



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

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations et méta-analyses

Prise en charge des patients atteints de maladies rhumatismales pendant la pandémie de COVID-19 : la Société française de rhumatologie répond aux questions fréquentes posées jusqu'en mai 2020[☆]



Christophe Richez^a, René-Marc Flipo^b, Francis Berenbaum^c, Alain Cantagrel^d, Pascal Claudepierre^e, Françoise Debais^f, Philippe Dieudé^g, Philippe Goupille^h, Christian Rouxⁱ, Thierry Schaeffer^a, Daniel Wendling^j, Thao Pham^k, Thierry Thomas^{l,m,*}

^a FHU ACRONIM, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux, France

^b Service de rhumatologie, centre hospitalier régional universitaire de Lille, hôpital Roger-Salengro, rue du Professeur Émile-Laine, 59037 Lille cedex, France

^c Service de rhumatologie, CHU de Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 755571 Paris cedex 12, France

^d Service de rhumatologie, CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, place du Docteur Baylac, TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9, France

^e Service de rhumatologie, CHU de Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France

^f Service de rhumatologie, CHU, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers cedex, France

^g Service de rhumatologie, groupe hospitalier universitaire Bichat–Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^h Service de rhumatologie, centre hospitalier régional universitaire de Tours, hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex 9, France

ⁱ Service de rhumatologie, CHU de Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

^j Service de rhumatologie, CHU de Jean-Minjoz, 1, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^k Service de rhumatologie, CHU de Sainte-Marguerite, 270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France

^l Department of Rheumatology, CHU de Saint-Étienne, Hôpital Nord, Saint-Étienne, France

^m Inserm U1059, université de Lyon, université Jean-Monnet, Saint-Étienne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 19 mai 2020

Disponible sur Internet le 18 janvier 2021

Mots clés :

COVID-19

Maladies rhumatismales

Traitement

Système de santé

RÉSUMÉ

Contexte : les rhumatologues doivent composer avec la pandémie de COVID-19 dans la prise en charge de leurs patients, ce qui a soulevé de nombreuses interrogations sur l'utilisation des anti-inflammatoires et des traitements de fond antirhumatismaux (DMARD). La Société française de rhumatologie (SFR) a sélectionné les questions les plus critiques pour la pratique quotidienne d'un rhumatologue et un groupe de 10 experts composé de membres du conseil de la SFR et du Club rhumatismes et inflammations (CRI) a proposé des réponses basées sur l'état des connaissances au mois de mai 2020. Procédure fondamentale : lorsque les 18 premières questions et déclarations ont été mises à disposition, 1400 personnes ont consulté la liste des questions fréquemment posées entre le 31 mars et le 12 avril 2020. Seize questions supplémentaires ont ainsi été transmises à la SFR et le conseil y a répondu. Une revue complémentaire a été organisée par e-mail et visioconférence, notamment pour actualiser les déclarations. Cinq des questions, jugées scientifiquement pertinentes, ont été ajoutées à ce document. Chaque réponse a reçu une note finale de 0 à 10, 0 correspondant à l'absence totale d'accord et 10, à un accord sans réserve. La valeur moyenne des votes obtenus par chaque question est présentée comme le degré d'accord (DA) à la suite de chaque réponse. Date de la dernière mise à jour de ce document : 17 avril 2020. Principales observations : selon la littérature scientifique publiée, il n'y a la plupart du temps aucune contre-indication à la mise en place ou à la poursuite d'un traitement par anti-inflammatoires ou DMARD. En cas de signes suggérant une infection (par le coronavirus ou autre), les traitements doivent être arrêtés, puis rétablis si nécessaire après une période de deux semaines sans aucun symptôme. Quelques indices suggèrent que les personnes prenant une dose immunosuppressive de corticoïdes présentent un risque accru de développer une forme sévère de COVID-19. Les infiltrations intra-articulaires de glucocorticoïdes sont autorisées lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique raisonnable et sous réserve de précautions

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.05.006>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : thierry.thomas@chuse.fr (T. Thomas).

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.01.013>

1169-8330/© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

protégeant le patient et le praticien d'une contamination virale, ce qui inclut une information appropriée du patient. Principales conclusions : les données disponibles sur la prise en charge des patients atteints de maladies rhumatismales pendant la pandémie de COVID-19 sont rassurantes et favorables à la poursuite ou à l'instauration de traitements symptomatiques et spécifiques, l'objectif principal demeurant le contrôle de ces maladies même en temps de pandémie.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

La pandémie de COVID-19 a bouleversé la pratique médicale de toutes les spécialités. Les rhumatologues en particulier doivent composer avec cette infection virale dans la prise en charge de leurs patients et de nombreuses interrogations ont émergé à propos de l'utilisation des anti-inflammatoires et des traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) [1]. En effet, d'un côté, les anti-inflammatoires et les DMARD sont nécessaires pour maintenir sous contrôle les maladies inflammatoires chroniques ou les affections dégénératives douloureuses et invalidantes mais, d'un autre côté, ces traitements sont suspectés d'accroître le risque de COVID-19 chez les patients atteints de telles maladies. Paradoxalement, de nouvelles données scientifiques évaluent la possibilité d'utiliser certains DMARD pour la prévention ou le traitement de la COVID-19 [2,3]. Il n'existe pas actuellement de preuves indiquant que les patients sous traitement immunosuppresseur chronique ont un risque accru d'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) [4].

