



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.

de crises vaso-occlusives osseuses (67 % vs. 13 %, $P < 0,001$) et étaient moins transfusés dans les 60 jours avant la PCR (10,1 % vs. 24,5 %, $P = 0,01$). Ils étaient plus anémiques que les patients ambulatoires ($-0,8$ g/dl d'hémoglobine en médiane, $P = 0,003$). Parmi les symptômes de l'infection, les patients hospitalisés avaient plus souvent de la fièvre (55 % vs. 35 %, $P < 0,001$) et de la dyspnée (19,2 % vs. 6,4 %, $p < 0,001$), mais beaucoup moins de symptômes ORL (incluant rhinorrhée et/ou agueusie et/ou anosmie) (11,8 vs. 36,9 %, $p < 0,001$). Chez les patients SC les mêmes tendances étaient observées même si elles n'étaient pas toujours significatives du fait d'un effectif plus faible (33 hospitalisés vs. 49 non hospitalisés). C'est le cas des CVO osseuses présentes chez 57,6 % des SC hospitalisés vs. 12,8 % des non hospitalisés ($P < 0,001$) et de la dyspnée (24,2 % vs. 6,8 %, $p < 0,045$).

Conclusion Les CVO osseuses expliquent l'hospitalisation d'un grand nombre d'infections COVID-19 chez le patient drépanocytaire. La transfusion dans les 2 mois pourrait prévenir ces CVO « viro-induites » et ces hospitalisations alors que l'hydroxyurée ne semble pas être un facteur protecteur. La présence de signes ORL est associée à moins d'hospitalisations, comme l'ont montré d'autres études en population générale avec COVID-19. Cela pourrait être un élément de « tri » des malades en cas de forte affluence épidémique, en plus des éléments de gravité classiques de la COVID-19 ou de la CVO.

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

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.280>

CO081

Facteurs de risque de COVID-19 sévère chez des patients drépanocytaires hospitalisés : étude nationale Française chez 319 patients

J.B. Arlet^{1,*}, F. Lionnet², D. Khimoud¹, L. Joseph³, M. De Montalembert⁴, A. Garou⁵, G. Cannas⁶, P. Cougoul⁷, C. Guitton⁸, L. Holvoet⁹, M.H. Odièvre¹⁰, G. Cheminet¹, P. Bartolucci¹¹, A. Santin², E. Bernin¹², G. De Luna¹¹

¹ Médecine interne, centre de référence de la drépanocytose, hôpital Européen Georges Pompidou AP-HP, Paris

² Médecine interne, hôpital Tenon, Paris

³ Service de biothérapie, hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, Paris

⁴ Pédiatrie, hôpital Necker, Paris

⁵ Pédiatrie, Centre hospitalier de Mayotte, Mayotte

⁶ Médecine interne, Hospices Civils de Lyon - HCL, Lyon

⁷ Immunopathologie-médecine interne, IUCT Oncopole, Toulouse

⁸ Pédiatrie, hôpital Bicêtre AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre

⁹ Pédiatrie, hôpital Robert-Debré AP-HP, Paris

¹⁰ Pédiatrie, hôpital Armand-Trousseau AP-HP, Paris

¹¹ Umgr, centre de référence « syndromes drépanocytaires majeurs », médecine interne, hôpital Henri-Mondor AP-HP, Créteil

¹² Unité transversale de la drépanocytose, CHU de Guadeloupe, Les Abymes

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-benoit.arlet@aphp.fr (J.B. Arlet)

Introduction Les patients drépanocytaires sont à risque de surinfection bactérienne du fait de l'asplénie fonctionnelle induite par la maladie. Leur fragilité vis-à-vis d'une infection virale n'a jamais bien été établie si ce n'est que celle-ci augmente le risque de crise vaso-occlusive (CVO) et donc d'hospitalisation. Les patients drépanocytaires ont très tôt été considérés comme personnes « fragiles » vis-à-vis de la COVID-19 mais cela reste controversé et les facteurs de gravité dans cette population sont mal connus. Nous avons voulu identifier les facteurs de risque associés à des formes sévères de COVID-19 dans une cohorte de patients drépanocytaires infectés par le SARS-Cov2 et hospitalisés.

