



HAL
open science

Étude du maintien de la réponse lymphocytaire T contre les peptides de Spike du SARS-CoV-2 après la vaccination anti-COVID chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB

Juliette Marin

► To cite this version:

Juliette Marin. Étude du maintien de la réponse lymphocytaire T contre les peptides de Spike du SARS-CoV-2 après la vaccination anti-COVID chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04132929

HAL Id: dumas-04132929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04132929v1>

Submitted on 19 Jun 2023

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Étude du maintien de la réponse lymphocytaire T contre les peptides de Spike du SARS-CoV-2 après la vaccination anti-COVID chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 15 Juin 2023

Par Madame Juliette MARIN

Née le 16 mai 1996 à Chatenay-Malabry (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre

Président

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean

Assesseur

Madame le Docteur BALANDRAUD Nathalie

Directeur

Monsieur le Docteur BUSNEL Jean-Marc

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Étude du maintien de la réponse lymphocytaire T contre les peptides de Spike du SARS-CoV-2 après la vaccination anti-COVID chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 15 Juin 2023

Par Madame Juliette MARIN

Née le 16 mai 1996 à Chatenay-Malabry (92)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RHUMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LAFFORGUE Pierre

Président

Monsieur le Professeur ROUDIER Jean

Assesseur

Madame le Docteur BALANDRAUD Nathalie

Directeur

Monsieur le Docteur BUSNEL Jean-Marc

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DELARQUE Alain
	ALBANESE Jacques		DEVIN Robert
	ALDIGHIERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		DURAND Jean-Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		ENJALBERT Alain
	AZORIN Jean-Michel		FAUGERE Gérard
	BAILLE Yves		FAVRE Roger
	BARDOT Jacques		FIECHI Marius
	BARDOT André		FARNARIER Georges
	BERARD Pierre		FIGARELLA Jacques
	BERGOIN Maurice		FIGARELLA-BRANGER Dominique
	BERLAND Yvon		FONTES Michel
	BERNARD Dominique		FRANCES Yves
	BERNARD Jean-Louis		FRANCOIS Georges
	BERNARD Pierre-Marie		FUENTES Pierre
	BERTRAND Edmond		GABRIEL Bernard
	BISSET Jean-Pierre		GALINIER Louis
	BLANC Bernard		GALLAIS Hervé
	BLANC Jean-Louis		GAMERRE Marc
	BOLLINI Gérard		GARCIN Michel
	BONGRAND Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BONNEAU Henri		GAUTHIER André
	BONNOIT Jean		GERARD Raymond
	BORY Michel		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BOTTA Alain		GIUDICELLI Sébastien
	BOTTA-FRIDLUND Danièle		GOUDARD Alain
	BOUBLI Léon		GOUIN François
	BOURGEADE Augustin		GRILLO Jean-Marie
	BOUVENOT Gilles		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUYALA Jean-Marie		GRISOLI François
	BREMOND Georges		GROULIER Pierre
	BRICOT René		GUYS Jean-Michel
	BRUNET Christian		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BUREAU Henri		HARLE Jean-Robert
	CAMBOULIVES Jean		HASSOUN Jacques
	CANNONI Maurice		HEIM Marc
	CARTOUZOU Guy		HOUEL Jean
	CAU Pierre		HUGUET Jean-François
	CHABOT Jean-Michel		JAQUET Philippe
	CHAMLIAN Albert		JAMMES Yves
	CHARPIN Denis		JOUVE Paulette
	CHARREL Michel		JUHAN Claude
	CHAUVEL Patrick		JUIN Pierre
	CHOUX Maurice		KAPHAN Gérard
	CIANFARANI François		KASBARIAN Michel
	CLAVERIE Jean-Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CLEMENT Robert		LACHARD Jean
	COMBALBERT André		LAFFARGUE Pierre
	CONTE-DEVOLX Bernard		LAUGIER René
	CORRIOL Jacques		LE TREUT Yves
	COULANGE Christian		LEGRE Régis
	CURVALE Georges		LEVY Samuel
	DALMAS Henri		LOUCHET Edmond
	DE MICO Philippe		LOUIS René
	DELPERO Jean-Robert		LUCIANI Jean-Marie
	DESSEIN Alain		MAGALON Guy

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	ROUDIER Jean	VALERO René
PIQUET Philippe	SALAS Sébastien	VAROQUAUX Arthur Damien
PIRRO Nicolas	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VELLY Lionel
POINSO François	SCAVARDA Didier	VEY Norbert
RACCAH Denis	SCHLEINITZ Nicolas	VIDAL Vincent
RADULESCO Thomas	SEBAG Frédéric	VIENS Patrice
RANQUE Stéphane	SIELEZNEFF Igor	VILLANI Patrick
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VITON Jean-Michel
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	VITTON Véronique
REYNAUD Rachel	SUISSA Laurent	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TAIEB David	VIVIER Eric
RICHERI Raphaëlle	THOMAS Pascal	XERRI Luc
ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck	ZIELESKIEWICZ Laurent
ROCH Antoine	TOSELLO Barthélémy	
ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
ROLL Patrice	TROPIANO Patrick	
ROSSI Dominique	<i>TSIMARATOS Michel détachement</i>	
ROSSI Pascal	TURRINI Olivier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GAUDRY Marine	ROMANET Pauline
APPAY Romain	GELSI/BOYER Véronique	SABATIER Renaud
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GOURIET Frédérique	SAULTIER Paul
BENYAMINE Audrey	GUERIN Carole	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOBOT Mickael	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BONINI Francesca	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUCRAUT Joseph	HABERT Paul	TOGA Isabelle
BOULAMERY Audrey	HAUTIER Aurélie	TOMASINI Pascale
BOULLU/CIOCCA Sandrine	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
BOUSSEN Salah Michel	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
BUFFAT Christophe	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CARRON Romain	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CASSAGNE Carole	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
CHAUDET Hervé	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Héléne
CHRETIEN Anne-Sophie	LAGARDE Stanislas	
COZE Carole	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
CUNY Thomas	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAMBERT Isabelle	
DALES Jean-Philippe	LENOIR Marien	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle (<i>disponibilité</i>)	MAAROUF Adil	
DEHARO Pierre	MACAGNO Nicolas	
DELLIAUX Stéphane	MALISSEN Nausicaa	
DELTEIL Clémence	MAUES DE PAULA André	
DESPLAT/JEGO Sophie	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MORAND-HUGGET Aurélie	
DUONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOUGAIREDE Antoine	
FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile	
FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie	
FROMNOT Julien	ROBERT Philippe	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

FAURE Alice (PU PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 PESENTI Sébastien (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 DEVILLIER Raynier (PU PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 LOOSVELD Marie (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)
 VENTON (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 JARROT Pierre-André (MCU PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

DELTEIL Clémence (MCU PH)
 TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH) Disponibilité

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903*BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022*

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804*AMBROSI Pierre (PU-PH) Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 HRAIECH Sami (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 BOISSIER Romain (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Remerciements

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Pierre LAFFORGUE, Président du jury :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury, c'est un honneur pour moi.

Merci pour votre investissement dans notre formation d'internes, les cours que vous nous prodiguez et votre expertise dans la prise en charge des pathologies complexes.

Merci également pour votre bienveillance tout au long de mon internat.

À Monsieur le Professeur Jean ROUDIER :

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, votre présence est un honneur pour moi.

Je vous remercie pour votre expertise scientifique et vos précieux conseils qui nous ont permis d'améliorer la qualité de cet article.

À Madame la Docteur Nathalie BALANDRAUD, Directrice de thèse :

Merci Nathalie de m'avoir proposé ce sujet de thèse qui m'a beaucoup intéressée et qui m'a permis d'acquérir de nombreuses connaissances en immunologie. Merci beaucoup pour ton accompagnement et la rigueur que tu m'as apportée pour la réalisation de ce travail. Je te remercie également pour ton soutien permanent, ta disponibilité et tes messages d'encouragement qui m'ont été d'un grand réconfort. Je suis fier du travail que tu m'as permis de réaliser.

À Monsieur le Docteur Jean-Marc BUSNEL :

Je vous remercie pour votre aide et votre expertise pour l'interprétation des résultats. Merci pour les nombreux conseils que vous nous avez apportés et le temps que vous avez accordé à la rédaction de cet article.

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de mon jury.

À l'équipe du laboratoire Immunotech :

Au Docteur Pénélope BOURGOIN :

Merci Pénélope pour votre énorme contribution dans la réalisation de ce projet, la mise en place du protocole, le recueil et l'analyse des résultats et enfin pour la rédaction de l'article. Merci

pour votre gentillesse et votre disponibilité. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire.

