



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EMconsulte
www.em-consulte.com



Quoi de neuf dans la COVID ?

Baptiste Quéré^{a,*}, Guillermo Carvajal Alegria^b

^aService de rhumatologie, Centre national de référence des maladies auto-immunes rares (CERAINO), université de Brest, Inserm, UMR1227, CHU Brest, LabEx IGO, Brest, France

^bService de rhumatologie, CHRU de Tours, boulevard Tonnellé, 37000 Tours, France

Infection à SARS-CoV-2 : séoprévalence du SARS-CoV-2 chez 3 845 patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique : résultats de la cohorte française COVID-RIC 1

(D'après la communication de T. Pham)

L'objectif de l'étude COVID-RIC 1 a été de décrire la prévalence de la séroconversion au SARS-CoV-2 par un dépistage sérologique systémique des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) et d'en étudier les facteurs associés. 3 845 patients ont été inclus entre novembre 2020 et le 13 juin 2021, avec 63,2 % de femmes, d'un âge moyen de 55 ans. Les patients avaient principalement des spondylarthropathies (51,9 %) et des polyarthrites rhumatoïdes (48,1 %). 11,7 % des sérologies se sont avérées être positives, globalement chez des patients plus jeunes (56 ans). La sulfasalazine et les corticoïdes étaient indépendamment associés à la séropositivité alors que l'âge et l'abatacept étaient des facteurs indépendants associés à des sérologies négatives. Chez les 286 patients avec COVID-19 avérée, il a été observé significativement plus de séronégatifs en cas de traitement par rituximab et par abatacept. Cette étude permet donc de conclure que l'âge avancé et l'abatacept étaient associés à une sérologie négative dans l'ensemble de la population présentant un RIC. L'aventure COVID-RIC continue avec COVID-RIC 2 et 3, évaluant entre autres la vaccination chez ces patients.

Et les douleurs post-COVID ?

(D'après la communication orale de P. Vergne-Salle)

Les douleurs musculo-squelettiques en phase aiguë d'une infection à SARS-CoV-2 sont décrites dans 30 % des cas [1]. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces douleurs chroniques : il peut s'agir de symptômes persistants de l'infection, de l'impact de la pandémie sur des douleurs préexistantes avec notamment les difficultés psychologiques liées à cette pandémie, ou encore de douleurs chroniques « nouvelles » déclenchées sur un terrain à risque (troubles du sommeil, sédentarité, syndrome anxiodépressif...) [2]. La fréquence des symptômes post-COVID est importante avec 87 % des patients qui décrivent la persistance

d'au moins un symptôme [3]. Cependant, les patients présentent le plus souvent des arthralgies et des myalgies, sans épisode d'arthrite. Il n'y a donc pas de démonstration nette de déclenchement d'affections rhumatologiques dysimmunitaires après un épisode de COVID-19. Concernant la physiopathologie de ces douleurs post-COVID, elles peuvent être liées à l'activation de l'immunité innée et à l'orage cytokinique, responsable d'un état hyperinflammatoire et donc d'une altération tissulaire responsable de douleurs chroniques et/ou à une invasion du système nerveux central, responsable d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome [4,5].

Chez les patients présentant des symptômes prolongés à la suite d'une COVID-19, le diagnostic repose sur 3 critères : un épisode initial symptomatique de la COVID-19 (si possible confirmé par un test PCR, antigénique ou une sérologie SARS-CoV-2), la présence d'au moins un des symptômes initiaux au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aiguë de la maladie et enfin des symptômes initiaux et prolongés non expliqués par un autre diagnostic sans lien connu avec la COVID-19. Le traitement repose sur une prise en charge symptomatique après une évaluation globale, avec antalgiques, rééducations et prise en charge des comorbidités.

Facteurs associés à la sévérité de l'infection COVID-19 chez les patients atteints de spondylarthrite : résultats de la French RMD COVID-19 cohort

(D'après la communication de L. Perrot)

La gravité des infections COVID-19 chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante n'a pas été étudiée. L'objectif de cette étude a donc été d'identifier les facteurs associés aux formes sévères. Entre mars 2020 et avril 2021, 626 patients présentant une spondylarthropathie ont déclaré une infection à la COVID-19 dont l'évolution a été bénigne dans 81,1 % des cas, modérée dans 14,8 % et sévère dans 3,9 % des cas. Les facteurs indépendamment associés à une COVID-19 grave étaient la corticothérapie (*Odds Ratio* [OR] = 2,83) et l'âge (OR = 1,07), tandis que le sexe féminin (OR = 0,64) et les anti-IL-17 (anti-interleukines 17) (OR = 0,51) avaient un caractère protecteur. Un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), sulfasalazine ou anti-TNF (*Tumour Necrosis Factor*) n'était pas associé à la gravité de l'infection. L'infection à la COVID-19 a donc été bénigne dans 81,1 % des cas de spondylarthropathie.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : baptiste.quere@chu-brest.fr (B. Quéré).