Matériels et méthodes Cohorte prospective, multicentrique et observationnelle Française incluant des patients drépanocytaires

hospitalisés avec une infection SARS-CoV-2 confirmée (par test RT-PCR sur écouvillon naso-pharyngé) entre mars 2020 et mai 2021. Les données cliniques et le devenir durant l'hospitalisation ont été recueillis. Un modèle de régression logistique multivarié a été utilisé pour identifier les facteurs associés aux formes sévères de COVID-19 définies par le recours à une ventilation mécanique ou un décès intra-hospitalier. Nous avons effectué des comparaisons en fonction des génotypes de drépanocytose.

Résultats 319 patients drépanocytaires, d'âge moyen 27,4 ans (de 2 mois à 85,5 ans), ont été hospitalisés concomitamment à la découverte d'une infection par le SARS-CoV-2. Sept (2,2 %) sont décédés, uniquement des adultes. Chez les adultes, les patients âgés de plus de 40 ans ($n = 59$) présentaient un risque 8,3 fois plus élevé [IC 95 % 2,6–31,2] de décès ou d'intubation par rapport aux patients âgés de 20 à 40 ans ($n = 153$) ($P < 0,001$). Aucun patient de moins de 20 ans n'a été intubé. Lorsque l'on stratifie en fonction de la présence ou non d'une CVO (67 % des patients) ou d'un syndrome thoracique aigu (STA 30,5 %), la survenue d'une intubation ou d'un décès était plus faible chez les patients pour lesquels une CVO ou un STA était présents (aOR : 0,24 [0,06–0,92] ; $p = 0,037$ pour la CVO ; aOR : 0,71 [0,08–6,16] ; $p = 0,760$ pour le STA). En analyse multivariée, le génotype SC ($n = 33$ patients) était indépendamment associé à un risque plus élevé de nécessiter une ventilation mécanique ou de mourir (24,2 % contre 3,6 % pour les patients SS/Sβ0, $P < 0,001$; aOR : 6,99 [IC 95 % 1,42–34,5]). L'âge était l'autre facteur significatif. Par rapport aux patients SS/Sβ0, les patients SC présentaient également un risque plus élevé de survenue de thromboses (28,1 % vs. 6,3 % pour les SS/Sβ0, $P < 0,001$; aOR : 5,86 [IC 95 % 1,59–21,59]). Dans le sous-groupe SS/Sβ0 ($n = 276$), les facteurs associés à la ventilation mécanique ou au décès étaient l'âge, l'indice de masse corporelle, l'hypertension artérielle, le diabète et l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs. L'âge plus élevé était le principal facteur de risque de ventilation mécanique ou de décès chez les patients SC.

Conclusion Nos résultats montrent que les patients drépanocytaires SC hospitalisés avec la COVID-19 ont un risque beaucoup plus élevé d'évolution sévère, associé à davantage de complications thrombo-emboliques. Ces résultats sont surprenant tant ce génotype (20 % des drépanocytaires en France) est considéré comme le moins sévère, associé à une espérance de vie meilleure que les homozygotes. Ces patients SC devraient, avec l'ensemble des drépanocytaires de plus de 40 ans, constituer un groupe de patients ultraprioritaires pour la vaccination, notamment dans des pays où la vaccination est peu accessible. L'utilisation d'une anticoagulation curative chez un patient SC hospitalisé avec la COVID est une question ouverte par ce travail.

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

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.281>

CO082

Tolérance du vaccin anti-COVID19 chez les patients drépanocytaires adultes

A. Corbasson¹, B. Meunier², E. Lecoeur³, A.S. Jannot³, D. Khimoud¹, W. Namaoui¹, L. Joseph², J.B. Arlet^{1,*}

¹ Médecine interne, centre de référence de la drépanocytose, hôpital Européen Georges Pompidou AP-HP, Paris

² Service de biothérapie, hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, Paris

³ Département d'informatique médicale, de biostatistiques et de santé publique, hôpital Européen Georges Pompidou AP-HP, Paris

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean-benoit.arlet@aphp.fr (J.B. Arlet)