À Noémie SAVERNA :

Merci pour ton aide dans l'inclusion des patients et le recueil des résultats.

Aux médecins du service de Rhumatologie du CHU Sainte Marguerite :

Aux Professeur Thao PHAM et Professeur Sandrine GUIIS qui ont contribué à l'inclusion des patients au sein de notre étude. Merci également pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de mon internat.

À Sophie, Émilie, Caroline, Manon, Lisa, Benoit et Lucas, merci pour votre participation dans l'inclusion des patients dans l'étude. Merci également pour votre bienveillance au cours de ces deux semestres que j'ai passés dans le service, merci pour tout ce que vous m'avez appris en rhumatologie tant sur le plan théorique que pratique. Vous êtes une super équipe de chefs !

Aux autres médecins que j'ai croisés pendant ma formation :

Aux médecins du service de Médecine Interne de l'Hôpital Nord, Pr GRANEL, Audrey et Julien, vous qui m'avez connue dans mes premiers pas en tant qu'interne. Merci de m'avoir appris à devenir médecin, à prendre confiance en moi grâce à votre bienveillance. Je garde un excellent souvenir de mon passage dans votre service.

Aux médecins et à l'ensemble de l'équipe du service de Rhumatologie-Médecine Interne de l'Hôpital d'Aix, merci pour ces deux semestres à vos côtés, merci pour votre cohésion et votre bonne humeur.

À Marion, merci pour ton accueil dans ton service, pour les connaissances en médecine interne que tu m'as apportées. Merci pour la confiance que tu m'as accordée jusque-là et que tu continues à m'accorder. J'ai beaucoup appris et grandi pendant ces deux semestres passés dans ton service.

À Valéry, merci pour toutes les connaissances que vous/tu ? (on va essayer de dire « tu » maintenant) m'as apprises dans de nombreux domaines, de m'avoir fait confiance pour m'apprendre à réaliser les infiltrations sous scopie. Merci pour ces blagues et taquineries qui m'ont bien fait rire au cours de ces nombreuses visites à tes côtés (je citerais « t'es cool toi ! »).

À François, merci pour tout ce que tu m'as appris en rhumatologie, la théorie, les gestes, l'échographie, merci d'avoir été si disponible pour répondre à mes questions et de m'avoir accompagnée dans mes premières consultations.

Aux infirmières et aides-soignantes du service, merci pour votre accueil à chacun des semestres que j'ai passés dans votre service, merci pour votre bonne humeur permanente, c'est vraiment chouette de travailler dans votre équipe !

À ma famille :

Loïc :

À Loïc, mon chéri qui partage avec moi toutes les embûches des études de médecine depuis la D3 : l'ECN puis les premiers pas comme interne et enfin la thèse. Merci pour ton soutien sans faille dans ces moments stressants, merci d'avoir été là pour m'écouter, me rassurer et m'encourager. Tu as toujours été compréhensif vis-à-vis des horaires à rallonge, des absences à cause des gardes et des nombreux WE passés à travailler à l'hôpital ou pour réviser. Merci pour tes petits mots doux que je retrouvais à mes retours de garde.

Et merci de m'avoir écoutée pendant mes nombreuses répétitions orales, je pense que tu connais aussi bien que moi la réponse immunitaire au vaccin COVID chez les patients sous RITUXIMAB !

Je t'aime.

Mes parents :

À vous Papa et Maman qui me suivez depuis mes premiers pas dans les études de médecine, qui avez vécu avec moi le stress des concours et ensuite la joie des résultats. Merci de m'avoir bichonnée pendant ces nombreuses années avec tous ces bons petits plats réconfortants et un environnement de travail idéal qui a contribué à ma réussite. Vous m'avez encouragée et vous avez toujours cru en moi, sans vous je ne serai pas arrivée jusque-là.

Et merci pour vos relectures et conseils qui ont contribué à perfectionner ce travail de thèse.

Je vous aime.

Mes frères :

À Grégoire et Etienne, mes deux petits frères chéris, merci de me supporter depuis 25 et 20 ans ! Même si on se chamaille (même encore maintenant parfois), on s'aime très fort, la preuve, on a même réussi à tenir 2 mois et demi confinés dans la même maison en pleines révisions d'ECN. Merci pour ces parties de ping-pong endiablées qui nous ont bien défoulés pendant ces

longues heures de révisions. Merci pour votre soutien et d'avoir toujours cru en moi. Ce fut long... Et même si je suis la plus grande, j'ai bien failli être la dernière à être diplômée !

Papy et Mamie / Valérie :

À Papy et Mamie, merci de m'avoir soutenue depuis le début de mes études, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tous ces bons moments que vous nous avez fait passer en vacances à Poitiers comme à Royan, à la pêche, avec la Méhari etc... Merci Papy de m'avoir transmis ta passion pour la médecine. Je veux continuer à vous rendre fiers. Je pense bien fort à vous en ce moment.

À Valérie, merci pour tous tes encouragements et ton soutien. Tu m'as même fait réviser quelques cours avec tes questions de médecine.

Dan :

À Dan, merci d'être un grand-père si parfait, toujours de bonne humeur et prêt à partir en vadrouille avec nous. Merci pour ton soutien tout au long de mes études.

Une pensée aussi pour Kaki qui veille sur moi depuis le début de mes études.

Les autres membres de la famille :

À toute la famille, cousins, oncles et tantes, on ne se voit pas souvent mais on est une famille en or et j'ai hâte qu'on se retrouve tous bientôt.

Et je voulais vous remercier particulièrement Virginie et André pour les super weekends passés dans votre chalet.

Christine :

À ma marraine, merci pour ton soutien depuis le début de mes études, merci pour tes conseils dans les différentes étapes des études de médecine d'après les expériences vécues de Marie. Merci pour les super vacances que l'on passe maintenant chaque été ensemble à St Gervais ! Une fois la thèse passée, j'espère pouvoir trouver du temps pour venir te voir à Paris et en Normandie.

Ma belle-famille :

À Sylvain, Jocelyne, Yannick, Florence et Emy maintenant qui m'ont également toujours soutenue depuis ma 5^{ème} année.

À mes amis :

Angélique :

À toi Angélique, ma co-interne, puis ma cheffe, mais avant tout mon amie (alias « Tic »), tu as été une vraie grande sœur pour moi depuis le début de mon internat. Eh oui, ça fait quand même 4 semestres d'affilée qu'on passe ensemble et c'est dur d'être séparées pendant 6 mois en ce moment ! Merci pour tout ce que tu m'as appris en rhumato, pour tous tes bons conseils pour préparer les visites, les cours de DES, les biblio et enfin la thèse. Merci d'avoir été mon acolyte pour râler jusqu'à 22h en stage. On a bien rigolé quand même pendant c'est deux années où je pense que j'ai passé plus de temps avec toi qu'avec Loïc ! Je reviens très vite pour reconstituer l'équipe Tic et Tac !

Mes amies d'enfance :

À Chloé, Coline, Éloïse, Elsa, mes amies d'enfance avec qui j'ai tant partagé depuis qu'on se connaît. Elsa, ça fait maintenant 24 ans qu'on se connaît, on a fait nos premiers pas à l'école, on a appris à dessiner et à jouer au tennis ensemble ! Coline, on se suit depuis le primaire, je me souviens de ces nombreuses après-midi piscines ensemble, une tradition qu'il faut continuer à perdurer ! Éloïse, on se connaît depuis le collège et notamment ces fameuses compétitions de hand parfois animées... ! Chloé, on se suit aussi depuis le collège, puis ces années lycées ensemble, à partager ces longues heures de cours d'Euro Anglais, heureusement couronnées par un voyage mémorable à Londres avec Coline et Éloïse.

Eléa, même si on ne s'est pas vues pendant plusieurs années à cause de nos études, c'était comme si on ne s'était pas vues depuis hier quand on s'est retrouvées. Et maintenant j'ai envie qu'on puisse à nouveau passer plus de temps ensemble.

Mes amis de médecine :

À Jeanne, Léana, Marion, Mimi, Paupau, Radi, Romain, Rose, merci pour ces 6 années incroyables passées à vos côtés, d'abord l'intégration, puis les nombreuses manades, le ski, nos petites soirées les uns chez les autres, nos vacances passées ensemble (dont l'Irlande) etc... et puis tout le soutien qu'on s'est apporté mutuellement, notamment pendant ces révisions d'ECN confinées. C'est long les études de médecine, mais c'est passé tellement vite avec vous ! Et maintenant il faut perpétuer notre tradition de WE tous ensemble au moins 2 fois par an !

