

Maladies autoimmunes dans le contexte de la pandémie COVID-19

Drs ALICE HORISBERGER^a, LAURA MOI^a, CAMILLO RIBI^a et DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 827-30

Les patients atteints de maladies autoimmunes (MAI) présentent classiquement un risque accru d'infections, qui est attribué à la maladie en tant que telle, mais aussi aux traitements immuno-suppresseurs (IS) et aux comorbidités. Durant l'épidémie COVID-19, l'attitude à adopter par rapport à ces maladies et à leur traitement reste incertaine. En effet, les données concernant les MAI et l'IS dans le cadre de cette nouvelle infection à coronavirus restent encore très limitées. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'évidence indiquant une augmentation des complications sévères en lien avec le COVID-19 chez ces patients. De plus, certains médicaments utilisés pour traiter les MAI pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique utilisé en cas d'infection par le COVID-19. Cet article passe en revue les aspects particuliers des patients souffrant de MAI durant l'épidémie COVID-19.

Autoimmune diseases in the context of pandemic COVID-19

Patient suffering from autoimmune diseases (AID) typically have an increased risk of infection, which is attributed to the disease itself, but also to immunosuppressive drugs (IS) and comorbidities. During the current COVID-19 outbreak, the way to manage these diseases remains elusive. Limited data is currently available on AID and IS in the context of this new coronavirus infection. To date, there is no evidence to support an increase in complications of COVID-19 in these patients. In addition, certain drugs that are commonly used to treat AID could be part of the therapeutic arsenal used in COVID-19. The purpose of this article is to review the unique aspects of patients with AID during the COVID-19 outbreak.

INTRODUCTION

L'infection COVID-19, associée à l'émergence d'un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2, s'est rapidement propagée à travers le monde, devenant une urgence internationale de santé publique. L'évolution constante de cette pandémie soulève de nombreuses questions dont la protection et la prise en charge des personnes considérées à risque. Les premières études menées en Chine rapportant les données démographiques et comorbidités des patients présentant un tableau d'atteinte respiratoire sévère, ont permis d'évoquer certains facteurs de risque. L'âge et certaines comorbidités tels que les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, l'hypertension et le diabète semblent être associées à

des atteintes sévères.¹ Les données concernant les maladies autoimmunes (MAI) et l'immunosuppression (IS) chez les patients COVID-19 restent par contre limitées. Le but de cet article est de décrire les données disponibles dans la littérature sur les patients souffrant de MAI et leur risque dans le cadre de cette pandémie.

MALADIE AUTOIMMUNE À L'HEURE DU COVID-19

Prise collectivement, les MAI affectent un nombre croissant de personne.² Les MAI ainsi que l'IS sont traditionnellement associées à un risque augmenté d'infection sévère,^{3,4} avec des évolutions compliquées rapportées par exemple lors de grippe saisonnière.⁵ Néanmoins, ni MAI ni traitements IS n'ont été jusqu'à présent rapportés comme facteur de mauvais pronostic dans le cadre de COVID-19. De même, lors de l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), les MAI et l'IS n'étaient pas décrits comme facteur de risque, sous réserve d'un nombre de cas rapportés limité.⁶ Par contre, dans le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), l'IS a été considérée comme un facteur de risque par certains auteurs sur la base de quelque cas rapportés chez des immunosupprimés dans le contexte oncologique et de transplantation.⁷

Parmi les premiers patients chinois hospitalisés avec COVID-19 et rapportés par Huang et al., aucun n'était atteint d'une MAI ou sous IS.⁸ Par la suite, Guan et al. ont rapportés les caractéristiques de 1099 patients hospitalisés SARS-CoV-2 positifs dont 16% ont présenté une atteinte respiratoire sévère. Dans cette étude, seulement deux patients étaient sous IS (traitement non précisé) et aucun d'eux n'a présenté de tableau sévère.¹ 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).⁸ Des auteurs italiens se sont interrogés plus spécifiquement sur le risque d'infection sévère chez les patients avec maladie inflammatoire digestive. Ils concluent à un manque de donnée suggérant un risque augmenté, en soulignant l'absence de cas COVID-19 rapportés dans le centre spécialisé des maladies inflammatoires digestives de Wuhan.⁹ De ce point de vue, les données italiennes d'un centre pédiatrique de transplantation hépatique sont rassurantes en ce qui concerne l'immunosuppression et les complications potentielles de l'infection COVID-19. En effet, sur environ 200 enfants transplantés hépatiques dont 100 pour une hépatite autoimmune, aucun n'a développé d'infection sévère malgré 3 patients testés positifs.¹⁰