Introduction Les patients drépanocytaires adultes sont considérés depuis le début de l'épidémie comme plus fragiles face à la COVID-19. L'analyse de la littérature et des travaux Français montrent que les patients de génotype SC et les plus de 40 ans

Recherche fondamentale et translationnelle en médecine interne

CO083

Les cellules stromales mésenchymateuses de patients sclérodermiques conservent leurs fonctions anti-fibrotiques et immunosuppressives



P. Rozier^{1,*}, M. Maumus², C. Bony², A. Maria¹, F. Sabatier³, C. Jorgensen⁴, D. Noël², P. Guilpain¹

¹ Service de médecine interne et maladies multi-organiques, CHU de Montpellier, Montpellier

² Inserm u1183 irmb, CHU Hôpital Saint Eloi, Montpellier

³ Inserm, inra, c2vn, ap-hm, université d'Aix-Marseille, Marseille

⁴ Service d'immunologie clinique et de thérapies des maladies ostéoarticulaires, département de rhumatologie, hôpital Lapeyronie, CHRU Montpellier, Montpellier

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pauline.rozier@hotmail.fr (P. Rozier)

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pauline.rozier@hotmail.fr (P. Rozier)

Introduction La fibrose, le dysfonctionnement immunitaire et la vasculopathie sont trois mécanismes impliqués dans le développement de la sclérodermie systémique, une maladie complexe multifactorielle encore incomplètement comprise. Les cellules stromales mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux (ASC) et leurs vésicules extracellulaires ont prouvé leur efficacité thérapeutique dans des modèles murins précliniques de ScS [1,2]. Cependant, leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé et pourrait être altéré dans les ASC de patients sclérodermiques (ScS) [3]. L'objectif de ce projet était d'évaluer in vitro l'intérêt thérapeutique d'ASC-ScS et de comparer l'effet anti-fibrotique et immunosuppresseur d'ASC provenant de donneurs sains et de patients ScS. Pour cela, nous avons mis en place un modèle de fibroblastes reproduisant les caractéristiques de fibroblastes ScS par induction au TGFβ (Tβ-Fb).

Matériels et méthodes Les ASC de donneurs sains ou ScS sont isolées de fractions stromales vasculaires et utilisées à passage 3. Des fibroblastes de peau de patients ScS (Fb-ScS) ou de donneurs sains (Fb) ont été isolés et amplifiés in vitro jusqu'au passage 3. Les Fb sont stimulés durant 24 heures à l'aide de 5 ng/mL de TGFβ1 pour obtenir des fibroblastes induits au TGFβ1 (Tβ-Fb). Les Tβ-Fb sont ensuite incubés en coculture avec des ASC saines ou ScS placées dans des inserts (ratio 1 ASC : 3 Tβ-Fb) durant 24 heures. L'expression de différents marqueurs de fibrose et de remodelage de la matrice extracellulaire est quantifiée par RT-qPCR. En parallèle, l'effet immunosuppresseur des ASCs saines et ScS est évaluée dans un modèle de prolifération lymphocytaire utilisant des cellules mononucléées du sang (PBMC) isolées à partir d'un pool de plasmas de donneurs sains et activées par 2,5 μg/mL de phytohématoglutinine.

Résultats Nous avons montré que le modèle induit de fibroblastes Tβ-Fb reproduit les principales caractéristiques morphologiques et moléculaires de myofibroblastes, similaires aux Fb-ScS. Puis nous avons prouvé que les ASC sont capables de moduler l'expression de la plupart des marqueurs myofibroblastiques en régulant le phénotype de Tβ-Fb vers un phénotype de Fb sains. En parallèle, nous avons démontré que les ASC saines ou ScS sont capables de réduire la prolifération de PBMC activées.

