



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



Article original

# Évaluation systématique de la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 dans une cohorte française de 283 patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique ☆



Clothilde Gros<sup>a</sup>, Alice-Andrée Mariaggi<sup>b</sup>, Jean-François Meritet<sup>b</sup>, Emma André<sup>a</sup>, Margaux Boisson<sup>a</sup>, Alice Combier<sup>a</sup>, Elise Descamps<sup>a</sup>, Camelia Frantz<sup>a</sup>, Sarah Wanono<sup>a</sup>, Jacques Morel<sup>c</sup>, Jérôme Avouac<sup>a</sup>, Flore Rozenberg<sup>b</sup>, Corinne Miceli-Richard<sup>a,d,\*</sup>, 1, Olivier Fogel<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Université Paris Descartes, service de rhumatologie, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014, Paris, France

<sup>b</sup> Université Paris Descartes, service de virologie, hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint Jacques, 75014, Paris, France

<sup>c</sup> Service de rhumatologie, CHU et Université de Montpellier, France

<sup>d</sup> Unité Mixte AP-HP/Institut Pasteur, Institut Pasteur, unité immunorégulation, Paris, France

## INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 22 novembre 2021

Disponible sur Internet le 2 mai 2022

Mots clés :

COVID-19

Sérologie

Polyarthrite rhumatoïde

Spondyloarthrite

DMARDs

## RÉSUMÉ

**Objectifs.** – Estimer la séroprévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique et préciser la proportion de formes asymptomatiques et symptomatiques de COVID-19.

**Méthodes.** – Nous avons réalisé un dépistage systématique de l'infection à COVID-19 parmi les patients atteints de spondyloarthrite (SpA,  $n = 143$ ) et de polyarthrite rhumatoïde (PR,  $n = 140$ ) suivis en hôpital de jour de rhumatologie à l'hôpital Cochin à Paris entre juin et août 2020. Pour chaque patient, un test sérologique détectant les IgG dirigées contre la protéine nucléocapside N (anti-N) et, pour certains patients, contre la protéine Spike (anti-S) du SARS-CoV 2, était réalisé. Nous avons effectué une analyse descriptive des données.

**Résultats.** – Durant la période de juin à août 2020, la séroprévalence (IgG anti-N) du SARS-CoV-2 dans notre population était de 2,83 % (8/283 patients) sans distinction entre les patients atteints de PR et de SpA (2,14 % et 3,5 % respectivement). Sur les 283 patients, 11 ont eu un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 (3,8 %). Parmi ces 11 patients, 2 patients ont fait une forme asymptomatique de COVID-19 (18 %) dont le diagnostic a été confirmé sur la positivité de la sérologie anti-S. Sur les 283 patients, 85 % étaient sous biothérapie, principalement sous Rituximab (RTX) ( $n = 44$ ) et Infliximab (IFX) ( $n = 136$ ).

**Conclusion.** – La séroprévalence du SARS-CoV-2 chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, principalement sous biothérapie, était de 2,83 %. Parmi les patients infectés, 18 % étaient asymptomatiques. La stratégie associant interrogatoire des patients et sérologie anti-N est performante pour dépister les infections à SARS-CoV-2.

© 2022 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

Depuis le début de l'année 2020, l'infection liée à SARS-CoV-2 s'est rapidement propagée dans le monde, entraînant une

pandémie mondiale. Sur 600 patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques infectés par le SARS-CoV-2 colligés par la COVID-19 Global Rheumatology Alliance, 46 % des patients avaient été hospitalisés et 9 % étaient décédés des complications du SARS-CoV-2 [1]. Dans ce recueil mondial de cas, le mode de recrutement par signalement des patients infectés ne permettait pas de détecter les cas asymptomatiques. Deux études menées en France et en Italie ont noté une faible incidence de cas symptomatiques de la maladie à SARS-CoV-2 au cours de la première vague épidémique chez des patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sans faire une évaluation systématique de la séroprévalence [2,3]. Deux autres études conduites en Allemagne et en Italie du Nord

DOI de l'article original : <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105312>.

☆ 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 : [corinne.miceli@aphp.fr](mailto:corinne.miceli@aphp.fr) (C. Miceli-Richard).

