



**HAL**  
open science

# COVID-19 et rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte: après les vagues successives, que reste-t-il sur le sable?

Simon Cadiou, Marion Hervouet, Theau Cavillon, Pascal Guggenbuhl,  
François Robin

## ► To cite this version:

Simon Cadiou, Marion Hervouet, Theau Cavillon, Pascal Guggenbuhl, François Robin. COVID-19 et rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte: après les vagues successives, que reste-t-il sur le sable?. *Revue du Rhumatisme*, 2023, *Revue Du Rhumatisme*, 10.1016/j.rhum.2023.09.023 . hal-04358381

**HAL Id: hal-04358381**

**<https://hal.science/hal-04358381>**

Submitted on 8 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

COVID-19 et rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte : après les vagues successives, que reste-t-il sur le sable ?

COVID-19 and chronic rheumatic diseases : what happens after outbreak?

Simon Cadiou <sup>1</sup>, Marion Hervouet <sup>1</sup>, Théau Cavillon <sup>1</sup>, Pascal Guggenbuhl <sup>1,2</sup>, François Robin <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> CHU de Rennes, service du Rhumatologie, Hôpital Sud, France

<sup>2</sup> UMR 1241, Institut NuMeCan (Nutrition Metabolisms and Cancer), Université Rennes, France

Journal Pre-proof

**Résumé:**

L'impact de la COVID-19 n'a pas épargné le monde rhumatologique. Plus particulièrement, l'impact direct de la COVID-19 et de ses vaccins sur l'apparition d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) ou le déclenchement d'une poussée est une question entière. La COVID-19 a probablement joué le rôle de facteur déclenchant de RIC *de novo* et de poussées de RIC existant durant la pandémie. Les données disponibles sont cependant à interpréter avec précautions. Les études sur les effets post-COVID19 portent beaucoup sur le début de la pandémie et sont donc probablement difficiles à extrapoler aujourd'hui. Les modalités de recueil des poussées (auto-déclarations) et d'accès aux soins au début de la pandémie sont par exemple des facteurs à prendre en compte dans l'interprétation des données. Pareillement, l'existence de RIC *de novo* ou de poussées de RIC post-vaccination ne peut être confirmée au vu des données actuelles. Même si des poussées post-vaccinales sont décrites dans la littérature, des preuves de bonne qualité en comparaison à une autre vaccination ou à un suivi courant manquent encore. Enfin, la présence d'un éventuel sur-risque de RIC *de novo* ou de poussées de RIC connues serait peut-être difficilement transposable à l'heure actuelle au vu des évolutions des schémas vaccinaux et d'effets possiblement différents entre primovaccination et rappel. Ces données sont cependant utiles dans la compréhension et la description de l'impact que peut avoir une infection virale ou la vaccination sur les rhumatismes inflammatoires chroniques.

**Mots-clefs** : COVID-19 ; rhumatisme inflammatoire chronique ; vaccin

**Abstract :**

The COVID-19 impact has not spared the world of rheumatology. The direct impact of COVID-19 and its vaccines on the onset of chronic rheumatic diseases (CRD) or the triggering of a relapse is still debating. COVID-19 is probably a trigger for *de novo* CRD and CRD flares during the pandemic. However, available scientific data must be interpreted with caution. Studies on post-COVID19 effects focus largely on the early stages of the pandemic, and are therefore probably difficult to extrapolate today. For example, the way in which flares were recorded (self-reporting) and access to care at the start of the pandemic are factors to be considered when interpreting the data. Similarly, the existence of *de novo* CRD or post-vaccination CRD flares cannot be confirmed based on current scientific data. Even if post-vaccination flares are described in the literature, good-quality evidence in comparison with another vaccination or with routine follow-up is still lacking. Finally, the presence of a possible excess risk of *de novo* CRD or known CRD flares may be difficult to be applied nowadays, given the evolution of vaccine regimens and the possibly different effects of primary and booster vaccination. However, these data are useful in understanding and describing the impact of viral infection or vaccination on chronic rheumatic diseases.

**Keys-words :** COVID-19 ; chronic rheumatic diseases ; vaccine

## 1. Introduction : de la difficulté à la lecture des données

A l'heure où la pandémie mondiale à SARS-CoV-2 ne semble enfin plus faire de vagues, l'impact sur notre société et notre système de soins a été phénoménal ces trois dernières années. La rhumatologie n'a pas été épargnée et les conséquences sur la discipline ont été nombreuses : difficultés dans l'évaluation de la balance bénéfices / risques des traitements immunosuppresseurs face à un agent pathogène nouveau ; développement de la téléconsultation et de la télémédecine, rendu nécessaire par des confinements répétés ; adaptation de nos pratiques thérapeutiques dans les Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (RIC) à la lumière de la vaccination et des traitements anti-COVID19 ; développement de formes articulaires de COVID19 long. Aussi, les liens entre la COVID19 et les RIC sont multiples et la synthèse bibliographique conséquente.

La question de l'imputabilité d'une infection ou de la vaccination COVID19 dans l'apparition ou le déséquilibre d'un RIC connu apparait comme une question plus pragmatique. Ce questionnement est souvent soulevé par le patient lui-même dans les suites d'un déséquilibre objectif ou ressenti de son RIC, contrastant avec des éléments de réponse de *evidence based medicine* s'appuyant généralement sur des études épidémiologiques de grande taille, pouvant difficilement s'adapter à l'échelle individuelle. Ainsi, de nombreux *case reports* ont alerté au début de la pandémie (et plus tardivement avec les vaccins) sur une temporalité entre la COVID19 et l'apparition et/ou le déséquilibre d'un RIC qui semblait rendre manifeste un lien de causalité direct.

Face à cette profusion d'informations, potentiellement contradictoires, l'une des difficultés est d'authentifier des effets réellement imputables à la COVID19 ou à la vaccination au sein d'un bruit de fond commun, avec une campagne vaccinale globale et massive synchrone de pics des vagues de COVID19, comme en témoigne notre Figure 1 (données [santepubliquefrance.fr](https://www.santepubliquefrance.fr)). C'est donc par soucis de clarification que cette monographie et revue narrative de la littérature va aborder les symptômes articulaires directement associés à la COVID19 (hors COVID long) et les potentielles conséquences d'une infection ou de la vaccination sur les principaux RIC.

## 2. La COVID-19 : quels symptômes à la phase aiguë pour le rhumatologue ?

L'infection aiguë à SARS-CoV-2 est associée à des symptômes articulaires non spécifiques de type « syndrome grippal » alliant fièvre et arthromyalgies à des signes ORL (anosmie et dysgueusie) et pulmonaires (toux, dyspnée). L'évolution des symptômes de la COVID19 est difficile à suivre et à décrire depuis son origine du fait d'une évolution du phénotype de l'infection au cours des trois dernières années de pandémie. La diminution des anosmies avec le variant omicron comparativement aux premiers variant alpha et beta [1] ou la survenue de conjonctivites, pourtant symptômes de la maladie ayant mené à sa description [2], en sont des exemples. Cependant, si les principaux symptômes pulmonaires et ORL de la COVID-19 sont survenus en proportion variable au cours de la pandémie, les symptômes articulaires autres que les arthromyalgies classiques du syndrome pseudo-grippal semblent assez rares.