La Société française de rhumatologie (SFR) a compilé les questions reçues par son secrétariat entre le début de la pandémie de COVID-19 et le 27 mars 2020. Un groupe de 10 experts composé de membres du conseil de la SFR et du président du Club rhumatismes et inflammations (CRI) a sélectionné une liste initiale de 18 questions considérées comme les plus critiques dans la pratique quotidienne d'un rhumatologue. Compte tenu de l'évolution rapide de la COVID-19, les réponses proposées se basent sur l'état actuel des connaissances. Toutes les questions directement liées à la pratique professionnelle ont été exclues et adressées au Syndicat national des médecins rhumatologues.

Nous espérons que ces questions et les réponses proposées seront utiles à notre communauté et à d'autres disciplines médicales qui font usage de ces médicaments. Les questions qui suivent sont liées au traitement et aux soins palliatifs des patients pendant la pandémie de COVID-19.

2. Méthodes

Les questions et les déclarations préliminaires ont été passées en revue et évaluées par la méthode de Delphi modifiée jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint au sein du groupe. Tous les membres du panel ont effectué deux tours de révision par e-mail et un en visioconférence.

Lorsque les 18 premières questions et déclarations ont été mises à disposition, 1400 personnes ont consulté la liste des questions fréquemment posées entre le 31 mars et le 12 avril 2020. Seize questions supplémentaires ont ainsi été transmises à la SFR et le conseil y a répondu. Une revue complémentaire a été organisée par e-mail et visioconférence, notamment pour actualiser les déclarations. Cinq des questions, jugées scientifiquement pertinentes, ont été ajoutées à ce document. Chaque réponse a reçu une note finale de 0 à 10, 0 correspondant à l'absence totale d'accord et 10, à un accord sans réserve. La valeur moyenne des votes obtenus par chaque question est présentée comme le degré d'accord (DA)

dans le [Tableau 1](#). Date de la dernière mise à jour de ce document : 17 avril 2020.

3. Résultats : réponses aux questions les plus fréquentes

3.1. Comment faut-il prescrire les antidouleurs ?

Pour les patients déjà sous antalgiques, la survenue d'une détresse respiratoire et d'une désorientation, qui peuvent être des signes d'infection par la COVID-19, doit être étroitement surveillée chez ceux qui prennent des antalgiques majeurs ([Tableau 1](#)).

En cas de fièvre ou de douleur mal tolérée dans le contexte de la COVID-19 ou d'un autre virus respiratoire, le traitement repose sur le paracétamol, sans dépasser 60 mg/kg par jour et 3 g/jour.

Il n'y a aucun avantage à associer paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ni à prescrire le paracétamol en continu plutôt qu'à la demande [5]. En raison des effets indésirables possibles du paracétamol sur le foie, une prescription à la demande doit être privilégiée.

3.2. Peut-on prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ?

À ce stade, il n'existe pas de contre-indication à la prescription d'un AINS, à moins que le patient ne présente des symptômes évoquant la COVID-19. Pour les patients déjà sous AINS et incapables de s'en passer (p. ex. dans la spondyloarthrite), il n'y a pas de contre-indication à poursuivre le traitement. Néanmoins, en présence de symptômes suggérant une infection par la COVID-19, il est recommandé d'arrêter le traitement. Si nécessaire, il pourra être rétabli après une période de deux semaines sans aucun symptôme.

3.3. Y a-t-il un risque supplémentaire de complications avec les IECA et les ARA ?

Des données contradictoires ont été initialement publiées sur le rôle aggravant ou protecteur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients atteints de COVID-19 [6].

L'*European Society of Cardiology* [7] et l'*American Heart Association* [8] se sont appuyées sur les informations disponibles pour publier des déclarations appelant médecins et patients à poursuivre ces traitements pour contrôler l'hypertension dans le contexte de la pandémie.

Des études menées récemment sur de vastes échantillons n'ont pas confirmé les soupçons d'association des IECA et des ARA avec le décès dans le contexte de la COVID-19 [9,10].

3.4. Que faut-il penser des corticothérapies en général ?

Malgré l'absence de données publiées, le Haut Conseil français de la santé publique s'appuie sur les informations disponibles concernant le risque présumé d'autres infections respiratoires et considère que les patients recevant une dose immunosuppressive de corticoïdes (≥ 10 mg par jour pendant plus de deux semaines)

Tableau 1
Réponses aux questions les plus fréquentes.