<sup>1</sup> CMR et OF ont contribué à parts égales.

<https://doi.org/10.1016/j.rhum.2022.04.010>

1169-8330/© 2022 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ont rapporté une faible séroprévalence contre le SARS-CoV-2 chez les patients RIC sous thérapie ciblée (2,27 % et 2 % respectivement) lors de la première vague, incluant des patients symptomatiques et asymptomatiques [4,5]. De telles données manquent encore en France.

Face à cette pandémie, les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sous immunosuppresseurs (IS) ont été considérés à risque plus élevé d'infection grave par le SARS-CoV-2, étant donné le risque accru d'infections généralement observé sous ces traitements [6–8]. Les patients étaient conscients de ce risque et ont été associés à un meilleur respect des mesures d'isolement strict par rapport aux témoins sains [9]. D'autre part, l'effet des traitements IS sur la réponse humorale secondaire à l'infection par le SARS-CoV-2 n'est pas connu. Seules quelques observations de patients atteints de sclérose en plaque sous Ocrelizumab, ont été publiées [10,11], montrant une diminution de la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 chez les patients traités par des agents induisant une déplétion en lymphocytes B. Cependant, des résultats contradictoires ont été publiés concernant nos patients sous Rituximab (RTX) [12–14]. Des données complémentaires sur l'impact des traitements IS sur la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 sont nécessaires pour guider la politique de vaccination dans cette population spécifique.

L'objectif de ce travail était d'estimer la séroprévalence de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques et de préciser la proportion de formes asymptomatiques et symptomatiques de COVID-19.

## 2. Méthodes

### 2.1. Patients

Nous avons réalisé un dépistage systématique de l'infection à COVID-19 chez les patients atteints de spondyloarthrite (SpA) ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) vus en hôpital de jour de rhumatologie à l'hôpital Cochin à Paris entre le 1<sup>er</sup> juin et le 31 août 2020. Les patients étaient systématiquement interrogés sur la survenue de symptômes évocateurs de COVID-19 depuis janvier 2020. Notre étude étant réalisée avant la disponibilité des vaccins, les résultats des anticorps anti-SARS-CoV-2 n'interfèrent donc pas avec la vaccination. Les patients étaient informés de la réalisation de la sérologie dans le cadre du soin courant et attestaient de leur non-opposition à participer à l'étude.

Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 reposait sur soit la présence de symptômes typiques de l'infection par le SARS-CoV-2 tels que l'anosmie ou l'agueusie, soit une PCR positive, soit un scanner thoracique caractéristique de l'infection. L'infection à COVID-19 était suspectée si les patients développaient des signes non spécifiques d'infection des voies respiratoires supérieures pendant la période de la première vague. Les critères de sévérité clinique appliqués pour caractériser l'infection au COVID-19 étaient ceux validés par les autorités chinoises au début de la pandémie et comme précédemment publiés [15].

### 2.2. Test sérologique

Les tests sérologiques étaient effectués sur des échantillons frais. Ils étaient réalisés de manière systématique à tous les patients pour éviter un biais de sélection. Le test sérologique utilisé était le test immunologique chimioluminescent microparticulaire contre le SARS-CoV-2 (Abbott, États-Unis) qui détecte les IgG dirigées contre la protéine nucléocapside N (anti-N). La détection des IgM n'était pas effectuée. Le résultat était considéré comme positif si le taux d'anticorps était supérieur à 1,4 et indéterminé s'il était compris entre 0,49 et 1,4, conformément aux recommandations d'usage du kit. Un test sérologique complémentaire, détectant les IgG dirigées contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (anti-S), était réalisé si la sérologie anti-N était positive, indéterminée ou non concluante

(avec un indice compris entre 0,1 et 0,49) et/ou si le patient présentait des symptômes évocateurs de la maladie à COVID-19. Tous ces tests sérologiques étaient préalablement validés par la Task Force COVID-19 de l'Institut Pasteur (Paris) et par la Société Française de Virologie.

### 2.3. Analyse statistique

Seules des analyses descriptives étaient effectuées. Les valeurs binaires étaient exprimées en nombre et en pourcentage, les valeurs continues en moyenne et en écart-type.

