

---

---

## **PATIENTS SOUS BIOMÉDICAMENTS ET THÉRAPIES CIBLÉES PAR PETITES MOLÉCULES : UN SURRISQUE D'INFECTION ET DE FORME SÉVÈRE DE LA COVID-19 ?**

---

---

**ALAIN FRANCON, ARACELI MUELA-GARCIA, BEGUM EROL-FORESTIER, ROMAIN FORESTIER\***

### **Résumé**

Le surrisque infectieux Covid-19 potentiel des traitements immunosuppresseurs, notamment les biomédicaments et thérapies ciblées par petites molécules, nécessite d'être pris en compte pour la population des patients candidats à une cure thermale. Le Haut comité de santé publique a inclus le traitement par "biothérapie et/ou corticothérapie à dose suppressive" parmi les risques d'infection Covid-19 de forme sévère ou grave. Nous avons effectué ici une revue des études publiées jusqu'à la fin juin 2020 concernant les surrisques infectieux Covid-19 chez les patients traités par biothérapie, petites molécules, autres immunosuppresseurs et/ou corticothérapie. Avec un niveau de preuve actuel faible à intermédiaire (études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, avec parfois comparaison à la population générale, études effectuées à partir de registre) le surrisque infectieux Covid-19 chez les patients traités par biothérapie ou thérapie ciblée par petites molécules apparaît être nul ou modéré. Le surrisque d'infection Covid-19 grave (transfert en unité de soins intensifs ou décès) n'a pas été mis en évidence. Le surrisque infectieux Covid-19 semble surtout lié aux co-morbidités associées et à la corticothérapie. Le surrisque infectieux du méthotrexate reste à préciser. Si les données scientifiques publiées à ce jour ne permettent pas de conclure aujourd'hui à un surrisque avéré d'infection Covid-19 non grave ou grave chez les patients traités par biothérapie ou petites molécules la prudence nous semble néanmoins devoir continuer à s'imposer pour cette population lors de la prescription et la surveillance d'une cure thermale.

*Mots-clés* : Crénobalnéothérapie, Covid-19, Biothérapies.

### **Abstract**

**Patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs): an increased risk of infection and severe form of COVID-19?**

\* Centre de recherches rhumatologiques et thermales d'Aix-les-Bains

The potential infectious over-risk COVID-19 of immunosuppressive treatments, including biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targetic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs) needs to be considered for the patient population that are candidates for spa treatment. The French High Public Health Committee has included treatment with “biotherapy and / or suppressive dose corticosteroid therapy” among the risks of severe or serious of COVID-19 infection form. We have reviewed studies published up to the end of June 2020 concerning the excess risk of COVID-19 infection in patients treated with bDMARDs, tsDMARDs, other immunosuppressants and / or corticosteroid therapy. With a current low to intermediate level of evidence (observational, prospective or retrospective studies, sometimes with comparison to the general population, studies carried out from the registry) the increased risk of COVID-19 infection in patients treated with bDMARDs or tsDMARDs appears to be null or moderate. An increased risk of severe COVID-19 infection (transfer to intensive care unit or death) has not been demonstrated. The increased risk of infection COVID-19 seems mainly linked to associated comorbidities and corticosteroid therapy. The infectious excess risk of methotrexate remains to be determined. If the scientific data published to date does not allow us to conclude today that there is a proven increased risk of non-serious or serious COVID-19 infection in patients treated bDMARDs or tsDMARDs we nevertheless believe that caution should continue to be required for this population when prescribing and monitoring a spa treatment..