	Questions	DA
1	Comment faut-il prescrire les antidouleurs ?	9,6
2	Peut-on prescrire des AINS ?	9,4
3	Y a-t-il un risque supplémentaire de complications avec les IECA et les ARA ?	9,7
4	Que faut-il penser des corticothérapies en général ?	9
5	Peut-on pratiquer des infiltrations articulaires ?	9,4
6	Quelle peut être l'utilité de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19 ?	9,5
7	Les traitements de fond conventionnels synthétiques (p. ex. méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) peuvent-ils être maintenus ?	9,7
8	Peut-on mettre en place un traitement de fond conventionnel synthétique (p. ex. méthotrexate) chez un patient présentant une maladie rhumatismale débutante ?	9,7
9	Peut-on prescrire de la colchicine ?	9,3
10	Peut-on maintenir ou instaurer des inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib) ?	9,3
11	Les traitements par inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine-6 sont-ils bénéfiques chez les patients présentant une forme sévère de COVID-19 ?	9,3
12	Peut-on maintenir ou instaurer des biothérapies ciblées ?	9,3
13	Peut-on maintenir ou instaurer un traitement par anti-interleukine-1 (anakinra/canakinumab) ?	9,6
14	Mon patient reçoit une biothérapie par intraveineuse : dois-je envisager de passer à une forme sous-cutanée (abatacept et tocilizumab) ?	9,8
15	Mon patient reçoit un traitement par voie parentérale (p. ex. méthotrexate, téraparotide, dénosumab). Faut-il envisager une autre voie d'administration ou un traitement alternatif ?	9,6
16	Peut-on maintenir un traitement immunomodulateur (méthotrexate et thérapies ciblées) chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde avec une pneumopathie associée ?	9,5
17	Quelles sont les molécules actuellement testées dans des essais cliniques ?	9,5
18	Quel est le risque de troubles du rythme cardiaque sous hydroxychloroquine ?	9,4
19	Quelles sont les recommandations en cas de cohabitation d'un patient sous bDMARD ou inhibiteurs de JAK avec une personne atteinte de COVID-19 ?	9
20	À quel moment doit-on reprendre le traitement de fond après le rétablissement de la COVID-19 ?	9,2
21	Quel est le mécanisme de l'atteinte respiratoire et viscérale grave dans la COVID-19 ?	9,3
22	Faut-il envisager de dépister les personnes asymptomatiques qui présentent une affection musculosquelettique inflammatoire ?	9
23	Quelles sont les manifestations rhumatologiques et dermatologiques de la COVID-19 ?	9,5

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; DA : degré d'accord ; DMARD : traitements de fond antirhumatismaux ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; JAK : Janus kinase.

présentent un risque accru de développer une forme sévère de COVID-19. Compte tenu de ce risque supplémentaire, il convient de rechercher, lorsque c'est possible, la dose minimale efficace de corticoïdes oraux, c'est-à-dire ≤ 10 mg par jour.

En cas d'infection, la corticothérapie ne doit pas être arrêtée brutalement en raison du risque d'insuffisance surrénalienne. La corticothérapie à haute dose, testée pendant les épidémies de SARS-CoV et de syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS)-CoV sans aboutir à des résultats concluants [11], est actuellement testée dans le cadre d'essais cliniques sur la COVID-19. Une méta-analyse récente évaluant les effets des corticothérapies chez des patients infectés par le coronavirus a montré que les patients présentant une forme sévère recevaient plus fréquemment des corticoïdes que les patients dont l'état n'était pas critique. La prise de corticoïdes a cependant été associée à une mortalité accrue et à des réactions indésirables graves [12].

3.5. Peut-on pratiquer des infiltrations articulaires ?

Étant donné les nombreuses restrictions de déplacement intra- interrégionales et les périodes de confinement durant la pandémie de COVID-19, une infiltration intra-articulaire de glucocorticoïdes est autorisée lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique raisonnable et en tenant compte des éléments suivants :

- risque de contamination lors du transfert du patient vers un centre médical ;
- précautions visant à protéger le patient et le praticien d'une contamination virale, en plus des mesures d'asepsie habituelles ;
- absence de facteurs de risque de forme sévère de COVID-19 associés, information du patient concernant l'éventualité

d'une augmentation des risques et obtention de son consentement.

3.6. Quelle peut être l'utilité de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19 ?

L'hydroxychloroquine a des propriétés antivirales démontrées *in vitro* [13]. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve de son efficacité clinique en termes de prévention ou de guérison [14]. En date du 17 avril 2020, des données préliminaires sur un petit nombre de patients étaient publiées. Malheureusement, des problèmes de méthodologie n'ont pas permis d'aboutir à une conclusion [15]. Des études observationnelles conduites récemment n'ont trouvé aucune différence quant à la mortalité à l'hôpital [16,17]. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé de prescrire de l'hydroxychloroquine, que ce soit en monothérapie ou en association avec de l'azithromycine, en dehors d'essais cliniques supervisés.

3.7. Les traitements de fond conventionnels synthétiques (p. ex. méthotrexate, léflunomide, sulfasalazine) peuvent-ils être maintenus ?

Il est conseillé de maintenir les traitements de fond efficaces et bien tolérés pour éviter des poussées éventuelles de la maladie. Les patients doivent toutefois être incités à prendre des mesures de prévention pour réduire le risque d'infection par le SARS-CoV-2, à savoir excellente hygiène des mains, distanciation sociale, tousser ou éternuer en se couvrant la bouche et le nez avec le creux du coude ou un mouchoir jetable et jeter les mouchoirs usagés à la poubelle [18]. En cas de symptômes suggérant une infection par la COVID-19, le traitement de fond doit être arrêté et les corticothérapies éventuelles, maintenues. Aucune donnée n'a toutefois été publiée

à ce jour sur les risques ou bénéfices potentiels du maintien ou de l'arrêt du traitement de fond chez les patients atteints de COVID-19.

3.8. Peut-on mettre en place un traitement de fond conventionnel synthétique (p. ex. méthotrexate) chez un patient présentant une maladie rhumatismale débutante ?