## 3. Résultats

### 3.1. Séroprévalence anti-N chez les patients PR et SpA

Au total, 283 patients étaient inclus dans l'étude dont 140 PR et 143 SpA. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le **Tableau 1**. Le taux global de séroprévalence du SARS-CoV-2 était de 2,83 % (8/283 patients) sans différence significative entre les patients PR et SpA (2,14 % et 3,5 % respectivement). Trois patients présentaient une infection certaine par le SARS-CoV-2 sur la présence de symptômes typiques et/ou un test PCR positif et/ou un scanner (TDM) positif, mais n'avaient pas développé d'anticorps anti-N (**Tableau 1**). Ainsi, nous avons identifié 11 patients (RA  $n=6$ , SpA  $n=5$ , soit 3,8 %) avec une maladie à COVID-19 parmi les 283 patients inclus dans l'étude. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le **Tableau 2**. Parmi eux, 2 patients étaient asymptomatiques, ce qui correspond à 18 % des patients PR ou SpA atteints d'une infection à SARS-CoV-2 qui n'auraient pas été diagnostiqués par une stratégie de dépistage fondée uniquement sur l'interrogatoire sans évaluation sérologique systématique. Néanmoins, sur l'ensemble de la population dépistée, la proportion de patients ayant développé une forme asymptomatique de COVID-19 est marginale (0,71 %).

### 3.2. Comparaison entre les sérologies anti-N et anti-S

Un test sérologique supplémentaire détectant les anticorps anti-S a été réalisé pour 61 patients, dont 8 qui avaient des anticorps anti-N positifs, 4 qui avaient un taux d'anti-N indéterminés, 21 qui présentaient un taux d'anti-N non concluants et 28 patients qui avaient des symptômes évocateurs de COVID-19 et pour lesquels la sérologie anti-N était négative.

Tous les patients ayant une sérologie anti-N positive avaient une sérologie anti-S positive confirmant l'infection. La sérologie anti-S est revenue négative chez l'ensemble des 28 patients présentant des symptômes cliniques évocateurs d'une infection à SARS-CoV-2 sans séroconversion anti-N suggérant qu'aucun de ces patients n'ait réellement fait une forme de COVID-19. La sérologie anti-S a permis de rétablir le diagnostic de COVID-19 chez 1 seul patient pour lequel la sérologie anti-N ne permettait pas de conclure de manière certaine (taux indéterminé) (**Tableau 1** et **Fig. 1**).

### 3.3. Effet des bDMARDs sur la réponse humorale

Sur les 283 patients suivis dans notre hôpital de jour, 85 % étaient sous bDMARDs avec une grande proportion de patients sous Rituximab (RTX) ( $n=44$ ) et Infliximab (IFX) ( $n=136$ ) compte tenu du mode de recrutement de notre population d'étude (**Tableau 1**). Parmi les 11 patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2, 6 étaient traités par méthotrexate (MTX) en association à une biothérapie (54 %), 5 étaient sous IFX (45 %), 1 sous Abatacept (ABA) (9 %), 3 sous RTX (27 %), 1 sous corticothérapie seule (9 %) et 1 sous AINS seul (9 %). Trois patients ont été hospitalisés dans un service de médecine conventionnelle pour leur infection à SARS-CoV-2. A noter que deux d'entre eux étaient traités par RTX et ont nécessité une oxygénothérapie (**Fig. 1**).

Deux patients n'ont pas développé de réponse humorale (anti-N négatif ou non concluante et anti-S négatif), l'un d'entre eux était

