



RIC et Covid-19



Les rhumatologues mobilisés pour protéger leurs patients

Pour pouvoir disposer de données fiables concernant le Covid-19 et la vaccination chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques, les rhumatologues du monde entier ont participé à des registres.

Le Professeur Xavier Mariette, chef du service rhumatologie à hôpital Bicêtre (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), très impliqué au niveau européen, nous explique comment ces registres ont été mis en place et ce qu'ils nous apprennent.

Face à l'ampleur de la pandémie de Covid-19 début 2020, les rhumatologues se sont-ils concertés et organisés aux niveaux français, européen, mondial ?

Dès le début de l'épidémie, les rhumatologues se sont posé la question essentielle : nos patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) ont-ils plus de risque de développer une forme grave de Covid-19, en raison de leur maladie ou de leurs traitements ?

Ils se sont donc mobilisés et organisés, de façon un peu officieuse mais finalement très efficace, au niveau européen avec l'Eular (*European League Against Rheumatism*) et au niveau mondial avec un réseau qui s'est mis en place de façon informelle, la GRA (*Global Rheumatology Alliance*), qui associe des rhumatologues des 5 continents. Rapidement, l'Eular et la GRA se sont réunis pour former une seule grande entité pour étudier tous les cas de Covid chez les patients atteints de RIC, grâce à un registre. Cette entité s'est voulue la plus souple possible, il n'y a pas eu de volonté d'hégémonie, le but étant de colliger les données du monde entier tout en laissant la place aux initiatives nationales.

Pour ma part, j'ai participé à la discussion au niveau de l'Eular : nous avons mis en place une "task force" composée d'une vingtaine de rhumatologues venant d'une dizaine de pays, qui s'est réunie toutes les semaines dès le début du mois de mars 2020.

Au niveau français, un registre national a été mis en place par la FAI²R (Filière de santé des maladies auto-

immunes et auto-inflammatoires rares) et la SFR (Société Française de Rhumatologie) pour recueillir les données concernant tous les RIC : les plus fréquents (polyarthrite rhumatoïde, spondyloarthrite, rhumatisme psoriasique), mais aussi les plus rares (lupus, Sjögren, vascularites, sclérodermie...). Cette initiative française a été mêlée ensuite à celle de la GRA, la France étant un des pays qui a le plus participé au registre de la GRA.

En quoi consiste ce registre international Eular GRA Covid ?

Nous avons incité les rhumatologues du monde entier à répertorier dans ce registre chaque cas de Covid survenu parmi leurs patients atteints de RIC, en précisant de façon anonyme l'âge du patient, son sexe, son rhumatisme inflammatoire, l'activité de sa maladie, ses traitements et ses comorbidités.

À partir de cette énorme base de données, nous avons pu identifier les facteurs de risque de forme grave de Covid (c'est-à-dire d'hospitalisation, de réanimation ou de décès), et proposer des recommandations au niveau européen dès juillet 2020. Cela nous a permis de rassurer et conseiller nos patients sur la base de données solides. ▶



RIC et Covid-19

Aujourd'hui, plus de 8 000 patients atteints de RIC ont été répertoriés dans ce registre, dont plus de 1 200 français. Une analyse sur les 3 700 premiers patients a permis de publier les résultats suivants :

- Le fait d'avoir un RIC n'expose globalement pas à une forme grave de Covid, sauf si la maladie est active, en poussée (et ce quel que soit le RIC).
- Certains médicaments peuvent être associés à une forme plus sévère de Covid. Il s'agit du rituximab, de la corticothérapie continue à plus de 10 mg par jour, du mycophénolate mofétil (MMF) et de l'azathioprine (immunosuppresseurs puissants prescrits dans les vascularites et les connectivites). Selon un article publié récemment, il semble qu'il y ait aussi potentiellement un effet délétère des inhibiteurs de JAK mais ceci doit être confirmé par d'autres études.
- Tous les autres traitements des RIC : méthotrexate, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), Plaquénil®, anti-TNF, anti-IL6, anti-IL17, anti-IL12/23, abatacept, ne sont pas des facteurs de risque de forme plus grave de Covid.
- Parmi les facteurs de risque de forme sévère, on retrouve également les mêmes qu'en population générale : l'âge, le sexe masculin et les comorbidités (obésité, diabète, hypertension artérielle, etc.).

Au regard de ces résultats, que pouvez-vous conseiller aux patients ?

Un premier conseil général, indépendamment du Covid, concerne les corticoïdes : nous avons ici une belle démonstration que la corticothérapie au long cours est un facteur de risque d'infection plus grave. Les patients doivent donc avoir la dose la plus faible possible de cortisone et l'arrêter quand c'est possible.