Il n'y a pas de contre-indication à l'instauration d'un traitement de fond conventionnel synthétique visant à contrôler l'activité de la maladie rhumatismale. Les patients doivent toutefois être incités à adopter des mesures de prévention. En cas de symptômes suggérant une infection par la COVID-19, les traitements de fond doivent être interrompus et les corticoïdes prescrits simultanément doivent être maintenus.

3.9. Peut-on prescrire de la colchicine ?

Un traitement par colchicine peut être prescrit pendant la pandémie de COVID-19, car il n'existe aucune donnée suggérant un risque de complications sévères. Des mesures de prévention doivent cependant être appliquées pour limiter le risque d'infection par le SARS-CoV-2.

En cas de symptômes suggérant une infection par la COVID-19, l'arrêt du traitement doit être évoqué. Si certaines maladies auto-inflammatoires nécessitent la prise de colchicine en continu (par exemple pour prévenir une crise de goutte), il convient de surveiller toute interaction médicamenteuse éventuelle. De plus, il peut y avoir un chevauchement des symptômes de la COVID-19 ou des effets indésirables du médicament. Ainsi, la diarrhée fréquemment observée dans la COVID-19 peut également résulter d'un surdosage de colchicine.

À noter qu'en date du 17 avril 2020, cinq études testant les effets de la colchicine dans la COVID-19 étaient disponibles sur ClinicalTrials.gov (NCT04350320, NCT04326790, NCT04328480, NCT04322565, NCT04322682).

3.10. Peut-on maintenir ou instaurer des inhibiteurs de JAK (baricitinib et tofacitinib) ?

Dans le contexte actuel, il n'y a aucune contre-indication à l'instauration ou à la poursuite d'un traitement par inhibiteurs des Janus kinases (JAK). En cas de signes suggérant une infection (par le coronavirus ou autre), le traitement doit être arrêté. De plus, des données in vitro démontrant l'activité antivirale du baricitinib sont disponibles [19,20].

Il n'existe actuellement aucune donnée sur les risques ou bénéfices du maintien ou de l'arrêt d'un inhibiteur de JAK chez les patients atteints de COVID-19. Seule une étude pilote en ouvert sur 12 patients suggère un bénéfice potentiel de la combinaison de baricitinib avec le lopinavir-ritonavir dans la COVID-19 [21]. En outre, au 17 avril 2020, six études testant les effets d'inhibiteurs de JAK dans la COVID-19 étaient disponibles sur ClinicalTrials.gov (baricitinib : NCT04340232, NCT04346147, NCT04320277, NCT04345289, NCT04321993 ; tofacitinib : NCT04332042 ; ruxolitinib : NCT04348071, NCT04334044, NCT04338958, NCT04337359, NCT04331665, NCT04348695).

3.11. Les traitements par inhibiteurs des récepteurs de l'interleukine-6 sont-ils bénéfiques chez les patients présentant une forme sévère de COVID-19 ?

L'apparition d'un schéma de détresse respiratoire aiguë entre le huitième et le dixième jour de la COVID-19 est associée à ce que l'on appelle un orage de cytokines et à d'autres réponses inflammatoires pouvant évoquer un syndrome d'activation des macrophages.

L'une des premières études en ouvert menées en Chine a conclu en faveur d'une efficacité potentielle de l'inhibition de l'interleukine-6 (IL-6), notamment par le tocilizumab (TCZ) [22]. Dans une autre étude en ouvert, Luo et al. [23] se sont montrés moins confiants dans l'utilisation du TCZ car trois des 15 patients traités sont décédés. Les résultats d'études menées récemment sont encourageants [24,25] mais doivent être complétés par des données provenant d'essais comparatifs randomisés.

Au 17 avril 2020, 30 études étaient disponibles sur ClinicalTrials.gov concernant l'utilisation potentielle de TCZ ou d'autres anti-IL-6 (sarilumab, siltuximab, sirukumab et clazakizumab).

L'étude italienne de phase II TOCIDVID-19 (NCT04317092) propose d'administrer deux perfusions de TCZ à la dose de 8 mg/kg à 12 heures d'intervalle. L'étude COVACTA (NCT04320615) est une étude de phase III randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo. Une autre étude danoise de phase II (NCT04322773) a prévu d'inclure 200 patients dans quatre bras dont un administrant du TCZ par intraveineuse, un comparant le TCZ par voie sous-cutanée au sarilumab et un bras témoin. L'étude suisse CORON-ACT (NCT04335071) a prévu d'inclure 100 patients. Enfin, l'étude française CORIMUNO prévoit de tester différents DMARD biologiques (bDMARD), dont le tocilizumab (CORIMUNO-TOCI ; NCT04331808).

Le sarilumab a été évalué dans au moins cinq études, dont le bras spécifique CORIMUNO-SARI (NCT04324073). Une vaste étude internationale de phase II et III (NCT04315298) a prévu d'inclure 400 patients (forme sévère ou critique de COVID-19) pour tester l'efficacité du sarilumab par intraveineuse à haute et faible dose.

En ce qui concerne le siltuximab, une étude rétrospective a été menée en Italie (NCT04322188) et une étude espagnole de phase II en ouvert (NCT04329650) prévoit d'administrer une injection intraveineuse de 11 mg/kg à 100 patients.

Une étude évalue aussi l'efficacité du sirukumab dans les formes sévères de COVID-19 avec détresse respiratoire aiguë.