**Tableau 1**  
Caractéristiques des patients.

	Tous patients confondus (N=283)		Patients avec PR (N=140)		Patients avec SpA (N=143)	
	Séropositive	Séronegative	Séropositive	Séronegative	Séropositive	Séronegative
	N=8	N=275	N=3	N=137	N=5	N=138
Âge, a ± DS	51 ± 9	55 ± 14,9	54 ± 1	60 ± 14,2	49 ± 12	50 ± 14,2
Sexe masculin, n (%)	4 (50)	101 (37)	0 (0)	22 (16)	4 (80)	79 (57)
Comorbidités						
IMC kg/m <sup>2</sup> , ± DS	28,4 ± 3,3	26,2 ± 9,5	27,8 ± 4,6	25,7 ± 6,1	28,8 ± 2,9	26,8 ± 5,8
Hypertension, n (%)	1 (12,5)	80 (29)	0 (0)	45 (33)	1 (20)	35 (25)
Diabète, n (%)	1 (12,5)	26 (9)	0 (0)	14 (10)	1 (20)	12 (9)
Maladie respiratoire chronique, n (%)	1 (12,5)	58 (21)	0 (0)	37 (27)	1 (20)	21 (15)
Symptômes de COVID-19	7 (87,5)	34 (12)	2 (67)	12 (9)	5 (100)	22 (15)
FR positif			2 (67)	118 (86)		
ACPA positif			3 (100)	118 (86)		
Érosive ou destructive			2 (67)	103 (75)		
DAS 28, moyenne ± DS			1,7 ± 0,5	2,7 ± 1,1		
Δ DAS 28*, moyenne ± DS			-0,3 ± 0,1	-0,01 ± 0,6		
Axial					5 (100)	120 (87)
Périphérique					4 (80)	101 (73)
Sacro-iliite radiographique					4 (80)	76 (55)
HLA B27					3 (60)	79 (57)
BASDAI, moyenne ± DS					25,9 ± 22,3	31,2 ± 19,5
Δ BASDAI**, moyenne ± DS					-0,9 ± 0,2	-0,3 ± 0,7
Glucocorticoïdes, n (%)	1 (12,5)	84 (31)	1 (33)	74 (54)	0 (0)	10 (7)
dose < 10 mg par jour, n (%)	1 (100)	75 (89)	1 (100)	67 (91)	0 (0)	8 (80)
dose ≥ 10 mg par jour, n (%)	0 (0)	9 (11)	0 (0)	7 (9)	0 (0)	2 (20)
csDMARDs, n (%)	7 (87,5)	176 (64)	4 (100)	108 (79)	3 (60)	68 (49)
Méthotrexate	5 (62,5)	150 (55)	3 (100)	87 (63)	2 (40)	63 (46)
Léflunomide	0 (0)	12 (4)	0 (0)	11 (8)	0 (0)	1 (1)
Azathioprine	0 (0)	4 (1)	0 (0)	4 (3)	0 (0)	0 (0)
Sulfazalazine	1 (12,5)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	4 (3)
Hydroxychloroquine	1 (12,5)	6 (2)	1 (33)	6 (4)	0 (0)	0 (0)
bDMARDs, n (%)	7 (87,5)	235 (85)	3 (100)	110 (80)	4 (80)	125 (91)
Anti TNF						
Etanercept seul	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Avec MTX	0 (0)	4 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Avec autre csDMARD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infliximab seul	1 (12,5)	55 (20)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	55 (40)
Avec MTX	3 (37,5)	69 (25)	1 (33)	13 (9,5)	2 (40)	56 (41)
Avec autre csDMARD	1 (12,5)	7 (3)	0 (0)	4 (3)	1 (20)	3 (2)
Adalimumab seul	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Avec MTX	0 (0)	3 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1,5)
Avec autre csDMARD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Golimumab seul	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,5)
Avec MTX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Avec autre csDMARD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Autres	0 (0)	9 (3)	0 (0)	8 (6)	0 (0)	1 (1)
Abatacept seul						
Avec MTX	0 (0)	12 (4)	0 (0)	12 (9)	0 (0)	0 (0)
Avec autre csDMARD	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)
Rituximab seul	0 (0)	10 (4)	0 (0)	10 (7)		
Avec MTX	2 (25)	25 (9)	2 (67)	26 (19)		
Avec autre csDMARD	0 (0)	6 (2)	0 (0)	6 (4,5)		
Avec autre bDMARD	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)		
Tocilizumab alone	0 (0)	9 (3)	0 (0)	9 (7)		
Avec MTX	0 (0)	9 (3)	0 (0)	9 (7)		
Avec autre csDMARD	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	4 (3)		
Avec autre bDMARD	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)		
Secukinumab alone	0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)
Avec MTX	0 (0)	0 (0)			0 (0)	0 (0)
Avec autre csDMARD	0 (0)	1 (0,5)			0 (0)	1 (1)
Inhibiteur de JAK	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tofacitinib seul						
Avec MTX	0 (0)	3 (1)	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Baricitinib seul	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Avec MTX	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

\* Δ DAS 28 : {(DAS 28 en juillet)-(DAS 28 en février)}/(DAS 28 en février) \*\* Δ BASDAI : {(BASDAI en juillet)-(BASDAI en février)}/(BASDAI en février) MTX : Methotrexate TOCI : TOCILIZUMAB.

traité par RTX en association avec du MTX, et l'autre était sous ABA en monothérapie. Un patient avec une corticothérapie au long cours avait une sérologie anti-N indéterminée mais une sérologie anti-S positive.