*Key words* : Crenobalneotherapy, Covid-19, biotherapy

## 1 - Biomédicament et thérapies ciblées par petites molécules

Les progrès de l'immunopathologie ont conduit au développement de thérapeutiques “ciblées” utilisées pour le traitement de maladies inflammatoires à médiation immunitaire de nombreuses spécialités médicales [1]. Ces thérapeutiques ciblées regroupent deux grandes classes de médicaments :

1. Les biomédicaments (appelés également “médicaments biologiques”) synthétisés par une source biologique ou cellule vivante et non obtenus par la chimie de synthèse. Ce sont des anti-cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$  ; IL-6 ; IL-1 ; IL-17 ; IL-12/23), des anti-lymphocytes B, ou des inhibiteurs de la costimulation du lymphocyte T. Les anglosaxons nomment ces biomédicaments utilisés en rhumatologie “biological disease modifying anti-rheumatic drugs” (bDMARDs),
2. Les immunothérapies ciblées chimiques par de petites molécules immunosuppressives. Ces dernières inhibent un récepteur ou une enzyme intracellulaire, comme les inhibiteurs de janus kinase (JAK inhibiteur) qui agissent sur la voie de signalisation intracellulaire. Cette seconde classe de médicament est appelée par les anglo-saxons “targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs” (tsDMARDs).

Les principales molécules bDMARDs et tsDMARDs actuellement commercialisées ou en voie de développement sont répertoriées dans le tableau I.

<b>bDMARDs (1)</b>	<b>Molécules</b>
Anticorps monoclonaux anti-TNF	Infliximab (Remicade*, Inflectra*, Remsima* ), adalimumab (Humira*), certolizumab (Cimzia*), golimumab (Simponi*)
Anticorps soluble du récepteur du TNF	Etanercept (Enbrel*, Benipali*)
Anticorps anti-IL1	Aninkira (Kineret*)
Anticorps anti-IL6	Tolicizumab (Roactemra*), siltuximab (Sylvant*)
Anticorps anti-IL12 et IL23	Ustekunimab (Stelara*)
Anticorps anti-IL23	Guzelkumab, tildrakizumab, risankuzumab
Anticorps anti-IL17	Secukinumab (Cosentyx*), ixekizumab (Taltz*), brodalumab
Anticorps anti-CD20	Rituximab (Rituxab*, Mabthera*)
Anticorps anti-CD8	Abatacept (Orancia*)
<b>sDMARD (2)</b>	<b>Molécules</b>
JAK inhibiteurs	Tofacitinib (Xeljans*), baricitinib (Olumiant*)

- (1) biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs),  
(2) targetic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs)

**Tableau I: Biomédicaments (bDMARDs)(1) et immunomodulateurs à petites molécules (tsDMARDs)(2)**

Les biomédicaments et thérapies ciblées par petites molécules ont révolutionné le pronostic de nombreuses pathologies inflammatoires chroniques, notamment en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, rhumatisme psoriasique ...), pathologie digestive (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique ...) et dermatologie (psoriasis...). Ils sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge thérapeutique de ces pathologies. Même s'ils sont aujourd'hui peu représentés dans la population générale des curistes, les patients traités par ces types de traitement immunosuppresseur se présentent, chaque année, de plus en plus nombreux dans les stations thermales.

## 2 - Traitements biologiques et surrisque infectieux

De par leur mode d'action, les biothérapies exposent à un surrisque infectieux principalement vis-à-vis des infections à bactéries intracellulaires (*mycobacterium tuberculosis*, *mycoplasma pneumoniae*, *legionella*, *chlamydia pneumoniae*...) ou de certaines pathologies virales (herpès).

Le surrisque infectieux des biothérapies vis-à-vis des infections à légionnelles lors d'une cure thermale a fait l'objet d'une récente mise au point [2].

Etant donné le peu de recul que nous avons depuis l'apparition de l'épidémie Covid-19 les connaissances sont aujourd'hui très limitées concernant un surrisque infectieux de ces traitements vis-à-vis du virus Sars-Cov2. C'est ainsi sur la base d'une présomption théorique et du principe de précaution que les différentes autorités scientifiques ont établi des recommandations les concernant.

Le Haut comité de santé publique (Hcsp) dans son dernier “avis du 20/04/2020 sur la prévention et prise en charge du Covid-19 chez les patients à risque de forme sévère” a inclus le traitement par “biothérapie et/ou corticothérapie à dose suppressive” parmi les risques d’infection Covid-19 de forme sévère ou grave [3].