L'infection à SARS-CoV-2 pourrait-elle induire des rhumatismes inflammatoires chroniques ? Une enquête nationale française

(D'après la communication de A. Marty-Ane)

Il n'y a que très peu de cas décrits de manifestations inflammatoires non microcristallines après la COVID-19. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, morphologiques et de suivi des manifestations rhumatologiques observées suite à une infection récente à SARS-CoV-2 chez 15 patients, dont l'âge moyen est de 55,1 ans, 55,3 % des patients étaient de sexe féminin et parmi lesquelles aucun patient ne présentait d'antécédent de maladie auto-immune. Le délai moyen d'apparition des symptômes rhumatologiques est de 32,9 jours après les premiers symptômes à SARS-CoV-2. Il s'agit principalement d'arthralgies (100 %), de myalgies (47 %) et d'au moins une synovite dans 86 % des cas. L'atteinte est majoritairement bilatérale (67 % des cas) et 3 des patients présentaient des signes extra-articulaires évoquant une maladie inflammatoire systémique (syndrome néphrotique, engelures, phénomène de Raynaud, papules de Gottron, tégangiectasies). Dans le suivi de 12 patients, l'évolution a été favorable chez 6 patients sous anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticothérapie, et 6 ont présenté une rechute articulaire dont 4 nécessitant un traitement de fond (csDMARD ou bDMARD). Cette étude rapporte plusieurs cas de manifestations rhumatologiques inflammatoires, non érosives, mais il ne faut pas oublier que ces atteintes restent exceptionnelles.

Vaccination anti-SARS-CoV-2 : impact des inhibiteurs de JAK sur la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 : données du registre MAJIK-SFR

(D'après la communication de R. Seror)

Sous certains traitements de fond tels que le rituximab, nous savons que la réponse vaccinale est incertaine. Cependant, la réponse vaccinale chez les patients actuellement traités par des inhibiteurs de *Janus kinases* (JAK) n'a pas encore été étudiée. Ainsi 113 patients du registre MAJIK ont été inclus, dont 49,6 % sous baricitinib, 26,5 % sous tofacitinib et 23,6 % sous upadacitinib. La plupart d'entre eux (85,8 %) ont reçu une vaccination par un vaccin à acide ribonucléique messager (ARNm) et seulement 9 patients ont été infectés par le SARS-CoV-2. Le taux de séroconversion était de 88,5 % avec un taux de non-réponse plus important chez les patients âgés ≥ 65 ans, principalement chez les patients traités par upadacitinib (25,9 % de patients non répondeurs). Si l'âge est bien un facteur de risque identifié d'absence de séroconversion après la vaccination, il n'y a pas d'explication évidente quant à l'association entre upadacitinib et absence de réponse vaccinale pour l'instant.

Facteurs de risque de réponse insuffisante à la vaccination contre la COVID-19 chez les patients traités par rituximab

(D'après la communication de J. Avouac)

Comme décrit depuis plusieurs mois déjà, l'efficacité vaccinale anti-SARS-CoV-2 est réduite chez les patients traités par rituximab. L'objectif de cette étude observationnelle, prospective, a été d'identifier les facteurs influençant la réponse humorale aux vaccins chez ces patients. D'avril 2021 à juin 2021, 45 patients ont été inclus, d'âge moyen de 63 ± 11 ans, et la majorité d'entre eux (76 %) était atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde. Seuls 36 % des patients avaient une sérologie positive. La sérologie négative était associée à une absence de détection des lymphocytes B CD19+ (24/25 patients contre 5/20 patients) et le taux d'anticorps anti-S était significativement diminué chez les patients avec des lymphocytes B CD19+ indétectables. Le temps entre la dernière perfusion de rituximab et la première dose de vaccin influençait

également la réponse vaccinale avec 23 % de sérologie positive chez les patients vaccinés dans les 6 mois comparée à 60 % chez les patients vaccinés au-delà du 6^e mois du traitement par rituximab. Après analyse multivariée, il semble qu'un taux de lymphocytes B CD19+ $> 18/\text{ml}$ soit le seul marqueur associé à une sérologie positive. La déplétion lymphocytaire B est le principal facteur identifié influençant la réponse humorale à la vaccination anti-SARS-CoV-2 et la surveillance des lymphocytes B CD19+ pourrait être intéressante afin d'identifier la meilleure période pour effectuer la vaccination.