Comme il a été suggéré que le RTX pouvait altérer la réponse humorale, nous avons focalisé notre analyse descriptive sur les 3 patientes infectées à SARS-CoV-2 et traitées par RTX (Fig. 2). La patiente n°1, traitée par RTX depuis 2013 à la dose de 1 g tous les

**Tableau 2**  
Caractéristiques des 11 patients avec une infection certaine par le SARS-CoV-2.

Patient	COVID confirmé	IgG antinucléocapside	Anti-N index	IgG anti spike	Maladie	Traitement	Infection à COVID19 infection rapportée par l'interrogatoire	PCR	TDM	Prise en charge	Sévérité	Oxygéno-requérance
Patient 1	Sérologie + symptômes + PCR + TDM	Positive	1,77	Positive	PR	MTX + HCQ + RTX	Céphalées, myalgies, diarrhée, arthralgies, toux d-sèche, rhinorrhée, anosmie, agueusie	positive	typique	ambulatoire	Modérée	non
Patient 2	Sérologie + symptômes + PCR + TDM	Positive	2,78	Positive	PR	MTX + RTX	Fièvre, céphalées, odynophagie, toux, expectoration, dyspnée, douleur thoracique, myalgie, diarrhée, anosmie, agueusie	positive	typique	hospitalisation en secteur conventionnel	Sévère	oui
Patient 3	Sérologie + symptômes	Positive	1,48	Positive	SpA	MTX + IFX	Toux, fièvre, myalgies	douteuse	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 4	Sérologie + symptômes	Positive	2,26	Positive	SpA	SSZ + IFX	Fièvre, toux, céphalées, anosmie, agueusie	NA	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 5	Sérologie + symptômes	Positive	2,02	Positive	SpA	AINS	Anosmie, céphalées	NA	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 6	Sérologie + symptômes	Positive	6,41	Positive	SpA	MTX + IFX	Odynophagie, toux, expectoration, rhinorrhée, arthralgies, myalgies	négative	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 7	Sérologie + symptômes	Positive	3,28	Positive	SpA	IFX	Anosmie, agueusie, frissons	NA	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 8	Sérologie sans symptômes	Positive	1,44	Positive	PR	MTX + IFX	Asymptomatique	NA	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 9	Sérologie anti-S positive	Indéterminée	0,58	Positive	PR	Corticoïdes	Asymptomatique	NA	NA	ambulatoire	Faible	non
Patient 10	Symptômes + PCR + TDM	Non concluante	0,21	Négative	PR	ABA	Fièvre, asthénie, agueusie	positive	typique	hospitalisation en secteur conventionnel	Modérée	non
Patient 11	Symptômes + PCR + TDM	Négative	0,01	Négative	PR	MTX + RTX	Diarrhée, toux, dyspnée	positive	typique	Hospitalisation en secteur conventionnel	Modérée	oui

AINS : anti inflammatoire non stéroïdiens; MTX : Méthotrexate HCQ : Hydroxychloroquine; RTX : Rituximab; SLZ : Sulfasalazine; IFX : Infliximab; Surligné en gris : patientes traitées par Rituximab.

Étape 1 : dépistage par sérologie anti-N

	Anti-N positive	Anti-N indéterminée	Anti-N non-concluante	Symptômes de COVID-19 et anti-N négative
Nombre de patients	8	4	21	28



Étape 2 : dosage sérologique anti-S

	Anti-N positive	Anti-N indéterminée	Anti-N non-concluante	Symptômes de COVID-19 et anti-N négative
Anti-S positive	8	1	0	0
Anti-S négative	0	3	21	28

Fig. 1. Sérologie anti-S réalisée chez les 61 patients ayant une sérologie anti-N positive ou indéterminée ou non concluante ou ayant des symptômes cliniques suspect de COVID19.