La Société française de rhumatologie va dans le même sens et reprend les recommandations du Hcsp en concluant que “malgré l’absence de données dans la littérature, et en raison d’un risque présumé compte-tenu des données disponibles sur les autres infections respiratoires, sont considérés à risque d’infection Covid-19, les personnes avec une immunodépression acquise par traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive selon le Haut conseil de santé publique” [4].

Le surrisque infectieux Covid-19 potentiel des traitements immunosuppresseurs nécessite d’être pris en compte pour la population des patients candidats à une cure thermale. Le référentiel sanitaire élaboré à partir des travaux conduits au sein de la cellule multidisciplinaire “Prévention et gestion du risque sanitaire Covid-19” constituée à l’initiative du Conseil national des établissements thermaux (Cneth) reprend également l’avis du Hcsp estimant que “les patients sous traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie sont considérés, en raison d’un risque présumé, comme à risque de développer une forme grave de Covid19”. Le référentiel précise en outre que “les pathologies ou états ne constituent pas une contre-indication absolue à la pratique de la cure thermale. Le médecin prescripteur puis le médecin thermal évalueront le rapport bénéfice/risque du traitement thermal au vu notamment du degré de stabilité de la compensation de la pathologie”. Il est souligné par ailleurs que “cette liste sera mise à jour en fonction de l’évolution des connaissances” [5].

### **3 - État des lieux de la littérature scientifique sur les surrisques infectieux à l’infection Covid-19 chez les patients traités par biothérapie, petites molécules à visée immunosuppressive, immunosuppresseurs et/ou corticothérapie**

#### *Methodologie*

Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique. La recherche bibliographique a été effectuée sur la base de données Medline interrogée *via* pubmed à partir des mots-clés “Covid-19”, “biotherapy”, “bDMARDs”, “tsDMARDs”, “methotrexate” et “corticotherapy”. Cette recherche a été effectuée jusqu’à la fin juin 2020.

#### *Résultats*

Nous avons retrouvé 9 études évaluant le surrisque infectieux Covid-19 chez les patients traités par biothérapie ou petites molécules à visée immunosuppressive. Quatre études ont comparé l’incidence et la gravité de l’infection Covid-19 d’une population

de patients traitée par bDMARDs ou tsDMARDs par rapport à la population générale. Cinq ont cherché à comparer, dans une population de patients souffrant de maladie inflammatoire chronique, la fréquence et la gravité des infections Covid-19 entre patients traités ou non traités par bDMARDs ou tsDMARDs. Trois de ces dernières études ont été conduites à partir de registres nationaux ou internationaux de patients.

Ces études permettent d'apporter quelques éléments de réponses à un certain nombre de questions posées sur les surrisques infectieux à l'infection Covid-19 chez les patients traités par biothérapie, petites molécules à visée immunosuppressive, immunosuppressifs et/ou corticothérapie.

### ***Les patients sous biothérapie sont-ils plus exposés au Covid-19 que la population générale ?***

Deux études italiennes ont tenté de répondre à cette question pour les patients souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique (RIC). Un premier travail conduit en Emilie Romagne sur 1195 RIC traités par biothérapie ou JAK inhibiteur retrouve 9 infections par Covid-19 pour cette population. Il n'est pas retrouvé de plus grande fréquence de survenue Covid-19, de recours à l'hospitalisation (44 % *versus* 35 %) et de décès (11 % *versus* 10 %) que pour la population générale [6]. Une seconde étude menée à Udine sur 1051 patients suivis pour RIC traités par bDMARD ou tsDMARD répertorie 4 hospitalisations pour Covid, dont aucun transfert en unité de soins intensifs et aucun décès. Il n'est pas retrouvé de surrisque d'hospitalisation par rapport à la population générale (3,8/1000 *versus* 2/1000, non significatif) [7].