^aService d'immunologie et allergologie, Département de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne
alice.horisberger@chuv.ch | laura.moi@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch
denis.comte@chuv.ch

Toutes les données disponibles jusqu'à ce jour sur les facteurs de risque de complications liées au COVID-19 sont rétrospectives. La documentation de l'historique des patients est par ailleurs souvent incomplète, avec un manque d'information concernant la présence d'une MAI et d'une IS. Des études prospectives sur l'incidence et la sévérité du COVID-19 chez les patients avec MAI et/ou traités par IS seront nécessaires pour définir si ces éléments comportent un risque de complications.

PATHOGENÈSE DU SARS-COV-2 ET RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'évolution clinique du COVID-19 est très proche de celle du SARS, bien que le taux de mortalité semble moins important dans la pandémie actuelle. Par ailleurs le séquençage génomique montre une homologie de 80% entre le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV.¹ Le large éventail de sévérité clinique observé dans ces infections reste encore inexpliqué et résulte d'une interaction complexe entre des facteurs virologiques ainsi que des facteurs de susceptibilité de l'hôte.

L'enzyme de conversion à l'angiotensine 2 (ECA2) a été identifiée comme récepteur commun et porte d'entrée d'infection de l'hôte.^{11,12} La liaison des protéines de l'enveloppe virale à l'ECA2 induit une diminution de son expression à la surface de la cellule. Cette diminution de l'ECA2 semble associée à l'aggravation du tableau respiratoire dans le SARS et donc très probablement aussi dans le COVID-19.¹³ La diminution de l'activité de l'ECA2 et, par conséquent, l'augmentation de l'ECA et de l'angiotensine II aboutirait à une hyperperméabilité vasculaire pulmonaire qui serait à l'origine de cette péjoration respiratoire.¹⁴ De plus, l'ECA2 diminuerait l'apoptose des pneumocytes induite lors d'atteinte pulmonaire aiguë.¹⁵ Cette enzyme présente donc un rôle dans ces infections à coronavirus et une susceptibilité génétique au COVID-19 liée aux polymorphismes de l'ECA2 pourrait être à l'origine des tableaux cliniques observés chez certains patients.¹⁶

La réponse immune induite par les infections à SARS-CoV et SARS-CoV-2 implique l'immunité innée et adaptative. Des mécanismes d'échappement du système inné par le SARS-CoV sont décrits de façon détaillée par De Wit et al.¹⁷ D'une part, le virus se réplique dans des vésicules intracellulaires qui manquent de signaux d'alerte (absence de pattern recognition receptor) et d'autre part le SARS-CoV a la capacité d'antagoniser l'induction d'interféron. Les données sur la réponse de l'immunité innée au SARS-CoV-2 sont encore insuffisantes mais suggèrent également une inhibition de la production d'interférons de type I, essentielles à la réponse antivirale et la mise en place d'une réponse adaptative. Ces cytokines sont importantes dans certaines MAI dans lesquelles leur expression est augmentée. Plusieurs polymorphismes génétiques des interférons de type I ont été identifiés de MAI¹⁸ et il pourrait s'avérer intéressant de les considérer dans l'évaluation de la réponse au COVID-19.