Tolérance de la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de maladies rhumatologiques inflammatoires/auto-immunes : résultats du registre EULAR-COVAX chez 5 121 patients

(D'après la communication de X. Mariette)

L'objectif de l'étude EULAR-COVAX a été d'évaluer la tolérance des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de maladies rhumatologiques inflammatoires/auto-immunes, car ceux-ci sont souvent plus réticents que la population générale à accepter la vaccination, du fait d'une crainte due au « statut auto-immun » (plus d'effets secondaires, rechutes de la maladie auto-immune [MAI] ou apparition d'une autre MAI). De février à juillet 2021, 5 121 participants ont pu être inclus de manière prospective, principalement traités par cDMARD (méthotrexate) ou bDMARD. La plupart des patients ont reçu le vaccin par Pfizer/BioNTech (70 %). Une rechute de la maladie a été démontrée dans 4,4 % des cas (0,6 % considérée comme sévère), dont 1,5 % ayant nécessité un changement du traitement de fond. Des effets secondaires ont été signalés dans 37 % des cas (0,4 % considéré comme sévère), avec principalement douleurs au site d'injection, douleurs musculaires et articulaires et fatigue. La tolérance des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de RIC ou de MAI systémique est donc rassurante et comparable à celle observée chez les patients atteints de pathologies rhumatologiques mécaniques et ces résultats doivent donc rassurer les rhumatologues et les personnes vaccinées et ainsi favoriser la confiance dans la sécurité de la vaccination COVID-19 chez ces patients.

Ce que nous apprennent nos HDJ sur la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 différente sous traitements ciblant les lymphocytes B et T par rapport aux traitements anti-cytokiniques

(D'après le poster commenté de R. Felten)

Cette étude a analysé l'impact des bDMARD sur la réponse vaccinale humorale des patients suivis en hôpitaux de jour (HDJ) dans 5 centres hospitaliers français. Deux cent cinq patients ont été inclus, avec un âge médian de 64 ans, 25 étaient traités par tocilizumab, 36 par abatacept, 53 par infliximab et 91 par rituximab. Parmi les 167 patients ayant bénéficié d'une sérologie après 2 doses de vaccin, 16,8 % d'entre eux étaient non répondeurs, avec une réponse vaccinale différente en fonction du bDMARD utilisé. Parmi les non-répondeurs, il n'y avait aucun patient traité par infliximab (0/42), un seul par tocilizumab (1/25), contre 25 % (8/32) chez les patients traités par abatacept et 27,9 % (19/68) chez les patients sous rituximab. Quatre-vingt-quatorze pour cent des non-répondeurs après 2 ou 3 doses avaient été traités par rituximab ou abatacept. Cette étude semble indiquer que l'abatacept et le rituximab altèrent donc la réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2. De nombreuses données sont disponibles avec le rituximab et la réponse vaccinale (au moins humorale) semble donc effectivement moins importante chez les patients recevant ce traitement. Mais les données concernant l'abatacept ne sont pas si concordantes d'une étude à l'autre, il faut donc rester vigilant face aux patients recevant ce traitement.

Le traitement par rituximab diminue la réponse humorale, mais pas la réponse cellulaire, après vaccination anti-SARS-CoV-2 chez des patients atteints de maladie auto-immune

(D'après la communication de S. Bitoun)

Comme déjà décrit précédemment, le rituximab altère la réponse humorale de la vaccination anti-SARS-CoV-2, et il existe un risque de décès 4 fois plus important chez les patients traités par rituximab. L'objectif a été de comparer les réponses cellulaires et humorales au vaccin Pfizer contre la COVID-19 de patients atteints de MAI ou d'autres immunosuppresseurs ou immunomodulateurs à des sujets contrôles.

Il a été inclus 28 patients contrôles et 57 patients atteints de MAI, dont 24 traités par rituximab et 33 dans le groupe « autres immunosuppresseurs ».