Deux autres études italiennes ont évalué le risque chez les patients traités pour psoriasis. Une première étude multicentrique conduite à partir de centres italiens de dermatologie italiens sur 5206 patients traités par biomédicaments pour psoriasis en plaques retrouve 4 hospitalisations pour pneumonie à Covid-19 (5,5/10 000 patients/mois), incidence qui s'avère identique à celle de la population générale (5,9/10 000 patients/mois,  $p=1$ ) . Aucun décès n'a été rapporté (contre 1,6/10 000 patients/ mois pour la population générale,  $p=0,64$ ) [8]. Un second travail mené en Lombardie sur 1193 patients traités par biomédicaments ou petites molécules pour psoriasis retrouve toutefois des résultats différents avec 22 cas de Covid-19 dont 5 hospitalisations. L'incidence est ici supérieure à celle de la population générale avec un *odd ratio* (OR) à 3,43 (2,25-5,73). Il n'est toutefois relevé aucun transfert en unité de soins intensifs et aucun décès [9].

### ***Patients souffrant de rhumatisme inflammatoire et risque de survenus de Covid***

Une étude espagnole rétrospective et observationnelle a été conduite à Madrid sur 3 951 patients souffrant de RIC, dont 50 % sont traités par traitement conventionnel (le plus souvent méthotrexate) et 802 par tsDMARDs ou bDMARDs. Le critère de jugement principal est la survenue d'une infection Covid-19 dans une forme suffisamment sévère pour justifier le recours à une prise en charge en milieu hospitalier. Les résultats indiquent qu'il n'existe pas de surrisque de survenue de Covid pour les traitements tsDMARDs ou bDMARDs. En revanche il est noté un surrisque lié à la corticothérapie avec un HR à 1,7 (1,01-2,9) [10].

### ***Patients souffrant de RIC et atteints d'infection Covid-19***

Une étude observationnelle prospective de cohorte a été conduite à Madrid sur 123 patients atteints de maladies rhumatismales inflammatoires et Covid-19. Les patients étaient pour 71 % traités par conventional synthetic DMARDs (csDMARD), 50 % par corticoïdes, 21 % bDMARD (adalimumab 6,5 %, rituximab 4 %). Un seul patient était traité par JAK inhibiteur (tofacitinib). Les résultats indiquent que 54 patients ont nécessité une hospitalisation et que 12 patients sont décédés (22 %) au cours de leur hospitalisation. Les facteurs de risque indépendants associés à une admission à l'hôpital étaient l'âge (OR 1,08;  $p=0,00$ ) et le diagnostic de rhumatisme inflammatoire (maladie auto-immune *versus* rhumatisme inflammatoire, OR 3,55;  $p=0,01$ ). Il n'existait pas d'association vis-à-vis du traitement par DMARDs. Une association était également retrouvée pour le sexe masculin, l'existence de comorbidités et un traitement associé par glucocorticoïdes (en analyse bivariée OR 1,97 (0,77-5,01) [11].

### ***RIC et maladies auto-immunes : croisement des données des registres et tests PCR Covid***

Une étude rétrospective conduite sur 7 centres de rhumatologie espagnols concernant 26 131 patients suivis pour RIC et maladies auto-immunes a été effectuée en croisant les registres de ces maladies avec celui des tests PCR Covid-19. La positivité de la PCR Covid-19 est de 0,76 % dans la population des 26 131 patients des registres. La population de référence étudiée est égale à 2,9 millions d'individus. La positivité de la PCR Covid-19 dans cette population de référence est égale à 0,58 %. L'augmentation de l'OR n'apparaît pas statistiquement significative chez les patients traités par csDMARDs (OR = 1,10 (0,80 – 1,50) mais en revanche elle est significative pour les traitements biologiques et JAK inhibiteurs: (OR = 1,60 (1,23 – 2,10 /  $p=0,0005$ )) [12].