Au début de la pandémie, plusieurs cas d'arthrites ont été décrits chez des patients atteints d'une infection aiguë à SARS-CoV2 [3]. Cependant, le virus n'a jamais été identifié par PCR du génome viral sur liquide synovial, et un diagnostic alternatif microcristallin était retenu (2 gouttes et 2 arthrites à dépôts de pyrophosphate de calcium). Six cas d'arthrites réactionnelles post-COVID19 ont également été rapportés dans les 8 à 21 jours [4], avec des atypies puisqu'il n'existait pas d'arguments classiques pour une arthrite réactionnelle: âge plutôt élevé et absence du HLA B27 notamment.

D'authentiques arthrites virales liées au SARS-CoV-2 semblent cependant exister, comme un cas de polyarthrite aiguë [5], apparue lors d'une infection à la COVID-19, sans diagnostic différentiel évident (bilan immunologique négatif, absence d'argument pour une cause microcristalline). Cependant, la recherche d'ARN par PCR n'avait pas été effectuée. Dans une revue de littérature de 2022 sur 419 articles [6], 33 cas seulement ont été retenus comme de potentielles arthrites virales. On note cependant qu'une recherche du génome du SARS-CoV-2 par PCR ou culture cellulaire sur liquide articulaire n'a été réalisée que chez trois patients, et qu'elle était à chaque fois négative. Il est donc difficile d'affirmer avec certitude que le SARS-CoV-2 rejoigne la longue liste des virus arthritogènes comme le parvovirus B19, les hépatites alphabétiques, la rubéole ou encore les oreillons (liste non limitative) [7]. Cependant, dans cet article, certains patients avaient une positivité d'anticorps anti-nucléaires, des facteurs rhumatoïdes ou des anticorps anti-CCP (3 patients), ou encore une atteinte axiale et le gène HLA-B27 (4 patients), positionnant finalement plutôt la COVID-19 comme révélateur et déclencheur d'un rhumatisme sous-jacent plus qu'un rôle direct arthritogène. Quelques cas d'oligoarthrites ou de polyarthrites

aigues séronégatives post-COVID19, sans diagnostic différentiel évident et spontanément résolutive, ont été plus récemment décrits [8]. Finalement, la très faible proportion de cas rapportés comparativement à l'ampleur de la pandémie mondiale semble confirmer la rareté du rôle arthritogène direct de la COVID-19.

Par ailleurs, il semble que certaines formes d'infection à la COVID-19 puissent mimer des pathologies systémiques, notamment le « syndrome inflammatoire multisystémique de l'adulte » (*multisystem inflammatory syndrome in adults, MIS-A*), plus fréquemment décrit chez l'enfant et l'adolescent [9]. Les symptômes sont essentiellement un rash cutané, des myocardites ou péricardites, des troubles digestifs aspécifiques, une insuffisance rénale et des troubles neurologiques allant des crises convulsives à la confusion et aux troubles de la vigilance [9,10]. Les critères diagnostiques sont assez peu spécifiques et les symptômes articulaires absents.

### **3. RIC post-infection COVID-19**

#### **a. Rhumatismes *de novo***

Le tout premier cas de polyarthrite rhumatoïde (PR) déclarée dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2 a été décrit par Perrot et al. au moment de la première vague épidémique française [11]. Il s'agissait d'une femme de 60 ans sans antécédent qui avait présenté, en mai 2020, une polyarthrite aiguë 25 jours après la COVID-19 et une augmentation du titre des anti-CCP et des facteurs rhumatoïdes dans son suivi, mais aussi des anticorps anti-SSA et anti-SSB, sans pour autant présenter l'épitope partagé après génotypage HLA complet. Cette première description illustre, tôt durant la pandémie mondiale, l'interrogation de la part de la communauté scientifique et médicale du rôle de la COVID-19 dans la survenue de maladies auto-immunes. D'autres auteurs ont alerté sur le risque d'apparition de lupus érythémateux systémique (LES) dans les suites d'une infection à SARS-CoV-2 [12], avec le risque de méconnaître ou de retarder le diagnostic du LES en raison de symptômes cliniques et anomalies biologiques similaires (dyspnée, atteinte rénale, thrombopénie et lymphopénies). L'apparition d'une pseudo-polyarthrite rhizomélisque (PPR) induite par le SARS-CoV-2 a été décrite par Manzo et al en 2021 [13]. Le mécanisme évoqué était celui d'un syndrome inflammatoire majeur lié à la COVID-19 et de l'augmentation du niveau d'interleukine 6 dont l'importance est connue dans la PPR. L'administration de tocilizumab (anti-IL6R) avait alors permis une amélioration clinique de la PPR et de la COVID-19. Néanmoins

ces descriptions de cas isolés ne prouvent pas la présence d'une association directe entre RIC *de novo* et COVID-19.

Pour tenter d'avoir des éléments de réponse plus objectifs, il est nécessaire d'avoir des études épidémiologiques. La principale étude a porté sur la période entre Janvier 2020 et Décembre 2021 [14] à l'échelle mondiale via le réseau TriNetX. La population était constituée de patients indemnes de maladie auto-immune, non vaccinés, répartis en deux groupes de 887 455 patients appariés sur les caractéristiques démographiques. Il y avait un groupe PCR COVID-19 positive et un groupe négatif (ou sans tests). L'apparition d'une maladie auto-immune a été observée entre les 1 et 6 mois suivant la date index (basée sur l'âge des patients COVID+ au moment de la PCR+). Il y avait un surrisque d'avoir de très nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires dans le groupe PCR COVID-19 positive, avec des Hazard Ratio ajustés entre 2 et 3 et statistiquement significatifs. Il s'agissait d'un surrisque de PR, spondylarthrites, mais aussi psoriasis, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), sclérodermie, syndrome de Sjögren, LES, Behçet, vascularites, PPR et même diabète de type 1. Bien que cet article ait récemment fait l'objet d'un éditorial dans Nature Reviews [15] concernant ce risque jugé « élevé » de maladies auto-immunes post-COVID19 (en citant aussi un article semblable, toujours en cours de peer-review, montrant des conclusions similaires sur 640.000 patients), on note que la fréquence de l'ensemble de ces maladies auto-immunes et inflammatoires reste faible étant donné la population de 887 000 patients, avec par exemple une incidence de la PR (qui était le RIC le plus fréquent) de 0,32% dans le groupe COVID + versus 0,12% dans le groupe non COVID sur les 6 mois suivant la date index. Dit autrement, il serait nécessaire que 500 patients contractent la COVID-19 pour voir apparaître une PR supplémentaire dans les 6 mois, ce qui paraît à la fois conséquent en termes de population à exposer, mais assez peu si l'on considère l'effet que cela aurait eu sur les quelques 40 millions de cas survenus en France depuis le début de la pandémie (soit 80.000 cas potentiels comparativement à la période pré-pandémique). Par ailleurs, l'incidence de la PR rapportée de 0,12% dans le groupe non COVID dans cette étude sur 6 mois est bien plus élevée que la prévalence pré-COVID19, estimée à environ 0,04 % [16] par an en France, avec une prévalence de 0,47% [17]. Un plus grand recul évolutif sera donc intéressant pour juger s'il existe une augmentation véritable de l'incidence dans les suites de la vaccination COVID-19.