Les autres traitements à risque (rituximab, MMF, azathioprine) sont habituellement nécessaires pour le bon contrôle de la maladie, ils ne peuvent pas être arrêtés. Il faut donc particulièrement encourager ces patients à se faire vacciner et à respecter les gestes barrières.

Lorsque les vaccins contre le Covid-19 sont arrivés en France début 2021, que savaient les rhumatologues par rapport aux RIC et à leurs traitements ?

On ne savait rien, puisque ces patients ont été exclus des essais thérapeutiques. On savait qu'en population générale, les vaccins avaient une efficacité d'environ 90 à 95 % et une tolérance parfaite, suite aux études menées sur 40 000 personnes (20 000 placebos / 20 000 vaccinés). Nous supposons qu'il en serait de même pour nos patients atteints de RIC, comme c'est le cas pour la plupart des vaccins, mais il fallait le démontrer, avoir des données scientifiques.

Au sein de la *task force* de l'Eular, j'ai alors proposé de mettre en place un registre pour répertorier les patients atteints de RIC et vaccinés contre le Covid-19, en colligeant les effets secondaires et les éventuelles poussées de la maladie. Il s'agit du registre européen Eular Covax. À ce jour, 2 500 patients (dont la moitié sont français) ayant une maladie rhumatologique sont colligés dans ce registre, dont 93 % ont reçu les deux doses de vaccin (la plupart de Pfizer ou Moderna, un peu moins d'Astra-Zeneca). Le fait de ne pas se limiter aux RIC permet d'avoir un groupe contrôle de patients atteints d'autres maladies, comme l'arthrose par exemple.

Les premiers résultats ont été présentés au Congrès de l'Eular qui vient de se tenir en juin. Seulement deux effets secondaires graves ont été déclarés et sans doute sans lien avec le vaccin. Aucun cas de thrombose n'a été signalé. Seuls 5 % des patients ont eu une poussée modérée de leur rhumatisme inflammatoire suite à la vaccination. Ces premiers résultats sont encourageants car ils montrent la même tolérance pour les patients atteints de RIC que pour la population générale.

Ce registre permettra-t-il d'avoir des données sur l'efficacité de la vaccination chez les patients atteints de RIC ?

Probablement pas. Il y a deux façons de juger l'efficacité de la vaccination :

- Répertorier les patients qui vont développer un Covid après la vaccination, mais pour cela il faut un suivi prolongé que nous n'avons pas encore.
- Vérifier si les patients ont développé des anticorps suite à la vaccination. Pour cela, il faut des analyses biologiques, ce qui n'est pas prévu dans ce registre.

Des études sont prévues pour évaluer cette efficacité chez les patients atteints de RIC, dont une étude nationale coordonnée par la SFR et dirigée par le Pr Jacques Morel. Dans mon service et mon laboratoire, nous avons mis en place une étude pour évaluer la réponse vaccinale chez nos patients atteints de RIC, en mesurant d'une part les anticorps neutralisants (grâce à une sérologie), et d'autre part la réponse cellulaire, beaucoup plus difficile à mesurer. De nombreux centres font ce type d'études dédiées et on peut dire que globalement, les patients atteints de RIC s'immunisent de façon tout à fait satisfaisante. Mais là encore, certains médicaments entraînent une moins bonne réponse vaccinale et il s'agit des mêmes traitements que ceux exposant à un risque de Covid sévère : le rituximab, et à un moindre degré le MMF et l'azathioprine.

La grande majorité des patients ayant reçu du rituximab dans les 6 mois précédant la vaccination ne développent pas d'anticorps. Cependant, il semblerait qu'ils développent quand même une réponse cellulaire, d'après les résultats très préliminaires d'une étude publiée sur 5 malades.



Qu'en est-il pour les autres traitements ?

Pour les inhibiteurs de JAK, nous manquons encore de données. Pour la corticothérapie, il semblerait que la réponse vaccinale soit assez bonne. Pour tous les autres traitements (méthotrexate, anti-TNF, etc.), il y a une très bonne réponse vaccinale, quasi-équivalente à la population générale. Habituellement, les populations âgées et les personnes immunodéprimées répondent moins bien à la vaccination, ici ce n'est pas le cas (à part les exceptions que nous venons de voir) et c'est une très bonne nouvelle.

Aujourd'hui, une 3^e dose de vaccin est recommandée pour les patients sévèrement immunodéprimés.

Quels sont les patients concernés ? Une 3^e dose est-elle utile pour les patients n'ayant pas développé d'anticorps suite aux deux premières doses ?