La sévérité du tableau clinique et notamment la présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigu s'associe à un état proinflammatoire majeur selon les données biologiques rapportées dans les études chinoises.^{1,19} En cas de COVID-19, les paramètres inflammatoires sériques sont fortement aug-

mentés chez les patients présentant une atteinte respiratoire sévère, chez qui il existe une élévation importante des cytokines proinflammatoires, dont l'interleukine-6 (IL-6), et une lymphopénie marquée (diminution des CD4, CD8 et NK). Il n'existe toutefois pas d'altération des valeurs d'immunoglobuline sérique chez ces patients.⁸ L'hypothèse émise dans le COVID-19 est qu'un mauvais contrôle de l'infection virale par le système immunitaire aboutirait à une destruction tissulaire massive et à une réponse inflammatoire excessive.²⁰ Cette hypothèse a également été soulevée dans le cadre du SARS après avoir démontré que la charge virale diminue alors que la sévérité des symptômes cliniques augmente.²¹

IMPACT DES TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS ET IMMUNOSUPPESSEURS

La réponse immunitaire excessive est à l'origine de la mise en place de traitements immunosuppresseurs chez les patients souffrant de pneumopathie sévère. Dans le cadre du COVID-19, l'utilisation de corticostéroïdes est controversée et selon les données épidémiologiques actuelles, son bénéfice n'a pas pu être démontré.²² Une petite étude rétrospective chinoise non contrôlée et portant sur 21 patients ayant reçu du tocilizumab (anticorps monoclonal qui antagonise l'IL-6 en se liant à son récepteur) évoque un potentiel bénéfice de survie, des paramètres radiologiques et biologiques chez les patients COVID-19.²³ Pour l'instant il n'existe aucune étude contrôlée démontrant l'efficacité de ce médicament et une étude multicentrique randomisée contrôlée placebo-contrôle évaluant l'effet du tocilizumab chez les patients COVID-19 avec pneumonie devrait débuter prochainement. D'autres immunosuppresseurs sont également en cours d'évaluation dans le cadre de l'infection COVID-19. Ceux-ci comprennent notamment les inhibiteurs des Janus kinases (JAK), impliquées dans la transmission intracellulaire des signaux nécessaires au développement de la réponse inflammatoire. Le bénéfice d'une IS dans l'infection COVID-19 compliquée reste à démontrer, de même que le moment opportun pour introduire un tel traitement doit être défini. Chez les patients avec MAI, l'utilisation au long cours d'une IS pourrait d'une part favoriser la propagation du virus dans l'organisme en raison d'un contrôle immunitaire bridé, mais à l'inverse pourrait limiter une stimulation excessive du système immunitaire, tenue responsable des complications sévères pulmonaires. Les données physiopathologiques actuellement à disposition restent insuffisantes pour décrire le risque/bénéfice avéré d'une IS au long cours.

Les antipaludéens de synthèse (notamment l'hydroxychloroquine et la chloroquine) sont utilisés depuis des décennies dans le traitement de MAI et se sont avérés particulièrement précieux dans le lupus érythémateux systémique (LES). Dans le cadre de la pandémie actuelle, ils suscitent un intérêt considérable en raison de leur effet anti-inflammatoire ainsi que de leur potentiel effet antiviral démontré dans le cadre d'études in vitro sur le SARS-CoV²⁴⁻²⁶ et le SARS-CoV-2.^{27,28} L'effet antiviral serait attribué d'une part à l'augmentation du pH endosomal, 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.²⁵ Par ailleurs, en inhibant la cascade