À mes co-internes :

À mes co-internes de promo, Aurélie P. avec qui j'ai fait mes premiers pas en rhumato, Aurélie C., et Anna, on ne se croise pas beaucoup en stage mais c'est toujours très sympa quand on se

retrouve autour d'un verre. J'espère qu'on aura l'occasion de passer plus de temps ensemble après nos thèses respectives !

À mes co-internes de stage, Amir qui m'a fait découvrir le service de rhumato, qui m'a coachée en HDJ, mais qui mettait la clim beaucoup trop fort dans le bureau ! Léa qui m'a soutenue dans les moments difficiles de notre stage à 6 internes, qui m'a coachée pour ma thèse, qui m'a appris à faire des statistiques. Théo, merci pour tes précieux conseils pour la thèse et pour prendre ta succession comme référente. Camille, je crois que j'ai trouvé quelqu'un qui râle encore plus que moi ! J'ai beaucoup aimé râler avec toi et merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances. Marie-Lou, merci pour ta bonne humeur et de m'avoir supportée pendant ce semestre passé ensemble.

Mais encore Charlène, Justin, et Evan notre MPR préféré qui est maintenant devenu mon chef à La Bourbonne.

Aux autres internes de rhumato que je n'ai pas croisés en stage, Noémie, Madeleine, Laurène et les nouveaux, Aymery, Philomène, Albane et Elisa, on forme une bonne équipe les internes de rhumato marseillais !

Enfin, à mes co-internes de 1^{er} semestre, Marie, Asha et Lionel avec qui j'ai partagé toutes les galères des premiers instants comme internes. On a bien rigolé quand même, c'était un semestre inoubliable !

Table des matières

RÉSUMÉ	3
INTRODUCTION	5
PATIENTS ET MÉTHODES	8
1. Patients.....	8
2. Éthique.....	8
3. Tests de routine sur les échantillons et collecte des données cliniques.....	8
4. Préparation du test fonctionnel sur sang total.....	9
5. Analyse par cytométrie en flux.....	10
6. Paramètres de cytométrie en flux.....	11
7. Analyse des données.....	11
RÉSULTATS	13
1. Caractéristiques des patients.....	13
Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude.....	14
2. Réponse cellulaire T spécifique de Spike.....	15
Figure 1 : Réponse cellulaire T spécifique de Spike au sein de la cohorte.....	16
3. Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike.....	18
Figure 2 : Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au sein de la cohorte.....	19
Figure 3 : Analyse ROC de la réponse cellulaire T globale.....	21
4. Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike.....	22
Figure 4 : Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au cours du temps.....	23
5. Paramètres cliniques et biologiques influençant la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike.....	24
Figure 5 : Corrélation entre la réponse LT8 globale spécifique de Spike et la sérologie COVID.....	25
DISCUSSION	26
1. Réponse humorale au sein de la cohorte.....	26
2. Réponse cellulaire T chez les patients atteints de PR traités par RTX ou par d'autres DMARDs.....	27
3. Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au cours du temps....	28
4. Facteurs influençant la réponse cellulaire.....	29
5. Conséquences cliniques de ces données immunologiques.....	29
6. Points forts et limites de l'étude.....	30
CONCLUSION	31
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32

ANNEXES.....	35
1. Figures supplémentaires.....	35
Figure supplémentaire 1 : Stratégie de sélection des lymphocytes, dite de “Gating”	35
Figure supplémentaire 2 : Seuils de positivité : division en quartiles.....	36
Figure supplémentaire 3 : Corrélation entre le titre d’Ig et le nombre de lymphocytes B CD19 par rapport au délai depuis la dernière perfusion de RTX.....	37
Figure supplémentaire 4 : Durée depuis le dernier boost COVID (infection ou dose de vaccin).....	38
Figure supplémentaire 5 : Persistance de la sérologie COVID après le dernier boost COVID (infection ou dose de vaccin) ou la dernière perfusion de RTX	39
Figure supplémentaire 6 : Réponse cellulaire T spécifique de Spike selon la sérologie COVID.....	40
Figure supplémentaire 7 : Analyse non supervisée de la réponse cellulaire T spécifique de Spike	41
Figure supplémentaire 8 : Sous-ensembles de réponse cellulaire T spécifique de Spike au sein de la cohorte	42
Figure supplémentaire 9 : Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike selon la sérologie COVID....	43
Figure supplémentaire 10 : Analyse ROC des réponses cellulaires T individuelles.....	44
Figure supplémentaire 11 : Persistance des réponses cellulaires T individuelles spécifiques de Spike au cours du temps.....	45
2. Tableaux supplémentaires.....	46
Tableau supplémentaire 1 : Analyse de la réponse pour les paramètres cliniques ayant un impact sur la réponse lymphocytaire T globale	46
ABRÉVIATIONS.....	47

Étude du maintien de la réponse lymphocytaire T contre les peptides de Spike du SARS-CoV-2 après la vaccination anti-COVID chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par RITUXIMAB

RÉSUMÉ

CONTEXTE. Alors que la réponse humorale observée après la vaccination COVID est diminuée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par Rituximab (RTX), la réponse immunitaire cellulaire spécifique contre Spike semble être préservée. Étant donné que cette altération de la réponse humorale modifie le schéma de rappel vaccinal proposé aux patients sous RTX, l'analyse de la réponse T spécifique du SARS-CoV-2 et de sa persistance éventuelle à long terme pourrait constituer un outil décisionnel utile en pratique courante. Cette étude a pour but de confirmer l'existence et d'évaluer la persistance de l'immunité médiée par les lymphocytes T après la dernière vaccination ou infection COVID (dernier boost COVID) chez des patients atteints de PR traités par RTX. Les paramètres cliniques et biologiques pouvant influencer cette immunité ont également été étudiés.

MÉTHODES. Notre étude de cohorte observationnelle a inclus des patients atteints de PR ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-SARS-CoV-2 à ARN messager. La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par cytométrie en flux en utilisant une approche simplifiée de la caractérisation des cellules T spécifiques d'antigène. Cette méthode est basée sur l'incubation initiale d'échantillons de sang total avec des peptides de Spike et s'appuie ensuite sur l'étude de l'expression de molécules de surface tels que CD69, CD154, CD137 et CD107a pour mesurer l'activation des lymphocytes T.

RÉSULTATS. Nous avons inclus 51 patients atteints de PR traités par RTX et 24 patients atteints de PR traités par d'autres traitements anti-rhumatismaux de fond, conventionnels synthétiques (csDMARDs) ou biologiques (bDMARDs). Nous avons observé une diminution significative de la réponse humorale chez les patients atteints de PR sous RTX (PR RTX) avec un taux moyen d'Ac anti-SARS-CoV-2 de 562 BAU/mL contre 839 BAU/mL chez les patients atteints de PR non traités par RTX (PR non RTX) ($p = 0.034$). Tous les patients de notre étude ont présenté une réponse lymphocytaire T4 (LT4) et lymphocytaire T8 (LT8) spécifique de Spike avec une meilleure réponse LT8 chez les patients PR RTX ($p < 0.001$). Les patients PR

RTX ont montré une persistance de cette réponse T spécifique de Spike sans diminution jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID.

CONCLUSION. Bien que le traitement par RTX diminue la réponse humorale au vaccin COVID chez les patients atteints de PR, une réponse lymphocytaire T spécifique de Spike robuste a été observée et persiste jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID.

Mots clés

COVID-19, Polyarthrite Rhumatoïde, Traitement Rituximab, Vaccin à ARNm, Réponse cellulaire, Réponse immunitaire

INTRODUCTION

Depuis la fin 2019, le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2) s'est rapidement propagé à travers le monde, provoquant la COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease). Les symptômes typiques de l'infection comprennent la fièvre, la toux, la fatigue, et parfois des manifestations respiratoires plus sévères jusqu'à l'oxygénorequérance voire le décès. Du fait de la propagation rapide du virus, de l'absence de traitements efficaces et de l'augmentation rapide des hospitalisations et décès, la prévention est devenue une priorité. Ainsi, les vaccins à ARN messenger (ARNm) ont été développés et ont été largement utilisés dans la population générale (1–4).