Comme attendu, le pourcentage de répondeurs à la vaccination était plus faible dans le groupe rituximab (29,2 % vs 79,4 % dans le groupe « autres immunosuppresseurs » vs 92,2 % dans le groupe témoin). Parmi les lymphocytes T CD4+, il n'y avait pas de différence sur les lymphocytes T CD4+ sécrétant de l'interféron γ (IFN γ), de l'interleukine 2 (IL-2) ou du TNF α entre les différents groupes. La réponse humorale est donc significativement altérée chez les patients traités par rituximab, mais pas chez les patients recevant d'autres immunosuppresseurs/immunomodulateurs ; quant à la réponse cellulaire, elle n'était pas différente entre les groupes, sans que nous ayons pour le moment de données cliniques sur la protection contre la maladie chez les patients traités par rituximab ayant une réponse cellulaire sans réponse humorale. De plus cette immunité humorale est difficilement évaluable en pratique courante.

COVID-19 et enfants ? Caractéristiques cliniques de la COVID-19 chez les enfants et adolescents atteints de maladies rhumatismales et inflammatoires : données de la cohorte française RMD COVID-19 de 95 patients

(D'après la communication de M. Mraghni)

Au début de la pandémie de SARS-CoV-2, la population pédiatrique était sous-représentée. Cependant le risque évolutif de l'infection au SARS-CoV-2 était mal connu chez les patients atteints de rhumatismes ou de maladies inflammatoires. Cette étude multicentrique, observationnelle, a inclus 95 patients d'avril 2020 à juin 2021, d'âge moyen de 13,1 ans, dont 62,1 % de femmes, qui présentaient dans la plupart des cas (46,3 %) une arthrite juvénile idiopathique (AJI) ou une maladie systémique auto-immune (39 %). Quatre-vingt-onze patients (95,8 %) avaient une forme bénigne et 4 patients une forme modérée. Aucun cas d'hospitalisation en soins intensifs ni de détresse respiratoire n'a été relevé et l'évolution a été bénigne sans séquelles à 21 jours sans retentissement sur l'activité de la maladie. Il n'y a donc pas eu dans cette étude d'augmentation

de la sévérité de l'infection COVID-19 chez les enfants et adolescents présentant une maladie inflammatoire.

AJI et COVID-19 : impact de la pandémie sur le traitement et le retour à l'école

(D'après la communication de B. Quéré)

Malgré des données rassurantes concernant les enfants et la COVID-19, la pandémie a pu entraîner une modification de l'observance des traitements immunomodulateurs chez les enfants présentant une AJI. Cette étude a évalué l'impact de la pandémie sur l'observance des traitements et sur le retour à l'école. Cent soixante-treize patients, au sein de 8 centres français, d'âge moyen de 11,6 ans, ont été inclus de mai à août 2020. Cinquante pour cent étaient traités par méthotrexate et 72,5 % par traitements biologiques. Il a été noté une modification de leur traitement en lien avec la crise sanitaire dans seulement 4,0 % des cas. Cependant 57,1 % des patients et parents décrivent une appréhension au retour à l'école après le premier confinement, et ainsi 49,1 % des enfants ne retournèrent pas à l'école. L'observance est satisfaisante chez les patients AJI traités par DMARD mais la réticence des parents a constitué un obstacle majeur au retour à l'école. L'information et la réassurance des parents/patients semblent donc être un élément majeur à prendre en compte chez ces enfants d'âge scolaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Guillermo Carvajal Alegria déclare des liens d'intérêts pour participation à des essais cliniques en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur à l'étude pour AbbVie, Novartis et Roche-Chugai et pour des participations à des conférences en qualité d'intervenant invité par AbbVie, Lilly, Chugai, BMS, Pfizer.

Baptiste Quéré ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Cet article fait partie du numéro supplément *Compte-rendu du congrès français de rhumatologie 2021* réalisé avec le soutien institutionnel de Galápagos.

Références

- [1] Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 Diagnosis and Management: A Comprehensive Review. *J Intern Med* 2020;288(2):192-206.
- [2] Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, et al. Considering the Potential for an Increase in Chronic Pain After the COVID-19 Pandemic. *Pain* 2020;161(8):1694-7.
- [3] Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5.
- [4] Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: Risk for Cytokine Targeting in Chronic Inflammatory Diseases? *Nat Rev Immunol* 2020;20(5):271-2.
- [5] Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long Covid-Mechanisms, Risk Factors, and Management. *BMJ* 2021;374:n1648.