A contrario, une étude sur la population sud-coréenne via les données du système d'assurance maladie national, a montré l'absence de modification de l'incidence de la PR, des SpA, PPR, sclérodermies et syndrome de Sjögren chez les sujets non vaccinés durant l'année 2020 comparativement aux années 2016-2019 [18], permettant là aussi une évaluation de l'effet de la COVID-19 sur la prévalence des maladies auto-immunes et inflammatoires à une époque sans vaccination. Dans cette étude, les auteurs rapportent même une plus faible incidence des maladies de Behçet, des myosites inflammatoires et du LES durant cette même période. Ainsi selon les auteurs, il ne semble pas exister de « trigger SARS-CoV-2 » dans la polyarthrite rhumatoïde tout comme d'ailleurs dans la majorité des connectivites, voire même un effet protecteur global des mesures barrières. Ces données sont à prendre avec précaution du fait d'une circulation du virus en Corée du Sud parmi les plus faibles au monde au plus fort de la pandémie, pouvant donc sous-estimer l'impact de la COVID-19 sur l'apparition de RIC dont la PR. Il est évoqué un moindre recours médical des patients au cours de la pandémie et donc un sous-diagnostic peut aussi être évoqué. Les auteurs ont aussi évalué deux maladies « contrôles », la goutte et l'hypertension artérielle, sans rapport apparent avec un effet immunologique éventuel de la COVID-19. Ces deux maladies sont survenues de façon similaire en 2020 comparativement à la période pré-COVID19, et font donc évoquer aux auteurs un effet immunologique et non un effet lié aux variations du recours aux soins.

Au final, malgré un recul important depuis le début de la pandémie, il existe peu d'études épidémiologiques d'envergure à avoir montré un surrisque de maladies auto-immunes post-COVID-19, ce qui peut aussi constituer en soit un argument indirect (et avec le risque de biais de publication des études aux résultats négatifs) à l'absence d'impact du SARS-CoV-2 sur l'augmentation de la fréquence des RIC.

Ces études épidémiologiques sont à interpréter avec précaution. L'association de la COVID19 avec la diminution ou l'augmentation des maladies auto-immunes n'implique pas forcément un lien de causalité. En effet, on peut penser que les patients ayant contracté la COVID-19 durant la période de pandémie ont eu un moins bon respect des mesures de protections non pharmacologiques, qui protègent également contre de nombreuses viroses et donc contre autant d'autres déclencheurs potentiels (comme l'Ebstein Barr Virus ou le cytomegalovirus [14]) pouvant aussi expliquer un surrisque de maladies auto-immunes chez les patients COVID +. D'un autre côté, les mesures barrières ont également pu permettre une diminution de la fréquence des maladies auto-

immunes par diminution de tous les facteurs infectieux viraux chez les patients les ayant respectées et n'ayant donc pas contractés la COVID-19 ni d'autres viroses. Les comportements et expositions environnementales (tabagisme, particules fines) ont également pu être modifiés par la COVID-19 et non pris en compte dans ces études. Une autre limite à la transposition de ces résultats en pratique clinique pourrait aussi être liée à des prédispositions génétiques différentes. Ainsi, Chang et al. [14] ont montré que le surrisque de lupus post COVID-19 était plus fréquent dans les populations asiatiques (HR ajusté : 3.56 (1.53, 8.29)) et de spondylarthrite ankylosante et psoriasis chez les patients afro-américains (HR ajusté 3.18 (1.49, 6.79)). Les populations caucasiennes (qui représentait 64% des 1,6 millions de patients de l'étude) étaient exposées à un surrisque global plus marqué de maladies auto-immunes et inflammatoires avec un HR ajusté de 1.15 (1.10, 1.20).

Les conclusions portées sur la survenue de RIC post-COVID19 au début de la pandémie restent donc équivoques, et sont, de plus, probablement difficilement transposables actuellement en raison d'une immunisation efficace, naturelle ou vaccinale, chez une majorité de patient, et de l'existence de traitement anti-COVID (anticorps monoclonaux ou nirmatrelvir / ritonavir par exemple) pouvant participer à atténuer la réponse inflammatoire et donc les potentiels effets sur le système immunitaire.

#### **b. Poussées de RIC connus**

Tôt dans la pandémie, l'étude Euro-COVIMID [19] avait mis en évidence une prévalence augmentée de poussées du RIC (PR, SpA, ACG, Sjögren, LES) dans le groupe COVID-19 positif comparativement au COVID-19 négatif: 32,8 % *versus* 21,1 %,  $p < 0,05$ . Une autre étude a été réalisée sur 666 patients suisses atteints de PR et spondylarthrites (SpA, spondylarthrites ankylosantes et rhumatismes psoriasiques) entre Janvier et Juin 2020 [20]. Cette étude n'a cependant pas comparé directement les patients atteints de RIC ayant été infecté au non infecté, mais a comparé l'activité de la maladie selon des scores subjectifs remplis par les patients (score RADAI pour la PR, BASDAI pour les SpA et EVA globale), en prenant le patient comme son propre témoin au cours de trois périodes : prépandémique, première vague de COVID-19 et confinement, et post-confinement. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative des scores d'activité des RIC, malgré une baisse significative et transitoire de l'observance des traitements de fond durant le confinement, notamment bDMARDs.

D'autres articles font état d'un déséquilibre du rhumatisme dans les suites d'une COVID-19, avec des déterminants plus difficiles à établir. Di Iorio et al. ont publiés en mai 2022 une série prospective de 174 patients majoritairement atteints de PR (40% des RIC) et ayant eu la COVID-19 entre Mars 2021 et Janvier 2022 [21]. La moitié des patients ont eu une modification de leurs DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) suite à une COVID-19, comprenant principalement une suspension, mais aussi un espacement, une diminution de dose ou un changement de molécule. L'autre résultat intéressant de l'étude de Di Iorio et al. était la survenue de poussées du RIC dans 41% des cas dans les suites d'une COVID-19, majoritairement dans le mois. Cela peut être un facteur confondant de poussées de RIC post-COVID par simple diminution de la pression thérapeutique immunosuppressive en contexte de maladie infectieuse mal connue au début de la pandémie et potentiellement grave. L'étude Euro-COVIMID montre d'ailleurs que le changement des traitements de fond, initialement par principe de précaution, a intéressé 20% des patients entre Juin et Décembre 2020, alors que la prévalence de la COVID-19 était de 4,0 %. Ce surrisque de poussées de RIC lié à la modification du traitement du rhumatisme dans le contexte du début de la pandémie a par exemple été démontré dans une étude chez des patients lupiques [22]. Dans le cas des SpA, en plus des traitements immunosuppresseurs, il faut aussi intégrer la notion évoquée en début de pandémie de surrisque de forme grave de COVID-19 sous anti-inflammatoires qui a pu faire abandonner ce type de traitement [23]. Enfin, dans une étude égyptienne comparant les régions Nord et Sud [24] et portant sur 1037 patient atteints de PR, les poussées étaient plus fréquemment observées dans la région Nord où la COVID-19 était plus fréquente, mais l'accès au médecin également plus facile, avec des modifications de traitement et des poussées plus fréquentes.

Ces articles nous rappellent donc que le diagnostic de poussée dans les données de vraie vie est aussi conditionné à l'accès aux soins et qu'au plus fort de la pandémie, celui-ci n'était pas équivalent entre pays et au sein même de ceux-ci. Ils nous rappellent également que la gestion des DMARDs et autres traitements *a priori* ou *a posteriori* d'une infection, à un moment où leur impact pronostique sur la COVID-19 était inconnue, a joué une sur l'activité de la maladie durant cette période. Depuis, plusieurs données rassurantes ont été publiées sur le risque de COVID grave chez les patients atteints de RIC en dehors de ceux traités par rituximab [25,26] et ont modifié nos pratiques. On peut, là encore, légitimement s'interroger si ce risque de poussée de RIC dans le

contexte des premières vagues peut encore s'appliquer à l'heure actuelle, notamment après la mise en place de la vaccination contre la COVID-19 à partir de la seconde vague.