Certains facteurs de risque ont été identifiés initialement comme étant associés aux formes les plus sévères de COVID-19, tels que l'âge, l'obésité, l'hypertension et les pathologies pulmonaires sous-jacentes (5–7). Au début de la pandémie, il n'y avait pas de données disponibles sur la sévérité de la COVID-19 chez les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques tels que la polyarthrite rhumatoïde (PR). Ces patients avaient donc été rendus prioritaires pour une vaccination rapide. L'analyse de la cohorte française RMD (Rheumatic and Musculoskeletal Diseases) COVID-19 qui comprend 694 patients a montré que les patients avec un rhumatisme inflammatoire chronique traités par anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor alpha) ou anti-IL-6 (interleukine-6) n'étaient pas plus à risque de formes sévères de COVID-19 (hospitalisations ou décès) (6). Ces données ont été confirmées par Qingxiu Wang dans une méta-analyse (5). Cependant, il a été montré que les patients traités par corticoïdes ou Rituximab (RTX), un anticorps monoclonal qui cible le CD20 sur les lymphocytes B, avaient un risque supérieur de développer des formes sévères de COVID-19 (6–8). Du fait de son mode d'action, il était attendu qu'un traitement tel que le RTX, pourrait altérer la réponse anticorps induite par les vaccins, et par conséquent, diminuerait de manière significative la réponse humorale induite par le vaccin anti-SARS-CoV-2, ce qui n'est pas le cas des anticorps anti-cytokines tels que les anti-TNF α , anti-IL-17 et anti-IL-6 (9–12). Par conséquent, pour compenser l'absence de réponse sérologique au vaccin, les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique traités par RTX ont reçu plusieurs doses successives de vaccin afin d'augmenter leur protection vis-à-vis du SARS-CoV-2 en complément du strict respect des mesures barrières (13,14).

Les vaccins à ARNm induisent également une réponse cellulaire T qui confère un rôle protecteur majeur contre les infections virales graves (15). Quelques équipes seulement ont

rapporté que les patients atteints de maladies auto-immunes traités par RTX et vaccinés avec les vaccins à ARNm anti-SARS-CoV-2 présentaient une réponse immunitaire cellulaire même en l'absence de réponse sérologique (16–18). Aujourd'hui, la plupart des patients ont reçu 3 doses de vaccin, parfois 4, mais peu d'études ont confirmé l'existence de cette réponse cellulaire T et aucune étude n'a déterminé combien de temps elle persistait et/ou par quels facteurs elle pouvait être influencée. Les cellules T étant considérées comme des éléments aussi essentiels de l'arsenal de défense antivirale que l'immunité humorale, et étant donné que l'on ne sait pas exactement quand effectuer des doses de rappel chez les patients sans réponse humorale, l'analyse sur le long terme de la réponse T spécifique de Spike pourrait constituer un outil décisionnel utile pour notre pratique courante.

Cependant, la réponse lymphocytaire T spécifique d'antigène est extrêmement difficile à caractériser en pratique clinique. Lorsqu'elles sont réalisées, les technologies historiques évaluent plutôt la réponse moyenne de populations cellulaires très hétérogènes par le biais de mesures de la prolifération cellulaire (et non de l'activation), de l'activité cytolytique et/ou de la production de cytokines (19). Bien que ces méthodes apportent des informations très précieuses, elles ne permettent pas de caractériser en profondeur la nature de la réponse, que ce soit en termes de type de réponse ou de sous-ensemble cellulaire responsable de cette réponse. De plus, ces technologies nécessitent le plus souvent une préparation spécifique de l'échantillon sanguin (isolement des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) ou purification des sous-ensembles cellulaires), des temps d'incubation longs, des étapes multiples et, par conséquent, un personnel technique qualifié.

Pour améliorer la détermination des signatures complexes des réponses immunitaires effectives, la cytométrie en flux a été largement adoptée comme pierre angulaire de l'analyse à haut débit de l'expression de protéines spécifiques au sein de populations cellulaires complexes, mais son adoption en routine clinique reste compliquée (20). Une étude réalisée par Cartagena et al (21) a démontré qu'une approche par cytométrie en flux basée sur le sang total pouvait être facilement mise en œuvre et utilisée pour caractériser les patients atteints de PR afin d'offrir de nouvelles perspectives pour leur stratification et/ou leur suivi. Combinée à cette procédure, une approche simplifiée de l'analyse des cellules T spécifiques d'antigène pouvait alors facilement être réalisée. Nous avons donc utilisé une nouvelle procédure basée sur l'utilisation de sang total et s'articulant autour de l'étude des marqueurs induits par l'activation (AIMs) (22) pour démontrer qu'il est possible de refléter avec précision les phénotypes des cellules T dans un tel contexte. Trois biomarqueurs de cellules T spécifiques d'antigènes ont été choisis : tout d'abord,

le CD154, également appelé CD40-ligand (CD40L), qui est une protéine qui est principalement exprimée sur les cellules T activées et qui agit comme une molécule de costimulation (23) ; ensuite, le CD107a, également appelée protéine membranaire associée aux lysosomes 1 (LAMP-1), qui est un marqueur de dégranulation sur les lymphocytes tels que les cellules CD8+ et NK ; et enfin, le CD137, également appelé membre 9 de la superfamille du récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNFRSF9), qui est induit lors de l'activation des lymphocytes à la surface de la plupart des cellules leucocytaires et non immunitaires (24).

Cette étude vise à appliquer une version adaptée de l'approche fonctionnelle basée sur le sang total pour confirmer l'existence et évaluer la persistance de l'immunité médiée par les lymphocytes T après le dernier boost COVID (dernière infection ou vaccination au cours des 3 à 18 derniers mois) chez des patients atteints de PR et traités par RTX. Les paramètres cliniques et/ou biologiques susceptibles d'influencer cette immunité ont également été étudiés.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Patients

Notre étude de cohorte observationnelle a inclus des patients adultes (> 18 ans) atteints de PR anticorps anti-CCP (peptides cycliques citrullinés) positifs et suivis dans le service de Rhumatologie de l'Hôpital Sainte Marguerite (Marseille, France) entre le 26 avril 2022 et le 15 octobre 2022. Tous les patients remplissaient les critères diagnostiques de 2010 de l'American College of Rheumatology/European Union League Against Rheumatism (ACR/EULAR) (25) et avaient reçu au moins une dose de vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 de type Pfizer-BioNTech. Les patients ayant un diagnostic d'autre rhumatisme inflammatoire chronique et les patients non vaccinés étaient exclus.

2. Éthique

Tous les patients ont donné leur consentement éclairé écrit pour cette étude, conformément à la déclaration d'Helsinki (26). La collection d'échantillons a été approuvée par le comité national d'éthique sous le numéro DC-2008-327. Certaines bioressources ont été fournies par le Centre de Ressources Biologiques de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (CRB AP-HM, certifié NF S96-900 & ISO 9001 v2015), de la composante CRB-TBM (BB-0033-00097). Les données des patients ont été pseudo-anonymisées.

3. Tests de routine sur les échantillons et collecte des données cliniques

Un échantillon de sang a été prélevé sur tube hépariné pour chaque patient et envoyé au laboratoire d'immunologie dans le cadre des tests biologiques de routine.

Tout d'abord, le niveau d'anticorps anti-CCP a été confirmé dans les sérums à l'aide du kit ELISA IMMUNOSCAN CCPlus® (Euro Diagnostica, Arnhem, Pays-Bas) conformément aux recommandations du fabricant. Les titres d'immunoglobulines G (IgG) contre les peptides cycliques citrullinés (CCP) ont été exprimés en unités arbitraires (UA)/mL et ont été considérés comme positifs à partir de 25 UA/mL. Les IgM facteurs rhumatoïdes (FR) ont également été évalués avec le kit ELISA RF IgM (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Allemagne) et considérés comme positifs au-delà de 20 unités internationales (UI)/mL.

La réponse humorale induite par le vaccin a été évaluée par dosage immunoluminométrique (Liaison®, DiaSorin). Une valeur supérieure à 33,8 unités d'anticorps de liaison (Binding

Antibody Units) (BAU)/mL correspondait à une sérologie SARS-CoV-2 positive, conformément aux instructions du fabricant.

L'activité de la maladie a été mesurée à l'aide du score d'activité de la maladie calculé à partir du taux de protéine C-réactive (DAS28-CRP) (27,28) le jour du prélèvement de l'échantillon. Les autres caractéristiques de la PR ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients : sexe, âge du patient au moment du diagnostic de la PR et au moment du prélèvement sanguin, corticothérapie associée et traitements de fond en cours tels que les antirhumatismes biologiques ou conventionnels synthétiques (bDMARDs ou csDMARDs).