Les patients atteints de RIC concernés par la 3^e dose sont ceux traités par rituximab, corticothérapie à plus de 10 mg par jour, azathioprine, MMF et peut-être les inhibiteurs de JAK (à confirmer). Il n'y a aucune raison de faire une 3^e dose chez les patients recevant les autres traitements.

Il n'y a pas encore de recommandations globales concernant cette 3^e dose et nous n'avons pas de réponse définitive à votre seconde question. Dans ma pratique, en cette période où nous manquons encore de doses de vaccins (ce qui – j'espère – devrait changer durant l'été), je prescris systématiquement une sérologie anti-Spike pour les patients qui reçoivent l'un des traitements cités plus haut, deux à quatre semaines après la deuxième dose.

Si la sérologie est positive (on peut estimer un bon niveau d'anticorps à 250 U), il n'est pas nécessaire de faire une 3^e dose. Si elle est positive mais faible (100 U ou en-dessous), c'est une bonne indication pour une 3^e dose. Si elle est à 0 (ce qui concerne 60 % des patients sous rituximab), je recommande une 3^e dose et je prescris une nouvelle sérologie 15 jours après. Mais surtout, je recommande la vaccination de l'entourage proche pour protéger le patient, et bien sûr le respect des gestes barrières.

Pensez-vous qu'il faudra un rappel de vaccin chaque année, comme pour la grippe ?

Il est difficile de faire des prédictions. Si des variants apparaissent avec une moins bonne réponse vaccinale et si l'immunité post-vaccinale diminue progressivement, il faudra sans doute faire un rappel cet hiver puis probablement un rappel annuel. Il s'agira de vaccins à ARN messenger car ils permettent de s'adapter rapidement aux variants (on peut fabriquer un nouveau vaccin en 6 semaines et y intégrer 3 ou 4 variants). Actuellement, au moins 4 variants sont apparus depuis la souche originelle : anglais, sud-africain, brésilien et indien. Ils restent tous sensibles au vaccin, même si certains – comme le variant indien – le sont un peu moins, surtout chez les patients n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin.

Peut-on espérer l'éradication du virus SARS-CoV-2 ?

Théoriquement oui, si on arrive à vacciner suffisamment et s'il n'y a pas de nouveaux variants plus dangereux. Mais il faut étendre la vaccination aux pays pauvres, pour atteindre une couverture vaccinale de 80 % de la population mondiale, ce qui peut demander encore un, deux ou trois ans. On peut également imaginer que ce virus devienne beaucoup moins agressif pour pouvoir continuer à se répliquer. Comme d'autres coronavirus, le SARS-CoV-2 pourrait devenir la cause de maladies tout à fait bénignes telles que des rhumes.

La recherche de traitements du Covid-19 : les rhumatologues impliqués

2 à 3 % des malades du Covid-19 sont hospitalisés en service de médecine ou en réanimation pour une forme hyper inflammatoire, une pneumonie qui nécessite une oxygénation. Ils sont traités par cortisone (dexaméthasone) à très fortes doses durant quelques jours pour combattre cette hyper-inflammation délétère.

D'autres anti-inflammatoires, notamment ceux prescrits dans les rhumatismes inflammatoires, sont testés. Le tocilizumab (anti-récepteur de l'IL6) a sans doute un intérêt dans les formes sévères, une méta-analyse est en cours par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et devrait être prochainement publiée. Dans la première phase de l'essai français CORIMUNO-TOCI que j'ai co-coordonné, mené sur des patients hospitalisés, le tocilizumab a permis de diminuer de près de 50 % la proportion de patients devant être transférés en réanimation. Nous venons de publier un article démontrant qu'il améliore également le taux de survie, sur un suivi de 3 mois chez les malades les plus inflammatoires. Un essai français, nommé TOCIDEX, compare actuellement un groupe traité par dexaméthasone seule avec un autre traité par dexaméthasone + tocilizumab.

Le baricitinib, inhibiteur de JAK prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde, est également testé dans le Covid sévère, de même que des anticorps non encore commercialisés mais positifs dans des essais de phase 2 dans la PR : les anti-GM-CSF.

Pour les formes moins graves, la colchicine – traitement de la goutte (le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent) – semble avoir un intérêt d'après un essai qui vient d'être publié.

En conclusion, les médicaments ciblant l'inflammation sont prometteurs dans les formes sévères de Covid-19. Ainsi, les rhumatologues – qui sont les spécialistes de l'inflammation – sont très impliqués et doivent le rester dans la recherche sur le Covid-19, non seulement pour les patients atteints de RIC mais également pour la population générale.