### ***Études réalisées à partir de registres (RIC + Covid)***

Une étude a été effectuée à partir du registre européen et nord-américain des patients présentant un RIC en recherchant les patients ayant été infectés par Covid-19 (Covid-19 Global Rheumatology Alliance). Sur les 600 premiers patients inclus infectés par Covid-19 277 (46 %) ont fait l'objet d'une hospitalisation et 5 (9 %) sont décédés. L'analyse multivariée sur le risque d'hospitalisation montre que les facteurs de risque sont l'âge ( $> 65$  ans), les antécédents d'hypertension et cardiovasculaires, les antécédents pulmonaires, de diabète ou d'insuffisance rénale chronique. Pour les patients traités par b et tsDMARDs, le risque apparaît statistiquement moindre avec un OR à 0,46 (0,22 – 0,93). Pour les seuls anti-TNF alpha, l'OR ajusté est à 0,40 (0,19 – 0,81). Pour la corticothérapie avec une posologie supérieure à 10 mg/j, le risque d'hospitalisation est doublé avec un OR à 2,05 (1,02 – 3,96) [13].

Une seconde étude a été conduite à partir du registre international des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Mici) en étudiant les infections Covid-19 confirmées Il a été retrouvé 525 cas de Covid-19 provenant de 33 pays différents dont

161 (31 %) hospitalisations (31 %), 37 infections grave (7 %) et 16 décès (3 %). Les facteurs de risque de Covid-19 grave étaient l'âge, les co-morbidités associées, la corticothérapie (OR 6,9 (2,3-20,5)) et la prise de sulfasalazine ou 5 ASA (OR 3,1 (1,3-7,7)). Le traitement par biothérapie anti-TNF n'était pas associé à une forme de Covid-19 grave (OR 0,9 (0,4-2,2)) [14].

### ***JAK inhibiteur et surrisque infectieux***

Les JAK inhibiteurs inhibent l'action de l'interféron (IFN). On sait que les interférons jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire aux virus. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré un rôle protecteur de l'IFN-1 contre les coronavirus, y compris le Sras-CoV (15). Une étude a montré que le tofacitinib doublait le risque d'herpès zoster chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à ceux traités par les produits biologiques [16].

### ***Biothérapie et JAK inhibiteurs : traitements de "l'orage cytokinique" ?***

Le tableau de détresse respiratoire aiguë observé dans les infections Covid-19 engageant le pronostic vital s'accompagne parfois de taux très élevés de cytokines inflammatoires dans le sang (TNF, IL1, IL6, IL8), appelé "orage cytokinique". Cette observation suggère un intérêt potentiel de l'utilisation de stratégies anti-inflammatoires ciblées notamment sur les thérapeutiques de type anti-IL1 ou anti-IL6. Les études cliniques publiées à ce jour sont soit non contrôlées ou soit contrôlées mais non randomisées, voire le plus souvent rétrospectives. Elles comportent en outre très souvent un petit nombre de patients et sont donc de faible puissance statistique. Les résultats sont à ce jour trop contradictoires et le niveau de preuve est trop faible pour conclure aujourd'hui à l'efficacité de ces traitements.

Il existe également un intérêt potentiel à propos des JAK inhibiteurs qui ont la capacité de bloquer la pénétration intracellulaire des virus. Si l'inhibition de JAK2 peut conduire à bloquer la pénétration intracellulaire du virus et à inhiber certaines voies pro-inflammatoires dont IL17, IL6 et GM-CSF, l'inhibition de JAK1-JAK3 peut être à l'inverse associée à une diminution de la clairance virale par inhibition de la voie de l'IFN $\gamma$  et être susceptible d'aggraver l'infection.

Des essais cliniques randomisés concernant les traitements par anti-IL6, anti-IL1 et JAK inhibiteurs sont en cours. Leurs résultats sont attendus avec impatience.

### ***Méthotrexate et surrisque infectieux***

Une méta-analyse réalisée sur les risques infectieux liés à la prise de méthotrexate a inclus 1 146 patients provenant de 12 essais cliniques randomisés. Les résultats indiquent que l'utilisation du méthotrexate est associée à un risque plus élevé d'"infections tout venant" dans la polyarthrite rhumatoïde (RR: 1,25; IC à 95 %, 1,01 à 1,56;  $p=0,04$ ) mais non dans les autres populations de rhumatisme inflammatoire chronique excluant la polyarthrite rhumatoïde. Il n'est toutefois pas noté de risque accru d'infections graves (RR: 0,76; IC à 95 %, 0,11-5,15;  $p=0,78$ ) [17].