Enfin, pour les patients traités par Rituximab, des données spécifiques ont été collectées, notamment le nombre de perfusions antérieures de RTX et la dose cumulée de RTX. Le taux de lymphocytes B CD19 restants chez ces patients a été mesuré par cytométrie en flux.

Par ailleurs, les antécédents personnels d'infection à SARS-CoV-2 et les données de vaccination (nombre de doses, dates des injections) ont été recueillis par l'interrogatoire du patient le jour du prélèvement de l'échantillon afin de déterminer le nombre total de « boost COVID » et la durée écoulée depuis la dernière dose de vaccin.

4. Préparation du test fonctionnel sur sang total

Tous les réactifs utilisés pour la procédure de cytométrie en flux, à l'exception des peptides, proviennent de Beckman Coulter Inc. (CA, Etats-Unis) et sont réservés à la recherche.

Brièvement, un premier tube prêt à l'emploi contenant soit aucun activateur (contrôle négatif), soit 150 pmol de peptides CEFX (contrôle positif), soit 150 pmol de peptides de Spike (JPT technologies, Berlin, Allemagne) a été préparé avec de l'anti-CD154 marqué à la Phycoerythrine (PE) (clone TRAP-1) et de l'anti-CD107a marqué au Pacific Blue™ succinimidyl ester (PBE) (clone H4A3). Les peptides CEFX représentaient un pool de 176 peptides connus pour un large éventail de sous-types HLA et différents agents infectieux pour la stimulation des cellules T de populations d'origines ethniques diverses. Les peptides de Spike étaient composés d'un pool de 315 (158+157) peptides dérivés d'un balayage peptidique (15-mers avec un chevauchement de 11 acides aminés) à travers l'ensemble de la glycoprotéine de Spike (Swiss-Prot ID : P0DTC2) du SARS-CoV-2.

Un second tube sec prêt à l'emploi a également été préparé en parallèle, contenant des anti-CD3 marqués au Fluoroisothiocyanate (FITC) (clone UCHT1), des anti-CD137 marqués au

Phycoerythrine-Texas Red®-X (ECD) (clone 4B4-1), des anti-CD197 (CCR7) marqués au Phycoerythrin-Cyanin7 (PC7) (clone G043H7), des anti-CD69 marqués à l'Allophycocyanine (APC) (clone TP1. 55.3), des anti-CD56 marqués à l'APC Alexa Fluor™ 700 (AA700) (clone N901), des anti-CD45RA marqués à l'APC Alexa Fluor™ 750 (AA750) (clone 2H4LDH11LDB9) et des anti-CD8 marqués au KromeOrange (KRO) (clone B9.11).

Pour chaque échantillon de patient, 250 µL restants du sang total prélevé sur tube hépariné ont été ajoutés à chaque tube sec prêt à l'emploi. Les échantillons ont été activés pendant 20 heures dans un bain-marie réglé à 37°C. Ensuite, les échantillons ont été transférés dans chacun des seconds tubes secs prêts à l'emploi et colorés par les anticorps marqués par des fluorochromes pendant 20 minutes dans l'obscurité. Les globules rouges (GR) ont été lysés à 18-25°C pendant 10 minutes en utilisant 1,5 mL de solution de lyse Optilyse C (numéro de produit A11895). L'étape de lyse a été arrêtée en utilisant 1,5 mL de PBS à 18-25°C pendant 10 minutes. Enfin, une étape de lavage a été réalisée pendant 5 minutes à 250 G, les surnageants ont été jetés, et les cellules reconstituées en utilisant 250 µL de PBS. A la fin, le contenu de chaque tube a été transféré sur une plaque de 96 puits et analysé par cytométrie en flux.

5. Analyse par cytométrie en flux

Toutes les données ont été collectées sur un cytomètre de flux Cytotflex à 3 lasers, 13 couleurs, et analysées à l'aide du logiciel Kaluza version 2.1 (tous deux de Beckman Coulter Inc.). Le calibrage des canaux a été réalisé à l'aide d'échantillons marqués avec l'anticorps conjugué seul afin d'éliminer le chevauchement spectral résiduel. Des billes Flow-Set (Beckman Coulter Inc.) ont été utilisées quotidiennement pour contrôler une variabilité potentielle des performances de l'appareil, mais aucune harmonisation entre les valeurs mesurées au cours de la période d'étude n'a été nécessaire.

Les lymphocytes ont d'abord été séparés en fonction de leur taille et de leur granularité. Ensuite, les lymphocytes T, B, NK (Natural Killer) et NKT ont été triés en fonction de leurs phénotypes CD3 et CD56. Puis, les lymphocytes T ont été divisés en lymphocytes T4 (LT4) ou lymphocytes T8 (LT8) en fonction de leur expression de CD8. Enfin, les expressions de CD69, CD154, CD137 et CD107a ont été mesurées pour caractériser les phénotypes d'activation des LT4 ou des LT8. Pour une caractérisation approfondie des cellules activées, les expressions de CCR7 et CD45RA ont permis de diviser les sous-ensembles de lymphocytes en cellules naïves (CD45RA+CCR7+), cellules à mémoires effectrices à différenciation terminale (TEMRA)

(CD45RA+CCR7-), cellules à mémoire centrale (CD45RA-CCR7+) ou cellules à mémoire effectrice (CD45RA-CCR7-). Un exemple de stratégie de sélection des lymphocytes (« gating ») est donné dans la figure supplémentaire 1.

6. Paramètres de cytométrie en flux

Les résultats de la cytométrie en flux ont été exprimés sous forme de six pourcentages différents de lymphocytes T4 ou T8 CD69+CD154+ ou CD69+CD137+ ou CD69+CD107a+ ou CD154+CD137a+ ou CD137+CD107a+ ou CD154+CD107a+ par rapport à l'ensemble de la population lymphocytaire T4 ou T8 (soit un total de 12 paramètres par activateur).

La première étape a consisté à normaliser ces pourcentages bruts de cytométrie en flux sous forme d'indices de stimulation (« Stim Index »), calculés soit comme des rapports entre les pourcentages bruts de la condition CEFX (contrôle positif) par rapport à la condition négative, soit comme des rapports entre les pourcentages bruts de la condition Spike par rapport à la condition négative, pour chacun des 6 paramètres mesurés sur chacun des deux sous-ensembles LT4 et LT8 (soit un total de 12 paramètres par activateur).

Les 12 indices de stimulation générés entre les conditions « CEFX » et « négative » n'ont été utilisés que pour valider l'ensemble des données de cytométrie en flux. Les 12 indices de stimulation générés entre les conditions « Spike » et « négative » ont d'abord été comparés individuellement entre les patients de la cohorte afin d'obtenir une analyse détaillée de l'activation des sous-ensembles lymphocytaires. Ensuite, comme tous les paramètres des sous-ensembles T, pris individuellement, ont évolué de manière similaire, les 6 indices de stimulation des LT4 et les 6 indices de stimulation des LT8 ont été additionnés pour obtenir un paramètre global d'activation des LT4 et un paramètre global d'activation des LT8, afin de refléter une vue d'ensemble de l'activation des lymphocytes (total de 2 contre 12 paramètres initialement).

Les seuils de positivité des paramètres globaux ont été déterminés en divisant la réponse globale de tous les patients en quartiles. Les patients situés dans les trois quartiles supérieurs ont été considérés comme ayant un niveau d'activation significatif (figure supplémentaire 2).

7. Analyse des données

La cohorte de patients atteints de PR a été divisée en deux groupes, selon qu'ils étaient traités par RTX (groupe testé) ou par tout autre DMARD (groupe contrôle). Le logiciel JMP version

14.2.0 (SAS Institute Inc., NC, Etats-Unis) a été utilisé pour l'analyse statistique. Pour tous les tests, les valeurs p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

Les données cliniques quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes avec écart-type ou de médianes avec intervalles interquartiles et comparées à l'aide du test t de Student ou du test non paramétrique de Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages et comparées à l'aide du test du χ^2 ou du test exact de Fischer.

Une analyse ROC (Receiving Operating Characteristic) a été réalisée pour différencier les groupes de patients en fonction de la positivité de la cytométrie en flux. L'analyse ROC était basée sur l'aire sous la courbe (AUC), la sensibilité (vrais positifs/positifs [VP/P]) et la spécificité (vrais négatifs/négatifs [VN/N]). Toutes les valeurs ont été exprimées sous forme d'intervalles (entre 0 et 100 %), avec un intervalle de confiance de 95 %.