Conclusion Nous avons validé l'intérêt du modèle Fb-Tβ obtenu par stimulation de Fb sains à l'aide de TGFβ1 caractérisé par un phénotype proche de celui des Fb-ScS de patients. Ainsi, nous avons montré que les ASC de donneurs sains ou de patients ScS ont un effet anti-fibrotique et immunosuppresseur équivalent. Ces outils

sont les plus à risque de développer des formes sévères. De plus, des crises vaso-occlusives (CVO) peuvent être provoquées par l'infection, ce qui conduit à des hospitalisations plus fréquentes dans cette population. La vaccination prioritaire a donc été recommandée. Cependant, la tolérance du vaccin n'a pas été étudiée dans cette population, notamment le risque de crise induite par l'inflammation ou la fièvre post-vaccinale. Nous avons souhaité étudier les complications liées au vaccins anti-COVID19 dans une cohorte consécutive de patients drépanocytaires adultes.

Patients et méthodes Étude observationnelle rétrospective réalisée sur une cohorte de patients d'un centre de référence Français. Tous les patients de notre cohorte, vaccinés jusqu'au 31 juillet 2021, ont été rappelés systématiquement dans les 2 mois suivant leur injection pour connaître les effets secondaires des vaccins. En plus des effets secondaires attendus, était notifié s'ils avaient eu des CVO à domicile ou des hospitalisations dans les 21 jours suivant le vaccin. La prévalence de CVO hospitalisées a été comparée à celle survenue dans les 3 semaines chez tous les patients drépanocytaires non vaccinés, venus dans la même période en consultation ou hospitalisation de jour (HDJ) dans notre centre.

Résultats Sur une cohorte active d'environ 300 patients, seuls 100 patients drépanocytaires (68 % homozygotes, 22 % de génotype SC ; 55 % de femmes) étaient vaccinés au 31/07/2021. 95 % ont reçu un schéma vaccinal complet. 93 patients ont reçu le vaccin Pfizer, 3 le Moderna, 4 l'Astra Zeneca. L'âge médian des sujets vaccinés était de 30 ans (extrêmes 18-67). L'incidence des hospitalisations dans les 3 semaines était de 12 % après la première dose : 9 CVO simples, une CVO avec syndrome thoracique aigu, une thrombose veineuse profonde dans le bras injecté, une CVO avec séquestration splénique et rupture de rate entraînant un décès. Parmi ces 12 patients, quatre avaient été vaccinés dans les 30 jours suivant une CVO hospitalisée (incluant le patient décédé, vacciné à la fin d'une hospitalisation pour CVO). Dans la même période, l'incidence des hospitalisations sur notre cohorte de patients vus en consultation ou HDJ était de 9 % à 3 semaines (27/285) ($P=0,58$, comparaison non significative par rapport aux vaccinés).

Des CVO gérées à domicile ont été rapportées par 4 patients ayant reçu leur première dose. Les autres complications les plus fréquentes survenant dans les 48 heures suivant la première injection vaccinale étaient les suivantes : douleur musculaire au point d'injection (31 %), asthénie (23 %), courbatures (13 %), céphalées (13 %), fièvre (12 %), [MOU1] [A2] frissons (3 %), nausées (2 %), douleurs oculaires (1 %), orgelet (1 %), règles très douloureuses (1 %), diarrhées (1 %), malaise (1 %), vertiges rotatoires (1 %). Parmi les patients avec fièvre, seuls 2/12 ont été hospitalisés pour CVO.

Enfin, seuls deux des 78 patients ayant eu la deuxième injection (2,5 %) ont été hospitalisés dans les 3 semaines (2 CVO). [MOU1] Peut être pas pour l'abstract mais il faudrait regarder si la majorité de ces 12 patients avec fièvre ne sont pas ceux qui ont été hospitalisés. si c'est le cas on pourra rajouter une phrase en ce sens [A2]3 de ces patients ont fait une CVO et seulement 2 ont été hospitalisés.

Conclusion La tolérance du vaccin anti-COVID19 est très acceptable chez le patient drépanocytaire adulte, avec des effets secondaires minimes, proches de ceux de la population générale. Nos résultats rassurent sur le risque potentiel de CVO nécessitant une hospitalisation induite par l'injection vaccinale, même si la prudence imposerait de se placer à distance d'une crise pour la réalisation du vaccin. Ces résultats devraient diminuer l'appréhension d'une population à risque de la COVID-19 mais réticente à la vaccination, comme le montre le taux insuffisant de patients vaccinés dans notre cohorte, pourtant régulièrement incités à se faire vacciner depuis mars 2021.

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

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.282>