3.12. Peut-on maintenir ou instaurer des biothérapies ciblées ?

Il est conseillé de maintenir les bDMARD s'ils sont efficaces et bien tolérés, tout en appliquant des mesures préventives pour éviter une infection. En cas de symptômes suggérant une infection par la COVID-19, les bDMARD doivent être arrêtés et les corticoïdes éventuellement prescrits doivent être maintenus. La mise en place d'un traitement par bDMARD doit être décidée au cas par cas en fonction de l'activité inflammatoire de la maladie et en obtenant le consentement éclairé du patient.

Actuellement, il n'existe aucune donnée dans la littérature médicale en faveur d'un risque ou d'un bénéfice supplémentaire du maintien ou de l'arrêt des bDMARD chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. De plus, au 17 avril 2020, plusieurs études testant les effets des anti-IL-1, anti-IL-6, anti-TNF et d'autres bDMARD sur la COVID-19 étaient disponibles sur ClinicalTrials.gov (voir question 17).

3.13. Peut-on maintenir ou instaurer un traitement par anti-interleukine-1 (anakinra/canakinumab) ?

Il est conseillé de maintenir les bDMARD, et tout particulièrement l'anti-interleukine-1, s'ils sont efficaces et bien tolérés, tout en appliquant des mesures préventives pour éviter une infection par le SARS-CoV-2.

Au moindre symptôme suggérant une infection par la COVID-19, l'arrêt du traitement doit être évoqué. Dans certaines indications, telles que la maladie de Still, il peut être extrêmement compliqué d'arrêter le traitement et il est alors conseillé de demander l'avis d'un spécialiste expert de cette maladie.

En ce qui concerne l'instauration d'un traitement par anti-interleukine-1 (IL-1), la décision doit être prise au cas par cas en fonction de la pathologie et de l'activité inflammatoire, et en obtenant le consentement éclairé du patient.

Enfin, la valeur potentielle des anticorps anti-IL-1 et des inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 pour traiter l'orage de cytokines caractéristique de la COVID-19 et responsable du syndrome de détresse respiratoire aiguë a été étudiée [26,27]. À ce jour, les résultats ne sont pas concluants.

Il n'existe actuellement aucune donnée dans la littérature médicale concernant les risques ou bénéfices du maintien ou de l'arrêt des bDMARD chez les patients atteints de COVID-19. De plus, en date du 17 avril 2020, six études testant les effets de l'anakinra et du canakinumab sur la COVID-19 étaient disponibles sur ClinicalTrials.gov (voir question 17).

3.14. Mon patient reçoit une biothérapie par voie intraveineuse : dois-je envisager de passer à une forme sous-cutanée (abatacept et tocilizumab) ?

Pour éviter que les patients ne doivent se rendre à l'hôpital, où le risque de contamination est élevé, pour recevoir leur traitement, on peut envisager de passer à l'administration sous-cutanée d'abatacept et de tocilizumab. Le changement de mode d'administration ne doit être envisagé que pour les patients qui soit ont une expérience de l'injection sous-cutanée, soit sont en mesure de s'auto-administrer le traitement à l'aide d'une seringue ou d'un stylet (la nécessité de faire intervenir un infirmier à domicile rend cette option moins intéressante).

3.15. Mon patient reçoit un traitement par voie parentérale (p. ex. méthotrexate, tériparatide, dénosumab). Faut-il envisager une autre voie d'administration ou un traitement alternatif ?

Cette question est principalement soulevée dans le cadre du respect du confinement, des restrictions de contact pour les personnes vulnérables et d'une utilisation appropriée des ressources de santé. Il n'y a aucune contre-indication au maintien de ces traitements. La réponse est fonction de la molécule utilisée.

Méthotrexate. La décision dépend de la raison pour laquelle la forme injectable a été choisie en premier lieu. Si c'est une question d'efficacité, il est nécessaire de maintenir un contrôle optimal de la maladie. Si cette forme a été adoptée pour des raisons de tolérance, le changement peut être difficile mais néanmoins possible en faisant un essai avec fractionnement de dose. Si le méthotrexate est un traitement d'entretien, la réponse au changement doit être déterminée par le médecin.

Tériparatide. Même s'il n'y a pas de rebond de l'activité des cellules osseuses et si le risque de fracture reste faible après l'arrêt du traitement, les effets biologiques ne sont pas persistants [28]. Il conviendra donc d'ajouter un agent antirésorption dans les trois mois. Cela doit faire l'objet d'une discussion pour les patients sous tériparatide depuis au moins un an.

Dénosumab. La période d'ajustement est étroite, au-delà de six mois après l'injection précédente. Cela s'explique par la dissipation rapide de l'effet du traitement après l'arrêt, suivi d'un rebond du remodelage osseux visible en quelques semaines [29]. La décision de retarder l'injection suivante ne pourra être évoquée que lorsque la date de fin du confinement sera connue.

Acide zolédronique. La perfusion peut être repoussée d'un à plusieurs mois [30].

3.16. Peut-on maintenir un traitement immunomodulateur (méthotrexate et thérapies ciblées) chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde avec une pneumopathie associée ?