Enfin, une analyse automatisée à partir de la plateforme de sélection des réponses du logiciel JMP a été réalisée pour identifier les paramètres cliniques et/ou biologiques les plus discriminants sur la base des résultats des tests t ou ANOVA de Student et des valeurs p corrigées en fonction du taux de fausse découverte. Un taux de corrélation a été réalisé pour analyser la corrélation entre la réponse T et le paramètre clinique et/ou biologique le plus discriminant.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques des patients

Au cours de la période d'étude, 51 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec anticorps anti-CCP positifs traités par Rituximab (patients PR RTX) ont été inclus et comparés à 24 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde avec anticorps anti-CCP positifs ayant reçu d'autres traitements que le Rituximab ou non traités (patients PR non RTX). Les caractéristiques cliniques de ces deux groupes de patients sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude

	Patients PR RTX (n=51)	Patients PR non RTX (n=24)	p-value
Age, années (médiane)	67 (57-76)	59 (51-63)	0.022*
Sexe : Féminin / Masculin	45 (88%) / 6 (12%)	15 (62.5%) / 9 (37.5%)	0.014*
Durée de la PR, années (médiane)	22 (13-29)	5 (2-14)	< 0.001*
Traitements :			
bDMARDs :			
- Rituximab	100%	0	
- Autres (Etanercept, Abatacept, Tocilizumab):	0	7 (29%)	
o Monothérapie	-	4 (16.7%)	
csDMARDs associés :			
- Méthotrexate	20 (39.2%)	11 (45.8%)	0.850
- Léflunomide	6 (11.8%)	2 (8.3%)	
- Autres (Sulfasalazine, Hydroxychloroquine)	6 (11.8%)	0	
- Aucun	19 (37.3%)	11 (45.8%)	
Corticothérapie associée :			
- Aucune	38 (74.5%)	17 (70.8%)	0.710
- ≤ 5 mg/jour	7 (13.7%)	5 (20.8%)	
- > 5 mg/jour	6 (11.8%)	2 (8.3%)	
DAS 28-CRP (moyenne)	2.96 (1.26)	3.48 (1.55)	0.150
Nombre de doses de vaccin :			
- 1 ou 2	3 (5.9%)	7 (29.2%)	0.034*
- 3	34 (66.7%)	13 (54.2%)	
- 4	14 (27.5%)	4 (16.7%)	
Antécédent d'infection à SARS-CoV-2 :			
- Symptômes légers	19 (37.3%)	10 (41.7%)	0.770
- Hospitalisation/O2	5 (9.8%)	3 (12.5%)	
- Soins intensifs/réanimation	1 (2%)	1 (4.2%)	
Nombre de « boost COVID »			
- < 3	0	2 (8.3%)	0.099
- ≥ 3	100%	22 (91.7%)	
Sérologie COVID (BAU/mL) (moyenne)	562 (768)	839 (645)	0.034*
Taux de sérologies COVID positives	30/51 (59%)	13/14 (93%)#	0.024*
Délai entre prélèvement et dernier boost COVID, mois (médiane)			
- 0-6 mois	30 (58.8%)	15 (62.5%)	0.490
- 6-12 mois	18 (35.3%)	7 (29.1%)	
- 12-18 mois	3 (5.9%)	2 (8.3%)	
Nombre de perfusions de RTX (médiane)	10 (6-16)	NA	NA
Dose cumulée de RTX, g (médiane)	11 (6-20)	NA	NA
Délai entre prélèvement et dernière perfusion de RTX, mois (médiane)			
	9.3 (6.5-13.1)	NA	NA
Délai entre dernière perfusion de RTX et dernière dose de vaccin, mois (médiane)			
	5.6 (3.2-7.8)	NA	NA
Taux de LB CD19, % (moyenne)	6.84 (9.54)	NA	NA
Patients avec un taux de CD19 < 6%	30 (59%)	NA	NA
Titre d'IgG, g/L (moyenne)	8.75 (3.35)	NA	NA

Médianes exprimées avec intervalles interquartiles et moyennes avec écart-type. PR : Polyarthrite Rhumatoïde, RTX : Rituximab, DMARDs : disease-modifying anti-rheumatic drugs (médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie), DAS 28 : score d'activité de la maladie, SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2, O2 : oxygénothérapie, IgG : Immunoglobuline G, NA : Non Applicable. # La sérologie COVID n'était disponible que chez 14 patients sur 24 dans le groupe PR non RTX.

Notre population d'étude finale était représentative des patients atteints de PR puisqu'elle comprenait significativement plus de femmes que d'hommes ($p = 0.014$). Les patients du groupe RTX étaient plus âgés ($p = 0.022$), avaient des PR d'évolution plus longue ($p < 0.001$) et un nombre de doses de vaccin plus élevé ($p = 0.034$).

En outre, comme cela était attendu, la cohorte a montré une augmentation du titre d'Ig ainsi que du nombre de lymphocytes B CD19 en fonction du délai par rapport à la dernière perfusion de RTX (Figure supplémentaire 3).

Il est très intéressant de noter qu'aucune différence n'a été observée concernant la sévérité des infections à SARS-CoV-2 entre les patients traités par RTX et ceux non traités par RTX ($p = 0.770$). La plupart des patients des deux groupes présentaient des symptômes légers (19/25 (76 %) patients atteints de PR traités par RTX contre 10/14 (71 %) patients non traités par RTX). Le délai entre le prélèvement de l'échantillon et le dernier boost COVID n'était pas non plus significativement différent entre les patients traités ou non par RTX ($p = 0.4899$) (Figure supplémentaire 4).

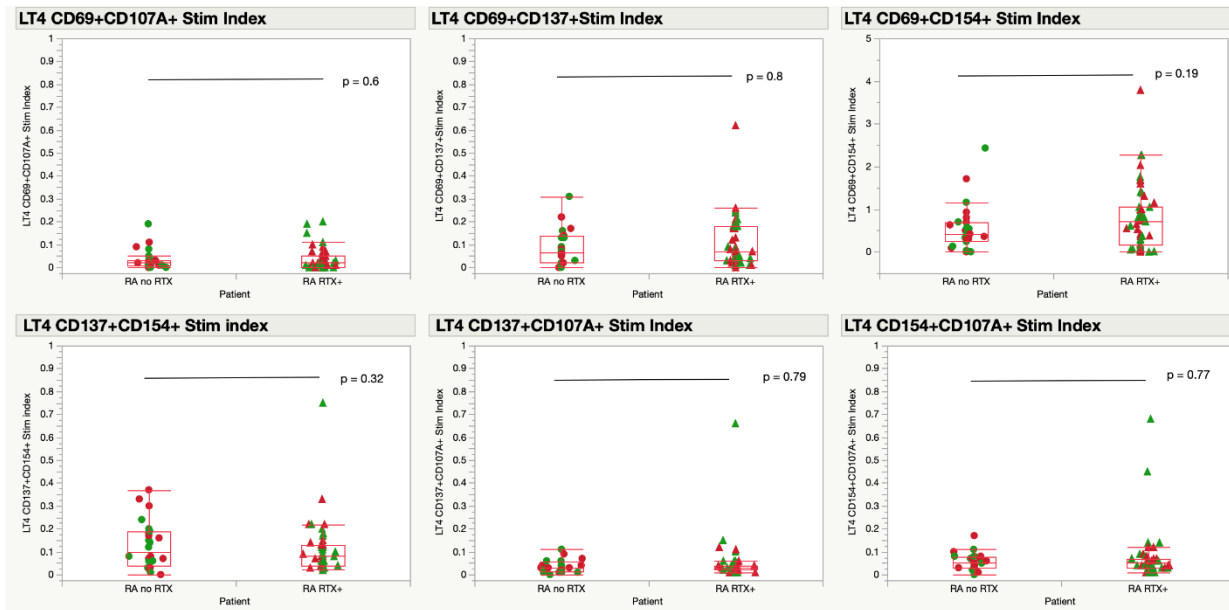
Par contre, les patients traités par RTX avaient un taux de positivité de la réponse humorale significativement plus faible que les patients sous autres thérapies : 30/51 (59 %) patients contre 13/14 (93 %) patients respectivement ($p = 0.024$), et également un titre moyen d'anticorps significativement plus faible, de 562 BAU/mL contre 839 BAU/mL respectivement ($p = 0.034$), les patients atteints de PR traités par RTX pourraient donc être divisés en deux groupes différents (sérologies négatives ou positives). La Figure supplémentaire 5 montre que, même s'il a diminué, le niveau de cette réponse humorale a été maintenu dans les deux groupes de patients jusqu'à au moins 10 mois après la dernière infection ou la dernière dose de vaccin et qu'il était plutôt lié au délai par rapport à la dernière perfusion de RTX.