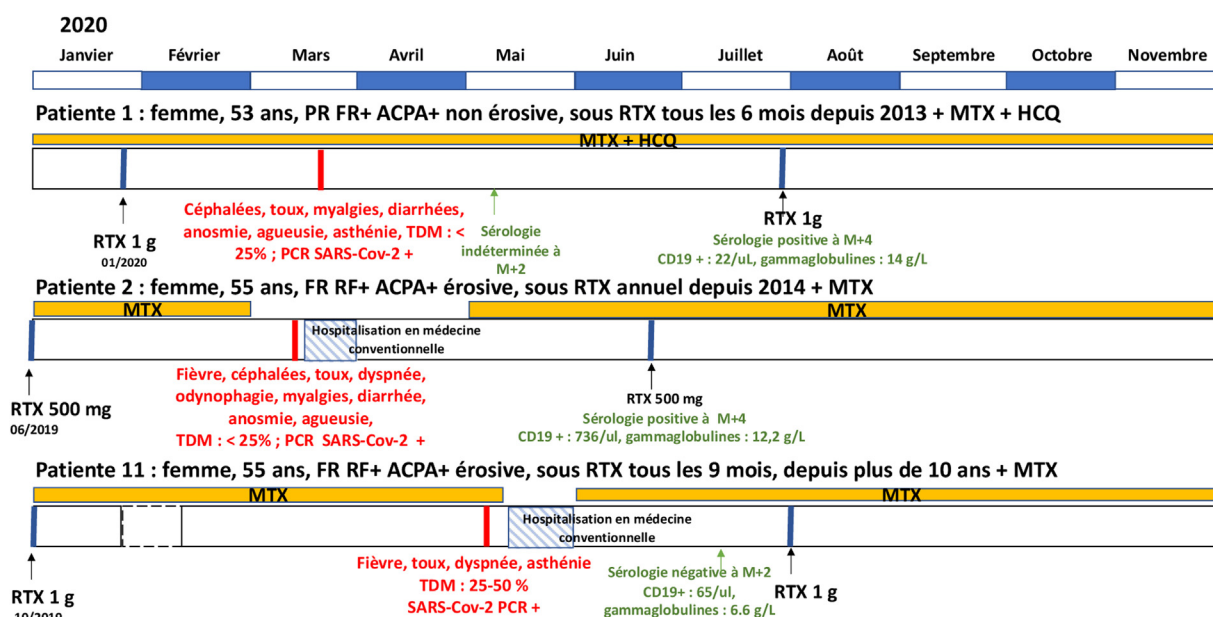


Fig. 2. Analyse descriptive des trois patientes traitées par RITUXIMAB (RTX).

6 mois, a fait une infection à SARS-CoV-2 2 mois après sa dernière perfusion et avait des anticorps anti-N détectables 4 mois après l'infection et à 6 mois de la dernière perfusion de RTX. La patiente n°2, traitée depuis 2014 à la dose de 500 mg par an, a fait un COVID-19 9 mois après sa dernière perfusion et avait des anticorps anti-N détectables 3 mois après l'infection et 12 mois après la dernière perfusion de RTX. Finalement, la patiente n°11, traitée depuis plus de 10 ans à une posologie de 1 g tous les 9 mois, s'est infectée 7 mois après sa dernière perfusion mais les anticorps anti-N n'étaient toujours pas détectables 2 mois après l'infection. Tous les patients avaient un taux non nul de CD19 au moment de la sérologie mais celui-ci n'était pas disponible au moment de l'infection.