En l'absence d'infection confirmée ou suspectée par la COVID-19, les traitements immunomodulateurs de la polyarthrite rhumatoïde ne doivent pas être arrêtés, même dans le contexte d'une pneumopathie spécifique. À la date du 17 avril 2020, aucune information n'était disponible sur le pronostic de la COVID-19 en présence d'une pneumopathie rhumatismale.

3.17. Quelles sont les molécules actuellement testées dans des essais cliniques ?

En date du 12 avril 2020, 689 essais cliniques sur la COVID-19 étaient recensés sur ClinicalTrials.gov.

Sans surprise, les premières études lancées portent sur l'utilisation de diverses molécules antivirales, le plus souvent remdésivir mais aussi ritonavir, darunavir, danoprévir, favipiravir, lopinavir, oséltamivir.

Actuellement, plus de 20 études cliniques, dont des essais comparatifs, en double aveugle et contrôlés contre placebo, utilisent l'hydroxychloroquine. Une étude allemande majeure de phase III (NCT04340544) a prévu d'inclure 2700 patients et d'administrer une dose quotidienne de 600 mg d'hydroxychloroquine pendant sept jours, avec comme critère d'évaluation principal la résolution clinique d'une COVID-19 légère à $j28 \pm 2$. Deux autres études (NCT04344457 et NCT04334512) compareront l'hydroxychloroquine à l'azithromycine.

Les études portant sur les stratégies de prévention doivent également être mentionnées. COVIDAXIS (NCT04328285) est une vaste étude française comparative de phase III randomisée en double aveugle, conduite sur 600 professionnels de santé exposés, qui compare l'hydroxychloroquine à raison de 400 mg aux j1 et j2, puis 200 mg par jour à un placebo. Le traitement dure deux mois et le critère d'évaluation principal est la survenue d'une COVID-19 symptomatique ou asymptomatique. D'autres études de prévention sont planifiées : PATCH (NCT04329923), PHYDRA (NCT04318015), SHARP (NCT04342156) et EPICOS (NCT04334928).

EmCOVID-HydroxiCLOROQUINA (NCT04330495) est une étude espagnole comparative de phase IV randomisée en double aveugle qui utilise l'hydroxychloroquine en chimioprévention chez des patients présentant une maladie inflammatoire chronique traitée par biothérapie ou inhibiteurs de JAK. Au total, 800 patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une polyarthrite rhumatoïde, une spondyloarthrite séronégative ou un psoriasis seront recrutés pour recevoir 200 mg d'HCQ deux fois par jour pendant six mois.

D'autres molécules de synthèse sont en cours d'investigation, notamment losartan, thalidomide, sildénafil, défibrotide, fingolimod, linagliptine, ibuprofène, naproxène (pour les patients présentant une forme critique de COVID-19) et colchicine (voir question 9).

Des thérapies ciblées, y compris les inhibiteurs de JAK, sont également en cours d'exploration (voir question 10). Une étude prospective italienne en ouvert évalue actuellement le tofacitinib à une dose de 10 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Plusieurs études testeront l'efficacité du ruxolitinib et cinq autres testeront le baricitinib, notamment l'étude de phase III BARI-COVID qui prévoit de recruter 60 patients pour recevoir soit une dose de 4 mg par jour pendant deux semaines, soit un placebo.

Une série d'agents biologiques est également en cours d'étude : bévacizumab (anti-VEGF), éculizumab (anti-complément C5), mépolizumab (anti-CD147) et trois anti-Gm-CSF (mavrilimumab, gimsilumab et lenzilumab).

En ce qui concerne les anti-IL-1, l'étude de phase II ESCAPE et le bras ANA de l'étude CORIMUNO (CORIMUNO-ANA, 240 patients à inclure) sont en attente (voir question 13).

Enfin, des études sont également en cours pour évaluer l'efficacité de la transfusion de plasma de patients convalescents.

Les études sur les anti-IL-6 font l'objet d'une question distincte (voir question 11).

3.18. *Quel est le risque de troubles du rythme cardiaque sous hydroxychloroquine ?*

Les informations sur l'hydroxychloroquine qui circulent dans les médias sont très peu contrôlées [31]. Il reste de nombreux éléments à clarifier concernant les événements cardiaques liés à la prise d'hydroxychloroquine. Bien que l'hydroxychloroquine, en monothérapie ou en association avec l'azithromycine, présente un faible risque d'allongement de l'intervalle QT et de tachycardie ventriculaire avec torsades de pointes (TdP), le risque de TdP pourrait être accru dans la COVID-19 pour différentes raisons [32] :

- automédication et/ou utilisation d'une dose de charge ;
- possible atteinte cardiaque résultant de l'infection par le SARS-CoV-2. Une myocardite et une infiltration du myocarde par des particules virales ont été décrites récemment chez un patient [33] ;
- rôle pro-arythmique potentiel de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 [34] ;
- présence d'une hypokaliémie ;
- multiples interactions médicamenteuses (azithromycine, antirétroviraux, médicaments utilisés pour la réanimation).

Les cardiologues ne se prononcent ni en faveur ni contre l'hydroxychloroquine dans la COVID-19, mais préconisent une surveillance standard par électrocardiogramme des patients hospitalisés pour COVID-19.

