, Yanli X, Ruqin G, Roujian L, Kai H, Guizhen W, Wenjie T. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; 323(18):1843-1844.
- Wenzhong L and Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. Consulté le 15 mai 2020.
- Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020; 73: 239–242.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020.
- Silva-Filho J, Caruso-Neves C, Pinheiro A. Angiotensin II type-1 receptor (AT1R) regulates expansion, differentiation, and functional capacity of antigen-specific CD8+ T cells. *Sci Rep*. 2016; 6, 35997.
- Vivier E, Elena E, Baratin M, Walzer T. « Functions of natural killer cells ». *Nature Immunology*. 2008; 9 (5): 503–510.
- Meijuan Z, Yong G, Gang W, Guobin S, Siyu L, Dandan S, Yuanhong X, Zhigang T. « Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients ». *Cellular & Molecular Immunology*. 2020; 17: 533–535. DOI 10.1038/s41423-020-0402-2.
- Lei P, Mi M, Hong GR, and Lei T et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5):766-773.
- Hamid Rabb. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care. *J Clin Invest*. 2020 ; 1 – 3.

27. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LV. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev.* 2020; 9(2): e18.
28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, and Shimada S et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94: 55-58
29. Ling M, Mengdie W, Shengcai C. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv. 2020 preprint.
30. Dong J, Enqiang Q, Jing X et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020 ; S0168-8278(20)30206-3.
31. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: A 2014 update. *La Revue de Médecine Interne.* 2014 ; 35(8) : 503-511.
32. Chapelon-Abric C. Sarcoidose. EMC-Traité de médecine AKOS 2015 ; 10(3) : 1 – 4.
33. Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Brousselle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et es traitements de la maladie de Still de l'adulte. *La Revue de Médecine interne.* 2015 ; 36 : 319 – 327.
34. Durga PM, Vikas A, Armen YG, Olena Z. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology.* 2020.
35. Chapman AR, Bularga A, Mill NL. : High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation.* 2020: publication avancée en ligne le 6 avril.
36. Cheng Y, Luo R, Wang K and Xu G et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International.* 2020 ; 97,829–838.
37. Hu K, Jay Patel J, Patel BC. Ophthalmic Manifestations of Coronavirus (COVID-19). Consulté le 10 mai 2020.
38. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirusdisease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
39. Pateron D, Raphaël M, Trinh-Duc A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Consulté le 10 mai 2020.
40. Brandon M H, Giuseppe L. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020 ; 1–2.
41. Keita K. Panorama des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires en médecine interne au HU du Point G. Mémoire, FMOS, Bamako, 81p.
42. Franklin J., Lunt M., Bunn D., Symmons D.P.M., Silman A.J. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:308–312.
43. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 52: 53–61.
44. Favalli EG, Ingegnoli F, Lucia DO. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close. *Autoimmun Rev.* 2020; 102523.
45. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 353–361.
46. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008; 35: 387–393.
47. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Ghogomu ET, Maxwell LJ, MacDonald JK. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Db Syst Rev.* 2011.
48. Clerkin KJ , Fried JA, Raikhelkar J and Uriel N et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020; 141: 1648–1655.