cytokinique proinflammatoire déclenchée par l'infection virale, ces molécules pourraient atténuer l'étendue des lésions tissulaires.²⁹ Dans le COVID-19, les données concernant l'efficacité clinique des antipaludéens de synthèse sont encore lacunaires. Une étude randomisée contrôlée avec de l'hydroxychloroquine (HCQ) 400 mg/jour pendant 5 jours versus placebo sur 62 patients chinois COVID-19+ a montré un bénéfice clinique et radiologique dans le groupe traité.³⁰ Une observation annexe des auteurs de ce papier était qu'aucun des 80 patients avec LES de ce centre du Wuhan traités par HCQ au long cours n'avait présenté d'infection COVID-19.³⁰ Une petite étude non-contrôlée conduite en France rapporte une négativation de la PCR SARS-CoV-2 au 6ème jour post-inclusion chez 70% des patients traités par HCQ 600 mg/jour versus 12,5% chez les patients non traités.³¹ L'azithromycine, administré en parallèle avec l'HCQ chez 6 des 20 patients, aurait montré un effet additif sur la clearance virale. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec grande prudence, compte tenu de la petite taille de l'échantillon et de l'absence de randomisation. En pratique clinique, l'HCQ est habituellement bien tolérée et dispose d'un bon profil de sécurité. L'effet secondaire à court terme le plus redouté est l'allongement du QT, notamment en cas de comédication avec certains antiémétiques, antiarythmiques, psychotropes et antibiotiques (macrolides, quinolones). La frénésie autour de l'efficacité potentielle de l'HCQ dans l'infection COVID-19 a provoqué une rupture de stock de ce médicament en mars 2020, qui a inquiété bon nombre de patients prenant ce médicament au long cours. Nous avons sollicité les autorités et l'industrie pharmaceutique pour garantir l'approvisionnement en HCQ des patients atteints de MAI.

IMPLICATIONS ET RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUES

Sur la base des éléments mentionnés, en l'absence de données épidémiologiques solides, et malgré de nombreuses questions

restant ouvertes, il n'existe à l'heure actuelle pas d'évidence indiquant une augmentation notable de complications sévères en lien avec l'infection au COVID-19 chez les patients avec MAI. De même, certains médicaments (HCQ, tocilizumab...) utilisés pour traiter les MAI pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique utilisé en cas d'infection par le COVID19.

Au vu de ces considérations, durant la pandémie actuelle nous recommandons à nos patients atteints de MAI de respecter scrupuleusement les mesures de protections individuelles adressées à l'ensemble de la population. Nous recommandons de ne pas interrompre ou réduire les traitements immunosuppresseurs, à moins que ceci soit jugé nécessaire par le médecin prescripteur.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

POINTS CLÉS DURANT CETTE ÉPIDÉMIE COVID-19

- Les patients atteints de maladie auto-immune doivent respecter strictement les mesures de protection adressées à l'ensemble de la population pour leur protection et pour limiter les risques de transmission
- À l'heure actuelle, il n'y a pas suffisamment de données pour utiliser des traitements immunomodulateurs à visée prophylactique contre le COVID-19 et les patients sous hydroxychloroquine ne peuvent pas être considéré comme protégés
- Les traitements immunosuppresseurs chez les patients atteints de maladie auto-immune ne doivent pas être interrompus ou réduits
- Toute modification du traitement immunosuppresseur doit être discutée avec le médecin prescripteur

1 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.

2 Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009;33(3-4):197-207.

3 Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(3):387-93.

4 Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1078-85.

5 Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2016;6:37817.

6 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.

7 Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007.

8 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.

9 Monteleone G, Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? *J Crohns Colitis*. 2020.

10 D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020.

11 Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.

12 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends

on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020.

13 Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.

14 Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.

15 Ji Y, Gao F, Sun B, Hao J, Liu Z. Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibits Apoptosis of Pulmonary Endothelial Cells During Acute Lung Injury Through Suppressing SMAD2 Phosphorylation. *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(6):2203-12.

16 Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;102523.

17 de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.

18 Hall JC, Rosen A. Type I interferons:

crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(1):40-9.

19 Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020.

20 Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020.

21 Wang WK, Chen SY, Liu JJ, Kao CL, Chen HL, Chiang BL, et al. Temporal relationship of viral load, ribavirin, interleukin (IL)-6, IL-8, and clinical progression in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1071-5.

22 Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.

23 Xu X HM, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X, Pan A, Wei H. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *ChinaXiv:20200300026*. 2020.

- 24 Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323(1):264-8.
- 25 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. *Virology.* 2005;2:69.
- 26 Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 2006;49(9):2845-9.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Zhaowei Chen JH, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.
- 31 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105949.

* à lire

** à lire absolument