À noter que le 10 avril 2020, l'agence française de sécurité des médicaments (ANSM) a rapporté 43 cas d'événements indésirables cardiaques sous hydroxychloroquine seule ou en association (notamment avec l'azithromycine). Ces événements ont été classés dans trois catégories : 7 cas de TdP dont trois réanimations par défibrillation ; une dizaine de cas de troubles du rythme à l'électrocardiogramme ou de symptômes cardiaques se manifestant par des syncopes et des troubles de la conduction dont allongement de l'intervalle QT, avec pronostic favorable après arrêt du traitement.

Les données sont encourageantes dans le lupus systémique. Une étude française sur 75 patients lupiques traités par hydroxychloroquine a montré que les intervalles PR et QTc, de même que la fréquence cardiaque, restaient inchangés avec ce traitement [35]. L'hydroxychloroquine peut néanmoins provoquer un allongement de l'intervalle QT et est par conséquent contre-indiquée en association avec le citalopram, l'escitalopram, l'hydroxyzine, la dompéridone et la pipérazine en raison du risque de TdP.

3.19. *Quelles sont les recommandations en cas de cohabitation d'un patient sous bDMARD ou inhibiteurs de JAK avec une personne atteinte de COVID-19 ?*

Les recommandations sont de maintenir le traitement en l'absence de COVID-19 mais d'inciter les patients à prendre des mesures de prévention pour réduire le risque d'infection par le SARS-CoV-2. Ces mesures comprennent un isolement maximal de la personne atteinte par la COVID-19 et le port d'un masque.

3.20. *À quel moment doit-on reprendre le traitement de fond après le rétablissement de la COVID-19 ?*

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour répondre à cette question. Néanmoins, les premiers résultats de l'expérience italienne apportent quelques éléments de réponse. Dans une cohorte de 320 patients, présentant un rhumatisme inflammatoire chronique traité par bDMARD ou inhibiteurs de JAK, une infection par la COVID-19 était confirmée ou fortement suspectée chez huit patients. Dans tous les cas, les auteurs rapportent la suspension temporaire du traitement pendant l'infection.

D'après notre expérience des événements infectieux et, plus particulièrement, des événements bactériens sous bDMARD, nous pourrions envisager de reprendre le traitement de fond une à deux semaines après la disparition de tout symptôme, ce qui correspond à une interruption totale de trois à quatre semaines.

3.21. *Quel est le mécanisme de l'atteinte respiratoire et viscérale grave dans la COVID-19 ?*

La pneumonie sévère qui apparaît chez certains patients après quelques jours de COVID-19 pourrait être imputable à une réponse immunitaire excessive avec libération non contrôlée de cytokines pro-inflammatoires, décrite comme un orage de cytokines. Une production excessive de cytokines est également observée dans le syndrome d'activation des macrophages (SAM). Il existe des similitudes immunologiques majeures entre la pneumonie sévère et le SAM [26,36].

C'est pourquoi il a été proposé d'utiliser de puissants anti-inflammatoires tels que l'anakinra et le tocilizumab. Le recours à ces traitements anti-inflammatoires devra faire l'objet de futures recherches.

3.22. *Faut-il envisager de dépister les personnes asymptomatiques qui présentent une affection musculosquelettique inflammatoire ?*

En France, le dépistage par PCR n'est recommandé que dans le cas d'une COVID-19 symptomatique, y compris pour les patients présentant des troubles musculosquelettiques inflammatoires. Un patient atteint de rhumatisme inflammatoire doit être testé en cas de symptômes. Néanmoins, la disponibilité des tests COVID-19 varie selon les régions.

Espérons que des tests sérologiques efficaces seront bientôt disponibles pour permettre d'identifier les malades asymptomatiques. Nous n'avons actuellement pas d'informations sur les groupes de personnes à privilégier pour de tels tests. Notons, cependant, que le potentiel du dosage des anticorps dans la COVID-19 est une question controversée [37].

3.23. *Quelles sont les manifestations rhumatologiques et dermatologiques de la COVID-19 ?*

À ce jour, aucune manifestation rhumatologique de la COVID-19 n'a été décrite dans la littérature. En revanche, des manifestations dermatologiques ont récemment été rapportées et peuvent être classées dans plusieurs catégories :

- des manifestations paravirales (c.-à-d. liées à la réponse de l'hôte à la présence du virus et non un effet cytotoxique direct du virus) ont été décrites, notamment éruptions érythémateuses, urticaire généralisée et pseudovaricelle. Ces éruptions qui touchent essentiellement le tronc sont modérément prurigineuses, disparaissent généralement en quelques jours sans séquelles et ne sont pas corrélées à la sévérité de la maladie ;

- des signes de coagulation intravasculaire disséminée ont été observés et peuvent s'accompagner d'une atteinte cutanée avec nécrose ischémique des extrémités (bulles, gangrène) ;
- des toxidermies peuvent être liées aux traitements de soutien (antibiotiques, etc.) et aux divers traitements antirétroviraux actuellement à l'étude, y compris la chloroquine qui peut être une source de prurit aigu ;
- des cas d'exacerbation de dermatoses préexistantes telles que l'acné ou la rosacée ont été observés. Le stress actuel, induit par la situation générale et le confinement, peut également être à l'origine de poussées de dermatose ;
- des dermatoses de contact ont été associées au lavage des mains répété ainsi qu'au port de gants, de masques et de lunettes ;
- des vascularites cutanées ont été décrites récemment en lien avec la charge inflammatoire du virus. Elles se manifestent sous la forme de petites lésions rouges qui peuvent être douloureuses (comme des gelures) au niveau des doigts, voire de dishydrrose, une forme d'eczéma, au niveau des extrémités.