#### **4. RIC et vaccination COVID-19**

Les vaccinations en masse au cours des années 2021-2022 ont rapidement fait se poser la question de poussées des rhumatismes post-vaccination. A l'heure où la virulence de la COVID tend à diminuer, la vaccination reste pourtant primordiale et son impact éventuel sur la survenue ou le déséquilibre des RIC reste un sujet d'actualité.

##### **a. Vaccinations COVID-19 en contexte de RIC préexistants**

Une vaste étude menée aux Etats-Unis sur 5619 patients durant la période d'avril à août 2021 [27] permet d'analyser et de pointer les différences observées dans la littérature sur la fréquence des poussées selon les études. Dans cet article, les données post-vaccinations étaient rapportées par les patients eux-mêmes, ne permettant donc pas d'avoir la certitude d'une poussée du RIC au regard des standards d'évaluation clinique de l'activité de la maladie comme le DAS-28 CRP dans la PR. Cependant, la poussée était définie comme un événement ayant nécessité un changement du traitement (majoration de dose ou changement de molécule) ce qui reste un argument fiable. Les auteurs ont constaté que les poussées étaient plus fréquemment rapportées (OR 1.44, 95% CI 1.07, 1.95) avec le vaccin ChAdOx1-S (Oxford-AstraZeneca) qu'avec le vaccin ARN messenger BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) qui concernait 65,8% des patients et qui a aussi été majoritairement utilisé en Europe. Les autres facteurs favorisant une poussée rapportée par le patient étaient une précédente réaction à un autre vaccin (OR 2.50, 95% CI 1.76, 3.54) ainsi que le sexe féminin (qui représentaient 85% des patients, OR 2.71, 95% CI 1.55, 4.72). La prévalence de poussées de RIC rapportées par les patients dans les 2 mois suivant la vaccination était de 4,9%. Lorsque l'on regardait dans les détails les différents RIC, en prenant comme référence la polyarthrite rhumatoïde et après analyse multivariées, les poussées déclarées étaient plus fréquentes dans le LES (prévalence 6,7% ; OR 1.51, 95% CI 1.03, 2.20), le rhumatisme psoriasique (7,9% ; OR 1.95, 95% CI 1.20, 3.18) et la PPR (8,1% ; OR 1.94, 95% CI 1.08, 2.48). Elles étaient moins fréquentes dans les myopathies inflammatoires (1,9% ; OR 0.54, 95% CI 0.31, 0.96). A noter cependant que les données sur la

nature des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs n'étaient pas détaillées, alors que ces traitements pourraient constituer un facteur confondant dans l'importance de la réponse immunitaire post-vaccinale et le risque de poussée du RIC.

L'étude internationale COVAD, réalisées à différents moment de la pandémie et de dans la campagne vaccinale dans plus de cents pays [28,29], portait aussi dans ses premières données sur les auto-déclarations de poussées. Dans COVAD-1 de 3452 patients (dont la moitié atteints de PR et le LES) [30], Jagtap et al. ont montré une prévalence de poussées déclarées par les patients de 11,3%. La proportion de modification du traitement immunomodulateur, considérée comme un argument indirect pour une poussée diagnostiquée par le praticien, était de 14,8%. La corrélation entre ces deux variables était cependant modérée ( $\kappa = 0,403$ ), questionnant sur la fiabilité des « poussées » diagnostiquées par auto-déclarations ou par méthode indirecte. Le délai moyen était de 57,5 jours, ce qui est également une délai improtant pour juger d'une éventuelle imputabilité du vaccin dans la survenue d'une poussée en l'absence de groupe contrôle. Deux résultats sont cependant intéressants dans cette étude. D'une part, les poussées auto-déclarées étaient plus fréquentes en analyse multivariée chez les patients atteints de pathologies psychiatriques (anxiété, dépression, insomnies) avec un OR à 1.7 (1.1, 2.6), avec le vaccin mRNA-1273 (Moderna) avec un OR à 1.5 (1.09, 2.2) et lorsqu'il existait plusieurs maladies auto-immunes avec un OR à 1.4 (1.1, 1.7). Une corticothérapie en cours était protectrice, avec un OR à 0.6 (0.5, 0.8). D'autre part, les poussées semblaient moins fréquentes au fur et à mesures des doses, avec des poussées auto-déclarées dans 16.9%, 10.6% et 7.7% dans les suites des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes doses, respectivement.

Un des problèmes rencontrés dans ces études sur les poussées post-vaccination est la définition des poussées. Par souci pratique et de rapidité d'obtention des données, l'auto-déclaration par les patients a souvent été utilisée. Cette modalité peut tout être intéressante, notamment dans la PR où il a été démontré que l'auto-évaluation de l'activité de la maladie peut permettre de dépister une poussée aussi efficacement qu'un examen clinique et échographique [31]. On se rend cependant compte que dans certaines pathologies ces modalités de recueil peuvent être mises à défaut. On peut, par exemple, se questionner sur les poussées plus fréquemment rapportées dans la PPR dans l'étude américaine de Rider et al. [27], en raison de symptômes peu spécifiques d'arthromyalgies et de syndrome inflammatoire post vaccinal possible. En considérant par ailleurs que la PPR est

une maladie qui guérit habituellement contrairement aux autres RIC de cette étude, on peut supposer qu'une majoration transitoire et modérée de la corticothérapie été plus facilement prescrite pour la PPR par rapport aux autres RIC, avec moins d'enjeux qu'une modification de DMARDs. Le cas échéant, cela a pu être enregistré comme une poussée (auto-déclarée ou ayant nécessité un changement de traitement). L'autre exemple est celui des réactions systémiques d'arthromyalgies dans les myopathies inflammatoires, dont les symptômes peuvent être cliniquement proches des symptômes de rechutes d'une PPR. Il existe des données dans les myopathies inflammatoires concernant un surrisque d'effets indésirables des vaccins plus marquées dans selon le registre COVAD [32,33] sur plus de 1000 patients, non confirmé dans une étude ayant utilisé un suivi standard et des critères d'évaluation de la maladie [34]. Au final, la moins bonne fiabilité d'une poussée rapportée par le patient comparativement aux critères d'activité de la maladie des RIC classiquement utilisés en recherche est la grande limite de ces études.

Une vaste étude, européenne, a été réalisée chez 4604 patients avec un RIC [35] entre février et juin 2021 au moment des premières et deuxièmes doses. Elle s'est intéressée aux poussées rapportées par les médecins. Sur cette population ayant reçu 70% de vaccin BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), comprenant 33% de polyarthrites rhumatoïdes et pour qui le détail des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs était disponible, les poussées intéressaient 4,4% des patients dans un délai moyen de 6 jours post-vaccination. Les RIC touchant les articulations (PR, SpA) étaient associées à des poussées plus fréquentes comparées aux autres connectivites (LES, syndrome de Sjögren primitif, myopathies inflammatoires) et aux vascularites/PPR, respectivement 5.1% vs 3.1% et 3.2%. Concernant les thérapeutiques, les csDMARDs (conventional synthetic DMARDs), bDMARDs (biological DMARDs) ou tsDMARDs (targeting synthetic DMARDs) semblaient associées à un taux plus élevé de poussées (environ 5,0%) que les traitements par rituximab ou autres immunosuppresseurs (2,7 % chacun). Il y existait une différence numérique du risque de poussée chez les patients en activité modérée ou élevée de la maladie au moment de la vaccination comparés à ceux en activité faible ou rémission (5,2% versus 4,8%), questionnant sur le rôle de l'état clinique pré-vaccinal comme facteur favorisant les poussées post-vaccination. Enfin, le nombre de patients ayant eu besoin de modifier le traitement

de fond (majoration de dose ou changement de traitement hors corticothérapie) était de 1,5%, soit plus faible que rapporté par les patients dans l'étude américaine [27].