Dans le psoriasis il a été démontré que des doses modérées de méthotrexate (5-15 mg / semaine) comportaient un risque et une gravité accrus d'infections, en particulier par rapport aux produits biologiques [18].

Dans la polyarthrite rhumatoïde une étude a montré que le méthotrexate augmentait l'incidence d'herpès zoster [19].

Il n'y a pas à ce jour de données publiées concernant le surrisque d'infection Covid-19 du méthotrexate.

### ***Corticothérapie et surrisque infectieux***

Une méta-analyse concernant 77 essais contrôlés a montré qu'il existait une augmentation significative du taux d'infection chez les patients recevant des corticostéroïdes [20].

Les données étudiées précédemment semblent montrer un surrisque d'infection Covid-19 chez les patients traités par corticothérapie [8-9,13-14].

Les résultats préliminaires de l'étude "Recovery" concernant le bras "dexaméthasone", incluant 11 320 patients, indiquent que parmi les patients hospitalisés pour Covid-19 le traitement par dexaméthasone réduit la mortalité à 28 jours de 35 % chez les patients sous ventilation mécanique et de 20 % chez les patients hospitalisés et oxygéno-requérants. Ce traitement semble également réduire la durée d'hospitalisation et, parmi les patients qui n'étaient pas sous ventilation invasive, diminuer le risque de progresser vers une ventilation assistée mécanique évolution ou vers le décès [21].

Selon les données publiées dont nous disposons à ce jour la corticothérapie semblerait donc à la fois être un facteur de risque de contracter une infection Covid-19 et être un traitement des formes graves nécessitant une hospitalisation.

## **4 - Classification du surrisque infectieux Covid-19 chez les patients sous immunosuppresseurs**

Un groupe de réflexion issu de la British Society of Rheumatology a proposé une classification établissant des niveaux de surrisque infectieux pour les patients sous traitement immunosuppresseur. Ce surrisque est fonction de plusieurs critères : le type de traitement immunosuppresseur mais également l'association à un autre traitement immunosuppresseur et/ou à une corticothérapie, l'association à des co-morbidités ainsi que le contrôle de l'activité de la maladie par le traitement immunosuppresseur [20]. Cette classification est rapportée dans le tableau II.

Niveau de risque	Facteurs de risque
<b>Risque élevé</b>	- Association au moins de 2 immunosuppresseurs/biothérapie ou inhibiteur JAK - Leflunomide, méthotrexate > 25mg/semaines, ciclosporine, cyclophosphamide - Corticoïdes > 5 mg depuis plus de 4 semaines associé à biothérapie ou inhibiteur JAK ou immunosuppresseurs (azathioprine,...)
<b>Risque intermédiaire</b>	- Maladie à activité minimale et bien contrôlée et sans comorbidité* ; avec un seul traitement immunosuppresseur à dose standard (MTX < 25 mg/semaines ou biothérapie ou inhibiteur JAK)
<b>Risque faible</b>	- 5ASA, 6 mercaptopurine, hydroxychloroquine, sulfasalazine

\*Comorbidités : âge >70, diabète, toute maladie pulmonaire préexistante, insuffisance rénale, tout antécédent d'ischémie, maladie cardiaque ou HTA

**Tableau II : Classification du risque infectieux Covid-19 chez les patients sous traitement immunosuppresseur, d'après Price [20]**

## Conclusion

Avec un niveau de preuve actuel de niveau faible à intermédiaire (études observationnelles, prospectives ou rétrospectives, avec comparaison à la population générale, études à partir de registre)

- Un traitement par médicaments immunosuppresseur de classe bDMARDs ou tsDMARDs n'apparaît pas associé à un surrisque infectieux Covid-19 important. Ce surrisque de survenue d'une infection Covid-19 apparaît selon les études de nul à modéré. Le surrisque d'infection Covid-19 grave (transfert en unité de soins intensifs ou décès) n'est pas mis en évidence.

- Le surrisque infectieux Covid-19 apparaît surtout lié aux comorbidités associées et à la corticothérapie.