4. Discussion

La séroprévalence par détection d'IgG anti-N spécifique du SARS-CoV-2 chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques au cours de la première vague était relativement faible (2,83 %) par rapport à une cohorte de sujets sains évalués entre janvier et mai 2020 en Ile de France (IDF) dans l'étude EPI-COV (5,7 % par sérologie anti-N) [16]. Néanmoins, ce résultat est

cohérent avec ceux obtenus dans d'autres services de rhumatologie en Allemagne (2,27 %) et en Italie (2,03 %) [4,5]. Ce taux relativement faible retrouvé dans notre population peut s'expliquer par le grand respect des mesures de confinement et de protection comme précédemment rapporté [9], ou par l'utilisation de bDMARDs qui pourrait réduire la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 [10–12]. Par cette approche systématique, nous avons pu identifier deux patients asymptomatiques (18 % des patients infectés), ce qui signifie que le taux d'infection par le COVID-19 pourrait être sous-estimé dans cette population spécifique de patients atteints de PR et de SpA traités principalement par des bDMARDs. Au cours de la même période d'exposition, seuls 3,7 % de la population saine de l'IDF présentaient une sérologie anti-S positive et étaient asymptomatiques [16]. Cette observation suggère qu'un dépistage sérologique systématique pourrait être important chez les patients traités par DMARDs, si l'on considère que la politique de vaccination et le nombre de doses de vaccin dépendent du statut « infecté » ou non par le COVID-19. Quoi qu'il en soit, ce faible taux de séroconversion démontre la faible proportion de patients avec une protection humorale et renforce l'importance d'étendre la couverture vaccinale dans cette population.

Dans cette étude, nous avons montré que l'utilisation d'un test sérologique détectant les anticorps IgG contre la nucléocapside du SARS-CoV-2 est une stratégie efficace pour le diagnostic de la maladie COVID-19 en sachant que les anticorps anti-N, contrairement aux anticorps anti-S, ne sont pas induits par les vaccins actuellement disponibles. Un dépistage supplémentaire par une sérologie anti-S n'a pas semblé améliorer la précision du diagnostic pour la plupart des patients puisqu'elle n'a permis de redresser le diagnostic que pour un seul patient avec une sérologie anti-N indéterminée. Néanmoins, comme nous n'avons pas recherché systématiquement l'anticorps anti-S, il est possible que certains patients asymptomatiques avec une sérologie anti-S positive n'aient pas été dépistés par notre stratégie comme cela a été montré précédemment [16]. Dans cette situation, le pourcentage de patients asymptomatiques serait encore plus élevé par rapport à celui observé chez les témoins sains. De plus, les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques seraient ceux pour lesquels la réponse immunitaire est plus faible [17].

La capacité des médicaments immunomodulateurs à réduire la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 a été récemment suggérée [12–14]. Dans notre étude, une sérologie anti-N négative, indéterminée ou non concluante était retrouvée chez un patient sous RTX (33 %), un patient sous ABA (33 %) et un patient sous glucocorticoïdes (33 %) malgré une infection certaine au COVID-19. Or, il a été démontré que ces traitements altèrent la réponse humorale après la vaccination [18]. Ces traitements pourraient donc empêcher le développement d'une bonne réponse humorale. Récemment, il a été constaté que les patients traités par RTX étaient plus enclins à développer une maladie grave [19,20] et pouvaient être exposés à un risque de réinfection [21]. Ceci pourrait être la conséquence d'une réponse immunitaire absente ou inefficace à cause du traitement par RTX. D'Silva et al. suggèrent que la durée du traitement par RTX, la dose et le délai entre la dernière dose de RTX et l'infection par le SARS-CoV-2 peuvent avoir un impact sur la réponse immunitaire et la gravité de l'infection à SARS-CoV-2 [12,14]. Dans une autre étude incluant 5 patients traités par RTX, tous sauf un avaient développé une réponse humorale malgré l'absence de lymphocytes B CD19+ circulants pour deux d'entre eux [13]. Dans notre étude, 2 sur les 3 patientes traitées au long cours par RTX ont pu développer une réponse humorale sans conséquence de la dose, du rythme et de la durée entre la dernière perfusion et le début de l'infection par le SARS-CoV-2, et ceci malgré une profonde déplétion en lymphocytes B (CD19 indétectables) pour une des patientes (Figure 2). La troisième patiente sous RTX qui n'a pas développé d'anticorps suite à l'infection, présentait à la fois une déplétion en lymphocytes B et une hypogammaglobulinémie, deux paramètres biologiques qui pourraient être de première importance pour le développement d'une bonne réponse humorale. Tous les patients traités par RTX présentaient une atteinte pulmonaire du COVID-19, mais seule la patiente 2 présentait une maladie sévère avec une atteinte pulmonaire peu étendue (<25 %) malgré l'absence d'hypogammaglobulinémie, la persistance de lymphocytes B circulants (quantifiée 3 mois après l'infection par le SARS-CoV-2), et la production d'anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2. D'autres études sur un plus grand échantillon de patients seront nécessaires pour examiner en détail la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 chez les patients sous IS. Il est important de noter que la réponse humorale détectée dans le sang périphérique évoquée ci-dessus ne résume pas l'ensemble de la réponse immunitaire. Les réponses cellulaires et humorales nasopharyngées, basées principalement sur la sécrétion d'IgA, pourraient également avoir une importance dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