Dans une population de 696 patients lupiques, selon Felten et al. [36], la survenue de poussées post-vaccinales confirmées médicalement était de 3,0 %. Ces poussées étaient principalement articulaires (90 %), cutanées (57 %) ou des signes généraux : fièvre (48 %) et asthénie (86 %). Il pouvait aussi exister des atteintes potentiellement graves avec des atteintes rénales (10 %) et hématologiques (38 %). Une augmentation du titre d'anti-ADN et une consommation du complément étaient respectivement présentes chez 33 % et 24 % des patients. Un changement de traitement a été nécessaire chez 71 % des patients ayant présenté une poussée. Sans pouvoir faire de comparaison directe, cette prévalence de 3,0 % est donc plus faible que celle auto-déclarée de l'étude américaine de Rider et al. [27] qui était de 6,9%. Cela peut peut-être s'expliquer par les symptômes peu spécifiques utilisés dans l'étude américaine, d'arthromyalgies, asthénie voire fièvre, que l'on peut facilement rencontrer après toute vaccination mais interprétés à tort par le patient comme une poussée.

Bien que ces deux études de qualité soient informatives, l'absence de groupe contrôle pour évaluer la fréquence des poussées sur des patients non vaccinés ne permet pas d'avoir un haut niveau de preuve sur les effets indésirables de la vaccination dans les RIC. L'étude de Álvaro-Gracia et al. [37] a tenté de répondre à cette problématique méthodologique en étudiant 1178 PR et 587 rhumatismes psoriasiques, tous traités par un ts ou bDMARDs, entre avril et décembre 2021, pour les deux tiers à la première ligne de ts ou bDMARDs et pour moitié en rémission DAS-28. En se basant sur la variation du DAS-28 VS entre les périodes pré et post-vaccinale de 6 mois et en ajustant l'évolution de DAS-28 VS sur de multiples facteurs (dont la variation saisonnière), cette équipe n'a pas mis en évidence de surrisque de poussées de PR ou rhumatisme psoriasique, globalement stable à environ 10-12%, y compris selon l'activité de la maladie pré-vaccinale. Une analyse dans le sous-groupe PR selon le traitement ciblé en place a révélé un surrisque de poussée basée sur le score DAS-28 VS (variation  $DAS28 \pm \text{écart-type}$ ) pour les anti-IL6R (16 % des patients,  $+ 1.201 \pm 0.550$ ,  $p = 0.029$ ) et les JAK inhibiteurs (18 % des patients,  $+ 1.436 \pm 0.531$ ,  $p = 0.007$ ) et une tendance pour l'abatacept (12 % des patients,  $+ 0.907 \pm 0.564$ ,  $p = 0.108$ ), comparativement aux anti-TNF alpha. Un constat similaire était fait dans le rhumatisme psoriasique pour les anti-IL12/23 comparativement aux anti-TNF alpha avec cependant un plus faible effectif (10% des patients) mais une différence statistiquement significative sur le DAS-28 VS ( $+ 4.476 \pm 1.906$ ,  $p =$

0.019), non mise en évidence pour les anti-IL17 ni JAK inhibiteurs. On peut cependant noter que l'évaluation du DAS-28 VS était faite dans le suivi habituel et a donc pu « rater » de courtes poussées post-vaccinales auto-limitées. L'autre donnée absente de cette étude est la posologie de glucocorticoïdes, qui peut pourtant fortement influencer l'activité de la maladie et les symptômes post-vaccinaux. Néanmoins, ces résultats auraient tendance à conforter l'idée qu'il n'existe pas de surrisque majeur à un déséquilibre prolongé de la PR ou du rhumatisme psoriasique dans les suites d'une vaccination, et que certains traitements sont peut-être protecteurs (anti TNF-alpha ?) ou certains moins protecteurs (anti IL6, JAK inhibiteurs dans la PR et anti IL 12/23 dans le rhumatisme psoriasique).

D'autres maladies inflammatoires plus rares sont d'étude plus difficile. On peut citer l'étude de Gottschalk et al. [38] portant sur la prévalence mondiale de maladie de Still de l'adulte selon les critères de Yamagushi. La prévalence était estimée pour 100.000 habitants (intervalle de confiance non précisé). En pré-COVID-19 (93 millions de patients) elle était estimée à 0,35, chez les patients ayant eu la COVID-19 non vaccinés (10 millions de patients) elle était estimée à 0,75, chez des vaccinés n'ayant pas eu la COVID-19 (1,3 millions) à 0,81 et chez les patients ayant eu la COVID-19 et ayant été vaccinés (700.000) à 1,69. Au final, l'incidence chez les patients ayant eu la COVID-19 et ayant été vaccinée était 4,8 plus fréquente qu'avant la pandémie. Du fait de la rareté de la maladie, ces chiffres doivent être utilisés avec précaution, mais cela montre à quel point la COVID a pu et peut peut-être continuer à influencer la prévalence des maladies rares.

En résumé, ces études portant sur les principaux RIC avec des poussées rapportées et/ou observées suite à la vaccination contre la COVID-19 sont intéressantes et nous montrent qu'elles semblent fréquentes (entre 5 et 10%), surviennent en général dans les 2 mois et chez des patients moins stables au moment de la vaccination, tendent à diminuer au fur et à mesure des doses vaccinales, sont variables d'une maladie à une autre et peuvent être influencées par les traitements de fond au moment de la vaccination. Leur sévérité est variable selon les maladies mais sont le plus souvent de faible intensité, et nécessitent rarement un changement de traitement. Il n'existe cependant pas de données suffisantes pour conclure à l'existence d'un véritable risque de poussée post-vaccination comparativement à l'évolution naturelle du RIC ou un autre vaccin ou traitement.



### **b. RIC de novo post-vaccination**

Si les études épidémiologiques d'envergure sur la période initiale de la pandémie ont permis des analyses intéressantes sur la survenue de maladies auto-immunes dans les suites de la COVID-19 [14], des études similaires sur les effets des vaccins manquent encore à l'heure actuelle. Une revue de la littérature au 1<sup>ier</sup> février 2023 nous offre cependant un large tour d'horizon des maladies auto-immunes présumées post-vaccination [39], avec essentiellement des rapports de cas. Cet article décrit de nombreuses pathologies glomérulaires présumées post-vaccination : néphropathie à IgA, glomérulonéphrite membrano-proliférative, hyalinose segmentaire et focale, ou encore néphrites lupiques. On note que beaucoup de ces cas n'ont pas une définition consensuelle du « post-vaccinal ». A partir de combien de jours ou semaines considère-t-on que l'apparition d'une maladie auto-immune est ou n'est plus liée à la vaccination ? La question est actuellement en suspens, avec une réponse variant probablement d'une maladie à une autre selon la considération que la vaccination puisse favoriser l'apparition d'auto-anticorps et/ou bien favoriser leur expression clinique, et donc couvrir un intervalle de temps de quelques semaines (temps de la réponse cellulaire inflammatoire) à plusieurs mois (temps de la production d'auto-anticorps). De multiples autres exemples de maladies auto-immunes post-vaccination sont décrits : polyarthrite rhumatoïde [40], vascularites à ANCA [41], syndrome de Sjögren [42], LES [43]...