4. Conclusion

Il est important de comprendre comment stopper la propagation de la COVID-19, mais également de déterminer la meilleure méthode pour protéger les patients qui présentent une maladie inflammatoire sous-jacente. Bien que des recherches continues soient nécessaires, les questions et réponses présentées ici marquent une étape clé dans l'accompagnement des rhumatologues pour offrir un régime thérapeutique optimal à leurs patients.

Déclaration de liens d'intérêts

C.R. a reçu des honoraires de la part d'AbbVie, Amgen, Lilly, MSD, Mylan, Pfizer, Roche, Sanofi et UCB.

T.T. déclare avoir reçu des honoraires personnels pour des conférences et des expertises de la part d'Amgen, Arrow, Biogen, BMS, Chugai, Expanscience, Gilead, Grünenthal, LCA, Lilly, Medac, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Theramex, Thuasne, TEVA et UCB et un soutien financier ou des honoraires pour des activités de recherche de la part d'Amgen, Bone Therapeutics, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer et UCB.

RM. F. est membre du comité consultatif national d'AbbVie, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche–Chugai et Sanofi.

F.B. déclare avoir reçu des honoraires personnels de la part de Boehringer, Bone Therapeutics, Expanscience, Galapagos, Gilead, GSK, Elli Lilly, Merck Sereno, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Regula, Roche, Sandoz, Sanofi, Servier, UCB, Peptinov, TRB Chemedica, 4P Pharma, sans lien avec le travail soumis.

P.C.P. a reçu des honoraires de la part d'AbbVie, BMS, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche et UCB Pharma.

F.D. déclare des interventions ponctuelles à titre d'experte ou de conférencière pour AbbVie, Alexion, Amgen, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis et Theramex.

F.D. déclare des interventions ponctuelles à titre d'experte ou de conférencière pour AbbVie, Alexion, Amgen, BMS, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Novartis et Theramex.

P.G. déclare avoir reçu des subventions de recherche, des honoraires de consultant ou des honoraires de conférencier de la part de : AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi et UCB.

T.P. déclare des interventions ponctuelles à titre d'experte ou de conférencière pour AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Gilead, Fresenius–Kabi, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic, Novartis, Pfizer, Roche–Chugai, Sanofi et UCB.

T.S. déclare des interventions ponctuelles pour AbbVie, Biogen, Lilly, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer et Sanofi.

D.W. déclare des interventions ponctuelles pour : AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, Grünenthal, Hospira, Janssen, Lilly, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche–Chugai, Sandoz et UCB, ainsi que des liens d'intérêt indirects avec : AbbVie, Fresenius–Kabi, MSD, Mylan, Pfizer, Roche–Chugai et UCB.

Les P.D. et C.Ro. auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient JetPub Scientific Communications pour son soutien éditorial dans la préparation de ce manuscrit en conformité avec les bonnes pratiques de publication (GPP3).

Références

- [1] Richez C, Lazaro E, Lemoine M, et al. Implications of COVID-19 for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2020;87:187–9.
- [2] Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, et al. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* 2020;87:191–3.
- [3] Benucci M, Damiani A, Infantino M, et al. Old and new antirheumatic drugs for the treatment of COVID-19. *Joint Bone Spine* 2020;87:195–7.
- [4] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- [5] Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. *BMJ* 2013;347:f6041.
- [6] South AM, Tomlinson L, Edmonston D, et al. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:305–7.
- [7] Cardiology ESo. In: Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers; 2020, [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
- [8] Guo J, Huang Z, Lin L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016219.
- [9] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.
- [10] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- [11] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–5.
- [12] Yang Z, Liu J, Zhou Y, et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>.
- [13] Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- [14] Spinelli FR, Ceccarelli F, Di Franco M, et al. To consider or not antimalarials as a prophylactic intervention in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Ann Rheum Dis* 2020;79:666–7.
- [15] Gautret P, Lagier JC, Parola P, 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;56:105949.
- [16] Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
- [17] Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
- [18] Haut Conseil de la santé publique. In: Actualisation de l'avis relatif aux personnes à risque de forme grave de Covid-19 et aux mesures barrières spécifiques à ces publics.; 2020, <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=807>.
- [19] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30–1.
- [20] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* 2020;20:400–2.
- [21] Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, et al. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.017>.

- [22] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
- [23] Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25801>.
- [24] Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020:102568.
- [25] Alattar R, Ibrahim TBH, Shaar SH, et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25964>.
- [26] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
- [27] Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217706>.
- [28] Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24:726–36.
- [29] McClung MR, Wagman RB, Miller PD, et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;28:1723–32.
- [30] Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate – results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012;50:1389–93.
- [31] Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, et al. A rush to judgment? Rapid reporting and dissemination of results and its consequences regarding the use of hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-1223>.
- [32] Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk and inflammation: mind the gap! *Circulation* 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>.
- [33] Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1828>.
- [34] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Bertolozzi I, et al. Systemic inflammation as a novel QT-prolonging risk factor in patients with torsades de pointes. *Heart* 2017;103:1821–9.
- [35] Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:808–10.
- [36] Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130:2202–5.
- [37] Abbasi J. The promise and peril of antibody testing for COVID-19. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6170>.