En conclusion, la séroprévalence contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, majoritairement traités par bDMARDs, était de 2,83 %. Parmi les patients infectés, 18 % étaient asymptomatiques. L'approche

diagnostique combinant l'interrogatoire des patients et la sérologie anti-N semble être une stratégie efficace pour détecter les infections par le SARS-CoV-2. La capacité de séroconversion sous RTX semble dépendre à la fois de la présence des lymphocytes B et de l'absence d'hypogammaglobulinémie mais des études sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires. En ce qui concerne la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2, une attention particulière doit être portée aux patients traités par RTX, indépendamment de la séroconversion, de l'hypogammaglobulinémie et de la déplétion en lymphocytes B.

#### Financement

Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'organismes de financement des secteurs publics, commercial ou à but non lucratif.

#### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859–66.
- [2] Costantino F, Bahier L, Tarancón LC, et al. COVID-19 in French patients with chronic inflammatory rheumatic diseases: Clinical features, risk factors and treatment adherence. *Joint Bone Spine* 2021;88:105095.
- [3] Quartuccio L, Valent F, Pasut E, et al. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Joint Bone Spine* 2020;87:439–43.
- [4] Simon D, Tascilar K, Krönke G, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun* 2020;11:3774.
- [5] Benucci M, Damiani A, Giannasi G, et al. Serological tests confirm the low incidence of COVID-19 in chronic rheumatic inflammatory diseases treated with biological DMARD. *Ann Rheum Dis* 2020, [annrheumdis-2020-218214](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218214).
- [6] Toussirot É, Pertuiset É, Sordet C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: Observational study of 30 cases in everyday practice. *Joint Bone Spine* 2010;77:142–5.
- [7] Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine* 2012;79:365–9.
- [8] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2015;386:258–65.
- [9] Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e583–5.
- [10] Lucchini M, Bianco A, Del Giacomo P, et al. Is serological response to SARS-CoV-2 preserved in MS patients on ocrelizumab treatment? A case report. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102323.
- [11] Thornton JR, Harel A. Negative SARS-CoV-2 antibody testing following COVID-19 infection in Two MS patients treated with ocrelizumab. *Mult Scler Relat Disord* 2020;44:102341.
- [12] D'Silva KM, Serling-Boyd N, Hsu TY-T, et al. SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2021;80:817–9.
- [13] SK C, Ahmed S, Shenoy V, et al. Correspondence on 'SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease'. *Ann Rheum Dis* 2021, [annrheumdis-2021-220148](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220148).
- [14] D'Silva KM, Serling-Boyd N, Hsu TY-T, et al. Response to: 'Correspondence on "SARS-CoV-2 antibody response after COVID-19 in patients with rheumatic disease"' by Shanoj et al. *Ann Rheum Dis* 2021, [annrheumdis-2021-220166](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220166).
- [15] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology* 2020;296:E15–25.
- [16] Carrat F, de Lamballerie X, Rahib D, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: a multicohort study. Preprint, Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020, [http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.16.20195693](https://doi.org/10.1101/2020.09.16.20195693). Epub ahead of print 18 September.
- [17] Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 2020;26:1200–4.
- [18] Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic

- diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5:e001035.
- [19] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419–26.
- [20] Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. *Rheumatol Int* 2020;40:2015–21.
- [21] Pascale Daniel, Marc Raad, Rami Waked, et al. COVID-19 in a Patient Treated for Granulomatosis with Polyangiitis: Persistent Viral Shedding with No Cytokine Storm. *Eur J Case Rep Intern Med*. Epub ahead of print 24 September 2020. DOI: 10.12890/2020.001922.