Dans le champ des maladies inflammatoires, on peut citer plusieurs cas de maladies de Still de l'adulte post-vaccination [44], étonnamment décrits en nombre pour une maladie rare, mais dont on a rapporté plus tôt dans cet article une possible augmentation de la prévalence post-COVID-19 et post vaccin [44], réalisant peut être un biais d'observation, avec des présentations cliniques et des évolutions qui semblent sinon habituelles.

Il y a enfin les cas de pseudopolyarthrite rhizomélique [45,46] et d'artérite à cellules géantes (ACG) [45,47]. La physiopathologie est ici plus facilement compréhensible, du fait d'un stimulus direct de l'immunité innée via les Toll-like receptor (TLR) engendrée par la vaccination, favorisant une réponse cellulaire rapide et pouvant expliquer la forte représentation des cas de PPR post-vaccination dans la littérature, avec un biais de

suspicion d'imputabilité inhérent au rapport de cas. L'établissement d'un risque post-vaccinal de PPR et d'ACG a été exploré par Mettler et al. [48] en tentant une comparaison avec la vaccination antigrippale et tous les autres médicaments à l'aide des données de VigiBase de l'Organisation mondiale de la santé. Ils ont pu mettre en évidence qu'il existe *a priori* un surrisque (intervalle de confiance 95%) de PPR et d'ACG post-vaccination, comparé à tous les autres médicaments de la base de données de pharmacovigilance, de 2,3 (2,0 ;2,6) et 2,7 (2,3 ;3,2), respectivement. Cependant, comparé aux vaccins contre la grippe, il y avait moins de risque de PPR et d'ACG post-vaccination COVID19, avec des OR significatifs à 0,2 (0,2 ;0,2) et 0,5 (0,4 ;0,7), respectivement. Ces données sont cependant à nuancer, notamment par la méthodologie de recueil des données de pharmacovigilance, dont l'implémentation est déclarative et peut donc fortement différer lors de l'arrivée et l'utilisation massive de nouveaux médicaments comme l'ont été les vaccins contre la COVID-19. Ce travail fait également questionner l'OR obtenu finalement en défaveur de la vaccination antigrippale, qui serait donc un facteur favorisant la PPR et l'ACG comparativement aux vaccins contre la COVID-19. Un autre travail mené sur 270 patients en Italie a montré que le risque de maladie auto-immune post-vaccination comparé au post-infection n'était présent que pour la PPR (avec peut-être en cause un manque car la PPR est un rhumatisme relativement fréquent) mais pas pour les autres connectivites [49]. On peut d'ailleurs mentionner une étude française du pharmacovigilance qui n'a pas mise en évidence de surrisque de polyarthrite rhumatoïde post-vaccination. Ces éléments nous font donc attendre de nouvelles études épidémiologiques d'envergure sur la prévalence des maladies auto-immunes *de novo* à l'ère de la post-vaccination.

## 5. Conclusion

Une des particularités de cette pandémie virale est certainement d'avoir mis le projecteur sur une infection initialement grave mais désormais rendue plus banale grâce à la vaccination. Les vaccins ont eux-aussi été analysés comme l'ont rarement - voire jamais - été d'autres médicaments. En raison d'un dépistage massif du SARS-CoV-2 puis d'une campagne de vaccination massive, la COVID-19 et ses vaccins ont été surveillés par les professionnels médicaux, mais aussi par les instances et le grand public, y compris nos patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques. Dès lors, la survenue d'un rhumatisme ou d'une poussée de RIC dans les suites d'une COVID-19 ou d'un de ses vaccins en période épidémique était bien plus simple à évoquer

comme coupable, à l'échelle de l'individu, par le patient et le médecin, là où un « banal rhume », présumé innocent aux yeux du patient et du médecin en temps normal, pourrait potentiellement être tout aussi responsable de la survenue ou d'une poussée d'un RIC. Cette pandémie aura cependant eu pour effet de permettre une meilleure description et connaissance des effets potentiels du virus et des vaccins sur nos patients atteints de RIC, notamment un risque possible de poussée voire de déclenchement de la maladie.

Les données sur les poussées au cours des différentes étapes de vaccinations COVID-19 ou des épidémies de COVID-19 restent hétérogènes et la lecture difficile : le surrisque éventuel de poussées est-il lié à la primovaccination, à la première immunisation, à l'intensité de la réponse vaccinale cellulaire et humorale ? Dans la mesure où les articles sur l'évolution des RIC post-vaccination actuellement disponibles portent principalement sur la primovaccination ou rappel, les conclusions rapportées actuellement sont peut-être déjà caduques à la lumière des 80 % de la population française ayant eu au moins trois doses et recevant maintenant un vaccin bivalent. Ces mêmes conclusions sont d'ailleurs à nuancer car basées sur des études réalisées durant une période où s'associait plusieurs difficultés limitant la qualité du travail scientifique : enchevêtrement des vagues de COVID-19 et de vaccinations, difficulté pour établir des groupes contrôles (campagne vaccinale massive, changement du mode de vie par rapport au pré-COVID-19) et pour évaluer avec fiabilité les poussées (auto-déclarations, durée de la période de suivi et d'imputabilité post-vaccin ou infection).

Dans un temps marqué plutôt par l'amélioration de la situation infectieuse de la COVID-19 et de la pression sanitaire, il faut aussi se rappeler que la balance bénéfices/risques de ces vaccins, fussent-ils vraiment inducteurs de rhumatismes ou de poussées à l'échelle individuelle, a bien évidemment penché en faveur de la vaccination à l'échelle globale pour lutter contre la pandémie. Les futures études épidémiologiques sur la prévalence des RIC dans les années à venir « post-COVID-19 » seront donc intéressantes pour évaluer s'il a existé ou non une augmentation durable ou transitoire des poussées et/ou de l'incidence des rhumatismes inflammatoires chroniques au cours de ces années folles de 2020.

**Déclaration d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

**Remerciements** : Merci à Santé publique France et Covid tracker<sup>1</sup> de nous avoir permis de générer les courbes de la figure 1.

Point essentiels

- La COVID19 a pu favoriser l'apparition et la poussée de rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) sans qu'il puisse être établi avec certitude un surrisque en comparaison à une autre pathologie virale.
- Des poussées de RIC et RIC *de novo* post-vaccinations existent, un surrisque comparativement à une autre vaccination n'est cependant pas prouvé.
- La balance bénéfice risque des vaccinations COVID19 a, dans tous les cas, pesée en faveur de la vaccination dans le cadre des RIC, préexistants ou *de novo*.

---

<sup>1</sup> CovidTracker. MIT License. © 2020 Guillaume Rozier. L'autorisation est accordée, à titre gratuit, à toute personne obtenant une copie de ce logiciel et des fichiers de documentation associés (le "Logiciel"), d'utiliser à d'autres fins ce logiciel et les fichiers de documentation associés (le "Logiciel"), d'utiliser le logiciel sans restriction, y compris, sans limitation, les droits d'utiliser, de copier, de modifier, de fusionner, de publier, de distribuer, d'accorder des sous-licences et/ou de vendre des copies du logiciel et d'autoriser les personnes de le faire, sous réserve des conditions suivantes :

Le logiciel est fourni "en l'état", sans garantie d'aucune sorte, expresse ou le logiciel est fourni "tel quel", sans garantie d'aucune sorte, expresse ou implicite, y compris, mais sans s'y limiter, les garanties de qualité marchande, d'adéquation à un usage particulier et de non-violation. En aucun cas les auteurs ou les détenteurs de droits d'auteur ne peuvent en aucun cas être tenus responsables, que ce soit dans le cadre d'une action contractuelle, délictuelle ou autre, découlant de ou en relation avec le logiciel ou son utilisation ou d'autres opérations dans le logiciel.