- Le surrisque infectieux du méthotrexate reste à préciser.

Le Hcsp place les biothérapies parmi les traitements à risque de Covid-19 grave sur la base d'un niveau de présomption du risque. La majorité des données publiées à ce jour ne vont toutefois pas pour l'instant dans ce sens mais, dans l'attente du recueil d'un corpus plus large de niveaux de preuves scientifiques et d'une validation d'experts, la prudence doit continuer à s'imposer.

L'indication ou la contre-indication d'une cure thermale chez un patient sous traitement biologique ou thérapie ciblée par petites molécules doit tenir compte des référentiels sanitaires du moment ainsi que des données scientifiques actualisées concernant les risques de ces traitements et le rapport bénéfices/risques de la cure thermale dans

l'indication correspondante. Une particulière attention est nécessaire concernant les comorbidités et les traitements immunosuppresseurs associés, corticothérapie incluse.

## Bibliographie

- 1- Sibilía J, Cantagrel A, Combe B et al.. *Immunothérapies ciblées, Maladies inflammatoires et auto-immunes*. Édition Lavoisier Médecine. Collection “Les Précis” 2016.
- 2- Françon A, Erol-Forestier B, Muela-Garcia A., Santos I. Patients sous biothérapie et cure thermale : propositions pour de nouvelles recommandations. *Press Therm Climat* 2019;156:39-50.
- 3- Haut comité de santé public (Hcsp). Avis du 20/04/2020 sur la prévention et prise en charge du Covid-19 chez les patients à risque de forme sévère. <https://www.hscsp.fr>
- 4- Société française de rhumatologie. Réponses aux patients qui posent des questions sur le risque que constitue leur traitement face au Covid. <https://www.sfr.larhumatologie.fr>
- 5- Prévention et gestion de la crise sanitaire Covid-19. Secteur du Thermalisme Référentiel sanitaire 2020 <https://www.medecinethermale.fr>
- 6- Salvarani C., Bajocchi, Mancuso P et Il. Susceptibility and severity of Covid-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2020 Jul;79(7):986-988.
- 7- Quartuccio L., Valent F., Pasut E., Tascini C., De Vita S. 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 May 20;87(5):439-443.
- 8- Gisoni P , Facheri P , Dapavo P et al. The impact of the Covid-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):373-374.
- 9- Damiani G, Pacifico A, Bragazzi NL, Malagoli P. Biologics increase the risk of Sars-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: Real-life data from a large cohort during red-zone declaration *Dermatol Ther*. 2020 May 1;e13475.
- 10- Fernandez-Gutierrez B, Leon L, Madrid A et al. Hospital admissions in inflammatory rheumatic diseases during the Covid-19 pandemic: incidence and role of disease modifying agents med Rxi doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108696>

- 11- Freitas D, Leon L, Mucientes A et al. Risk factors for hospital admission related to COVID-19 in inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 7;annrheumdis-2020-217984.
- 12- Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed Covid-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1170–1173.
- 13- Gianfrancesco M Hyrich KL Al-Adejiy S et al., Covid-19 Global Rheumatology Alliance 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 Jul;79(7):859-866.
- 14- Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse Covid-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020 Aug;159(2):481-491.e3.
- 15- Haagmans BL, Byron TK, Martina E et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med* 2004 Mar;10(3):290-3.
- 16- Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Oct;75(10):1843-7.
- 17- Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ Risk of infection with methotrexate therapy in inflammatory diseases: a systematic review and meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018 Dec 21;8(1):15.
- 18- Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, Gagne JJ. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2019 May 10;155(10):1142-1152.
- 19- Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open*. 2017 Jan 5;7(1):e014032.
- 20- Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids *Rev Infect Dis* . Nov-Dec 1989;11(6):954-63.
- 21- Horby PW Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. Preliminary report The Recovery Collaborative Group *NEJM* July 17,2020.
- 22- Price E, MacPhie E, Kay L et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the Covid-19 pandemic. *Clin Med (Lond)* 2020 May 5;20(3):256-261.