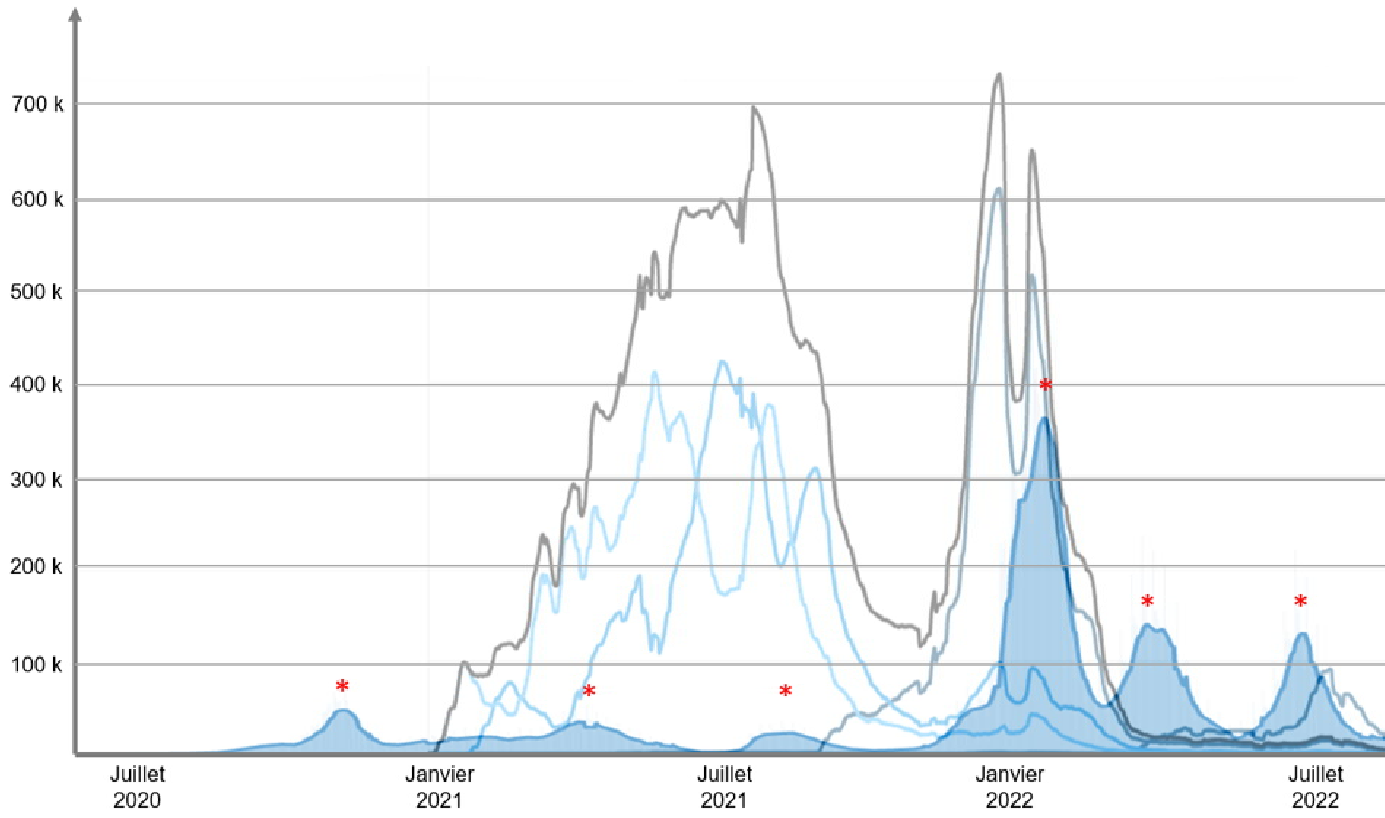
## Références

- [1] Patt YS, Fisher L, David P, Bergwerk M, Shoenfeld Y. Autoimmunity, COVID-19 Omicron Variant, and Olfactory Dysfunction: A Literature Review. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:641.
- [2] Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [3] López-González M-D-C, Peral-Garrido ML, Calabuig I, Tovar-Sugrañes E, Jovani V, Bernabeu P, et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission. *Ann Rheum Dis* 2021;80:e58.
- [4] Wendling D, Verhoeven F, Chouk M, Prati C. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine* 2021;88:105086.
- [5] Alivernini S, Cingolani A, Gessi M, Paglionico A, Pasciuto G, Toluoso B, et al. Comparative analysis of synovial inflammation after SARS-CoV-2 infection. *Ann Rheum Dis* 2021;80:e91.
- [6] Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? *RMD Open* 2022;8:e002026.
- [7] Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)* 2016;16:129–34.
- [8] Vogler D, Ruscitti P, Navarini L, Giacomelli R, Iagnocco A, Hoff P, et al. Diagnosis of COVID-19 associated arthritis in patients with or without underlying rheumatic and musculoskeletal disease supported by musculoskeletal ultrasound: a case series from three European centres. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41:656–66.
- [9] Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung* 2022;54:7–18.
- [10] Sil A, Das A, Datta D. Mucocutaneous manifestations of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in adults: an update. *Clin Exp Dermatol* 2022;47:1774–80.
- [11] Perrot L, Hemon M, Busnel J-M, Muis-Pistor O, Picard C, Zandotti C, et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e6–8.
- [12] Gracia-Ramos AE, Saavedra-Salinas MÁ. Can the SARS-CoV-2 infection trigger systemic lupus erythematosus? A case-based review. *Rheumatol Int* 2021;41:799–809.
- [13] Manzo C, Castagna A, Ruotolo G. Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica? *Joint Bone Spine* 2021;88:105150.
- [14] Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang S-I, Hung Y-M, Chen H-Y, Wei C-CJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine* 2023;56:101783.
- [15] Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 2023:1–2.
- [16] Minichiello É, Semerano L, Boissier M-C. Évolution dans le temps de la polyarthrite rhumatoïde : incidence, prévalence, gravité. *Revue systématique de la littérature. Revue du Rhumatisme* 2017;84:9–16.
- [17] Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010–2019. *Joint Bone Spine* 2023;90:105460.
- [18] Ahn SM, Eun S, Ji S, Hong S, Lee C-K, Yoo B, et al. Incidence of rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic in South Korea. *Korean J Intern Med* 2023;38:248–53.
- [19] Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andreica I, da Silva JAP, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: the Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e481–8.
- [20] Ciurea A, Papagiannoulis E, Bürki K, von Loga I, Micheroli R, Möller B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the disease course of patients with inflammatory rheumatic diseases: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2021;80:238–41.
- [21] Di Iorio M, Cook CE, Vanni KMM, Patel NJ, D'Silva KM, Fu X, et al. DMARD disruption, rheumatic disease flare, and prolonged COVID-19 symptom duration after acute COVID-19 among patients with rheumatic disease: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152025.
- [22] Zucchi D, Tani C, Elefante E, Stagnaro C, Carli L, Signorini V, et al. Impact of first wave of SARS-CoV-2 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus: Weighting the risk of infection and flare. *PLoS One* 2021;16:e0245274.
- [23] Roux CH, Brocq O, Gerald F, Pradier C, Bailly L. Clinical impact of COVID-19 on a French population of spondyloarthritis patients. *Clin Rheumatol* 2020;39:3185–7.

- [24] Abualfadi E, Ismail F, Shereef RRE, Hassan E, Tharwat S, Mohamed EF, et al. Impact of COVID-19 pandemic on rheumatoid arthritis from a Multi-Centre patient-reported questionnaire survey: influence of gender, rural-urban gap and north-south gradient. *Rheumatol Int* 2021;41:345–53.
- [25] Bourguiba R, Kyheng M, Koné-Paut I, Rouzaud D, Avouac J, Devaux M, et al. COVID-19 infection among patients with autoinflammatory diseases: a study on 117 French patients compared with 1545 from the French RMD COVID-19 cohort: COVIMAI - the French cohort study of SARS-CoV-2 infection in patient with systemic autoinflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8:e002063.
- [26] Chevalier K, Genin M, Jean TP, Avouac J, Flipo R-M, Georgin-Lavialle S, et al. CovAID: Identification of factors associated with severe COVID-19 in patients with inflammatory rheumatism or autoimmune diseases. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1152587.
- [27] Rider LG, Parks CG, Wilkerson J, Schiffenbauer AI, Kwok RK, Noroozi Farhadi P, et al. Baseline factors associated with self-reported disease flares following COVID-19 vaccination among adults with systemic rheumatic disease: results from the COVID-19 global rheumatology alliance vaccine survey. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:S1143–50.
- [28] Sen P, Gupta L, Lilleker JB, Aggarwal V, Kardes S, Milchert M, et al. COVID-19 vaccination in autoimmune disease (COVAD) survey protocol. *Rheumatol Int* 2022;42:23–9.
- [29] Sen P, R N, Nune A, Day J, Joshi M, Agarwal V, et al. Post-COVID-19 condition in patients with autoimmune rheumatic diseases: the COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study. *Lancet Rheumatol* 2023;5:e247–50.
- [30] Jagtap K, R N, Day J, Sen P, Vaidya B, Nune A, et al. Flares in autoimmune rheumatic diseases in the post-COVID-19 vaccination period - A Cross-sequential study based on COVAD surveys. *Rheumatology (Oxford)* 2023:kead144.
- [31] Kuettel D, Terslev L, Weber U, Østergaard M, Primdahl J, Petersen R, et al. Flares in rheumatoid arthritis: do patient-reported swollen and tender joints match clinical and ultrasonography findings? *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:129–36.
- [32] Gil-Vila A, Ravichandran N, Selva-O'Callaghan A, Sen P, Nune A, Gaur PS, et al. COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study: Vaccine safety in idiopathic inflammatory myopathies. *Muscle Nerve* 2022;66:426–37.
- [33] Dey M, Naveen R, Nikiphorou E, Sen P, Saha S, James B Lilleker et al. Higher risk of short term COVID-19 vaccine adverse events in myositis patients with autoimmune comorbidities: results from the COVAD study. *Rheumatology (Oxford, England)* 2023;62.
- [34] Béldi TG, Nagy-Vincze M, Szabó K, Vincze A, Miltényi-Szabó B, Varga Z, et al. Pos1219 Incidence, Features and Outcome of Disease Relapse After Covid-19 Vaccination in Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:944–944.
- [35] Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2022;81:695–709.
- [36] Felten R, Kawka L, Dubois M, Ugarte-Gil MF, Fuentes-Silva Y, Piga M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e613–5.
- [37] Álvaro-Gracia JM, Sanchez-Piedra C, Culqui D, Rosello R, Garcia-Dorta A, Campos C, et al. Effects of COVID-19 vaccination on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis on targeted therapy in the COVIDSER study. *RMD Open* 2023;9:e002936.
- [38] Gottschalk MN, Heiland M, Nahles S, Preissner R, Petri WA, Wendy S, et al. Increased incidence of adult-onset Still's disease in association with COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Orphanet J Rare Dis* 2023;18:50.
- [39] Guo M, Liu X, Chen X, Li Q. Insights into new-onset autoimmune diseases after COVID-19 vaccination. *Autoimmun Rev* 2023;22:103340.
- [40] Yonezawa H, Ohmura S-I, Ohkubo Y, Miyamoto T. New-onset Seropositive Rheumatoid Arthritis Following COVID-19 Vaccination in a Patient with Seronegative Status. *Intern Med* 2022;61:3449–52.
- [41] Thammathiwat T, Banjongjit A, Iampenkhae K, Townamchai N, Kanjanabuch T. ANCA Associated Glomerulonephritis Following SARS-CoV-2 Vaccination: A Case Series and Systematic Review. *Vaccines (Basel)* 2023;11:983.
- [42] Ramos-Casals M, Sainz-de-la-Maza M, Muxí A. COVID-19 vaccination unveiling subclinical Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 133:228–9.

- [43] Lemoine C, Padilla C, Krampe N, Doerfler S, Morgenlander A, Thiel B, et al. Systemic lupus erythematosus after Pfizer COVID-19 vaccine: a case report. *Clin Rheumatol* 2022;41:1597–601.
- [44] Matsuda M, Funakubo Asanuma Y, Yokota K, Sakai S, Yazawa H, Maruyama T, et al. New-onset Adult-onset Still's Disease Following COVID-19 Vaccination: Three Case Reports and a Literature Review. *Intern Med* 2023;62:299–305.
- [45] Cadiou S, Perdriger A, Ardois S, Albert J-D, Berthoud O, Lescoat A, et al. SARS-CoV-2, polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: COVID-19 vaccine shot as a trigger? Comment on: "Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica?" by Manzo et al. *Joint Bone Spine* 2021;88:105150. *Joint Bone Spine* 2022;89:105282.
- [46] Ottaviani S, Juge P-A, Forien M, Ebstein E, Palazzo E, Dieudé P. Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: A case-series of ten patients. *Joint Bone Spine* 2022;89:105334.
- [47] Mejren A, Sørensen CM, Gormsen LC, Tougaard RS, Nielsen BD. Large-vessel giant cell arteritis after COVID-19 vaccine. *Scand J Rheumatol* 2021:1–2.
- [48] Mettler C, Jonville-Bera A-P, Grandvuillemin A, Treluyer J-M, Terrier B, Chouchana L. Risk of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: a global pharmacovigilance study. *Rheumatology (Oxford)* 2021:keab756.
- [49] Ursini F, Ruscitti P, Addimanda O, Foti R, Raimondo V, Murdaca G, et al. POS0541 INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES (IRD) WITH ONSET AFTER SARS-COV-2 INFECTION OR COVID-19 VACCINATION: A COHORT STUDY FROM THE COVID-19 & ASD COLLABORATIVE STUDY GROUP. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:535–535.

**Figure 1.** Nombre de cas journaliers (en milliers) de COVID19 (courbe **bleu pleine**) avec les différentes vagues (**étoiles rouges**), en se rappelant la faible disponibilité des tests au début de la maladie et donc une sous-estimation de la fréquence des infections lors des trois premières vagues. Les trois autres courbes non pleines représentent le nombre de vaccinations administrés par jour : premières doses (**courbe noire**), deuxième doses (**bleu clair**) et troisième doses (**bleu foncé**) (Cette figure a été créée en fusionnant des courbes générées à l'aide des données de santé publique France et de CovidTracker, voir remerciements)



Journal Pre