2. Réponse cellulaire T spécifique de Spike

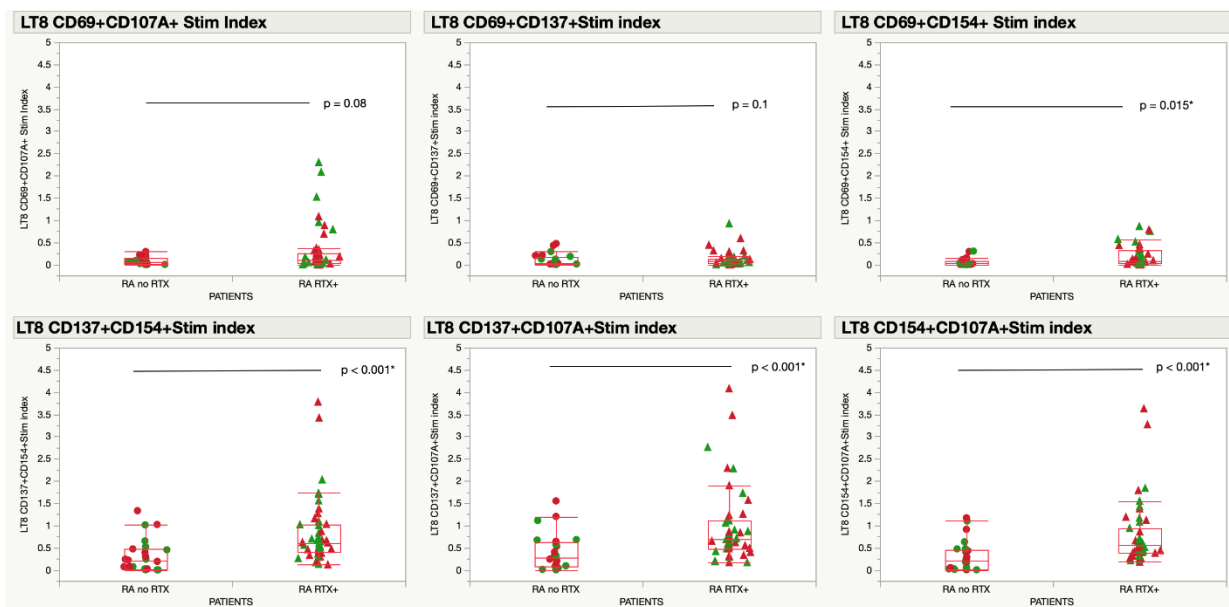
Les expressions de CD154, CD137 et CD107a à la surface des LT4 et LT8 ont été analysées individuellement et comparées entre les 51 patients atteints de PR sous RTX (patients PR RTX) et les 24 patients atteints de PR traités par des thérapies autres que le RTX (patients PR non RTX) afin de caractériser les niveaux d'activation et les phénotypes associés lors de l'activation par Spike (Figure 1).

Figure 1 : Réponse cellulaire T spécifique de Spike au sein de la cohorte

(A) Réponse LT4 spécifique de Spike



(B) Réponse LT8 spécifique de Spike



Des échantillons de sang de patients atteints de PR non traités par RTX (PR non RTX, « RA no RTX », n=24) ou traités par RTX (PR RTX, « RA RTX+ », n=51) n'ont pas été activés ou ont été activés avec des peptides Spike puis ont été analysés selon la procédure de cytométrie en flux. Les indices de stimulation (Stim Index) ont été calculés comme des rapports entre les pourcentages de lymphocytes CD69+CD154+ ou CD69+CD137+ ou CD69+CD107a+ ou CD154+CD137+ ou CD154+CD107a+ ou CD137+CD107a+ LT4 (A) ou LT8 (B) dans la condition Spike et ont été comparés entre les deux groupes. Les symboles verts (cercles dans le groupe PR non RTX et triangles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui n'ont pas été infectés par le COVID. Les symboles rouges (cercles dans le groupe PR non RTX et triangles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui ont été infectés par le COVID.

Aucune différence significative des réponses LT4 individuelles n'a été mesurée entre les patients traités par RTX et le groupe contrôle. Cependant, une réponse LT8 plus élevée a été observée chez les patients atteints de PR traités par RTX pour les indices de stimulation LT8 CD69+CD154+ ($p = 0.015$), CD137+CD154+ ($p < 0.001$), CD137+CD107a+ ($p < 0.001$) et CD107a+CD154+ ($p < 0.001$).

Des conclusions similaires ont été tirées si les patients atteints de PR traités par RTX étaient divisés en fonction de leur sérologie COVID (Figure supplémentaire 6).

Les résultats ont été confirmés par une analyse non supervisée à l'aide du logiciel JMP (Figure supplémentaire 7), qui n'a révélé aucune réponse LT4 spécifique de Spike discriminante et plusieurs différences significatives parmi les réponses LT8.

Après une étude plus approfondie, il semble que les LT8 différenciés (TEMRA, mémoire centrale, mémoire effectrice) soient plus activés que les LT8 naïfs, et que les trois sous-populations cellulaires contribuent de manière équivalente aux réponses plus élevées observées chez les patients atteints de PR traités par RTX, alors que seul le LT4 TEMRA présente un indice de stimulation CD69+CD154+ plus élevé (Figure supplémentaire 8).

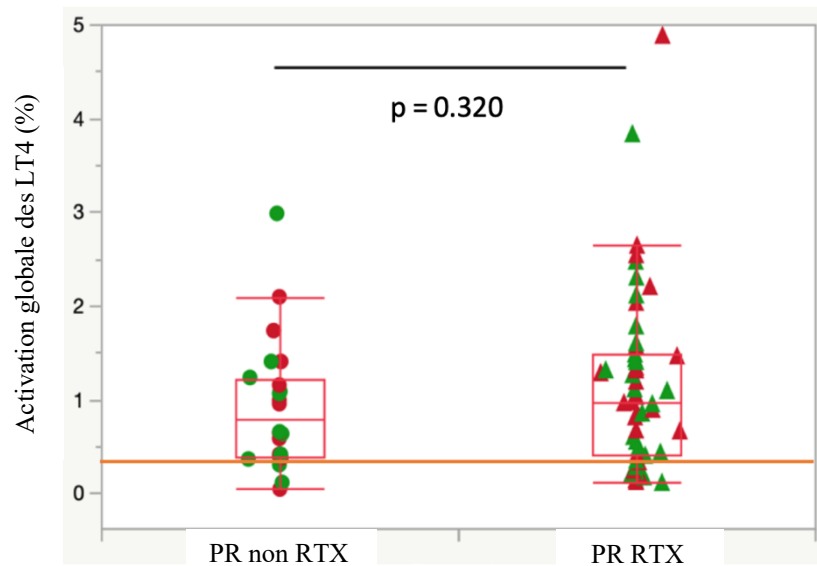
Il est intéressant de noter que les patients présentant une activation significative pour un paramètre individuel peuvent ne pas être les mêmes que ceux qui présentent une activation pour un autre paramètre. Les schémas d'activation individuels étaient donc indicatifs de sous-ensembles activés de manière spécifique par Spike, mais comme notre objectif était plutôt de suivre la réponse T globale lors de l'activation par Spike, il était intéressant d'additionner les paramètres d'activation individuels des LT4 et des LT8 pour obtenir les paramètres de réponse globale spécifique de Spike pour les LT4 et pour les LT8 (réponse globale LT4 et réponse globale LT8) (% activation globale des LT4 = %CD69+CD154+ LT4 + %CD69+CD137+ LT4 + %CD69+CD107a+ LT4 + %CD154+CD137+ LT4 + %CD154+CD107a+ LT4 + %CD137+CD107a+ LT4, et % activation globale des LT8 = %CD69+CD154+ LT8 + %CD69+CD137+ LT8 + %CD69+CD107a+ LT8 + %CD154+CD137+ LT8 + %CD154+CD107a+ LT8 + %CD137+CD107a+ LT8).

3. Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike

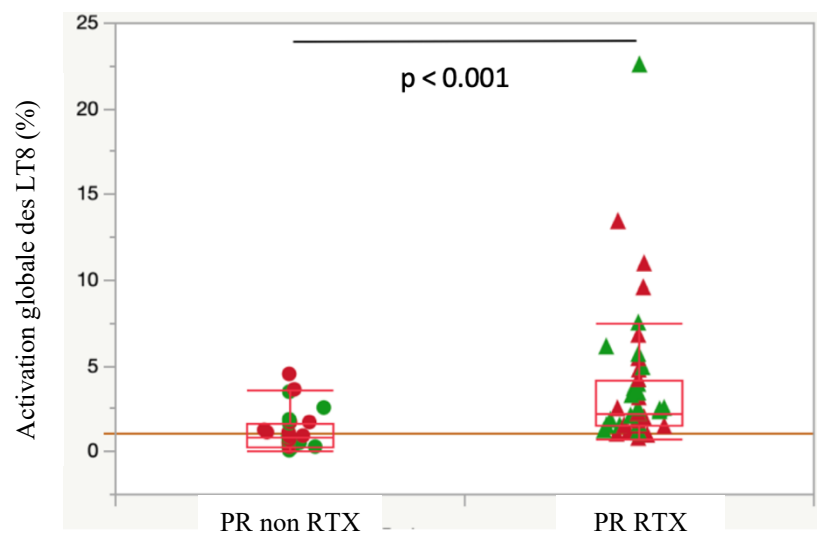
Les paramètres d'activation globale des LT4 et LT8 ont également été comparés entre les 51 patients atteints de PR sous RTX et les 24 patients atteints de PR traités par d'autres thérapies (Figure 2).

Figure 2 : Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au sein de la cohorte

(A) Réponse globale LT4 spécifique de Spike



(B) Réponse globale LT8 spécifique de Spike

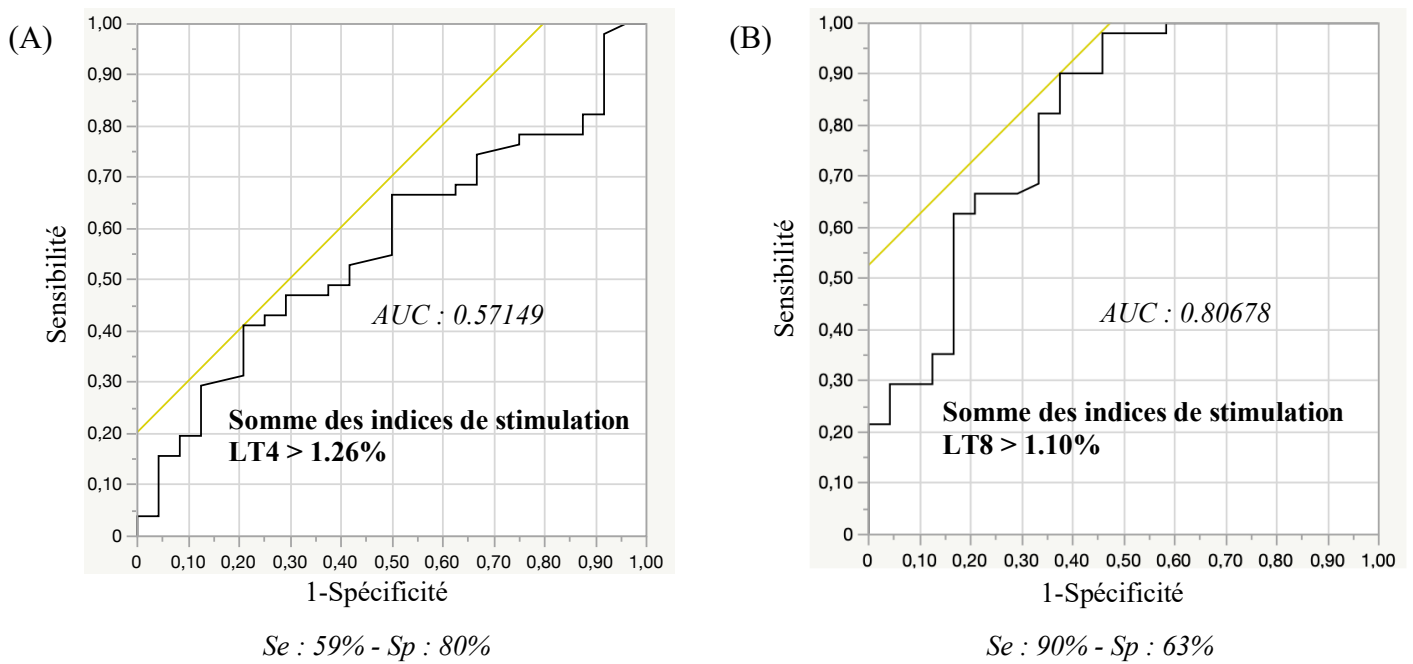


Les paramètres d'activation globale des LT4 (A) ou des LT8 (B) à partir des mêmes échantillons de sang de patients atteints de PR, non traités par RTX (PR non RTX, n=24) ou traités par RTX (PR RTX, n=51), ont été calculés comme des sommes d'indices de stimulation entre les pourcentages de lymphocytes T4 ou T8 CD69+CD154+ et CD69+CD137+ et CD69+CD107a+ et CD154+CD137+ et CD154+CD107a+ et CD137+CD107a+ dans les conditions « Spike » et « négative », et comparés entre les deux groupes. Les symboles verts (cercles dans le groupe PR non RTX et triangles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui n'ont pas été infectés par le COVID. Les symboles rouges (cercles dans le groupe PR non RTX et triangles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui ont été infectés par le COVID. La ligne orange correspond au seuil de positivité.

Comme le montre l'analyse individuelle des lymphocytes T, aucune différence significative ($p = 0.320$) entre les patients atteints de PR traités par RTX et ceux non traités par RTX n'a été constatée pour la réponse globale LT4. En revanche, les patients atteints de PR traités par RTX ont présenté une réponse globale LT8 significativement plus forte que les patients atteints de PR non traités par RTX ($p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été observée parmi les patients atteints de PR traités par RTX en fonction de leur sérologie COVID (Figure supplémentaire 9).

Des analyses ROC correspondantes ont également été réalisées pour mieux visualiser la manière dont chacune de ces réponses globales pouvait discriminer les groupes de patients (Figure 3).

Figure 3 : Analyse ROC de la réponse cellulaire T globale



Les courbes ROC pour la discrimination des patients atteints de PR traités ou non par RTX ont été évaluées pour les deux paramètres d'activation globale des LT4 (A) et des LT8 (B), avec les valeurs associées de l'aire sous la courbe (AUC), de la sensibilité (Se) et de la spécificité (Sp).

En utilisant un seuil supérieur à 1,26, l'activation globale des LT4 a montré une aire sous courbe de 0,57 avec une spécificité de 80 % et une sensibilité de 59 %, tandis que l'utilisation d'un seuil supérieur à 1,10 pour l'activation globale des LT8 a présenté une aire sous courbe de 0,81 avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 63 %.

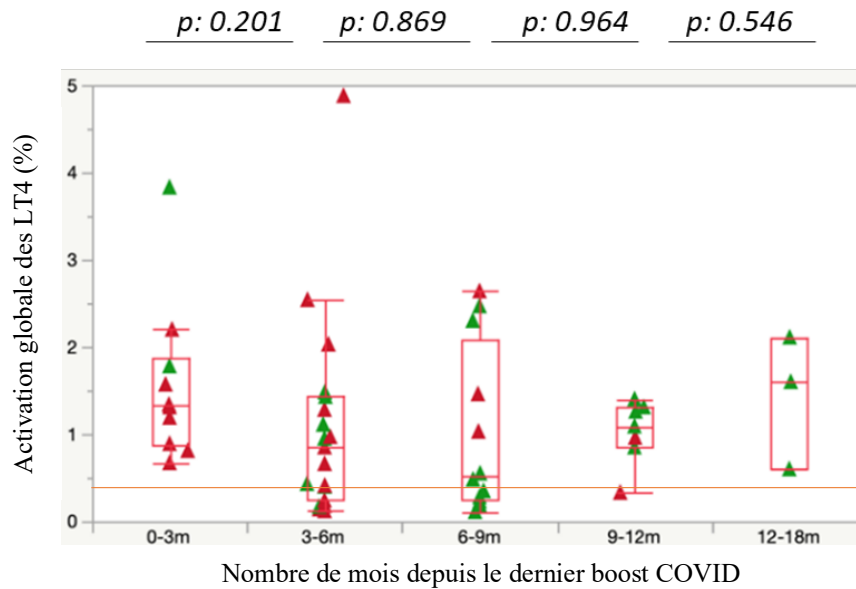
L'analyse ROC des paramètres d'activation globale est meilleure que l'analyse ROC de chaque paramètre individuel (Figure supplémentaire 10).

4. Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike

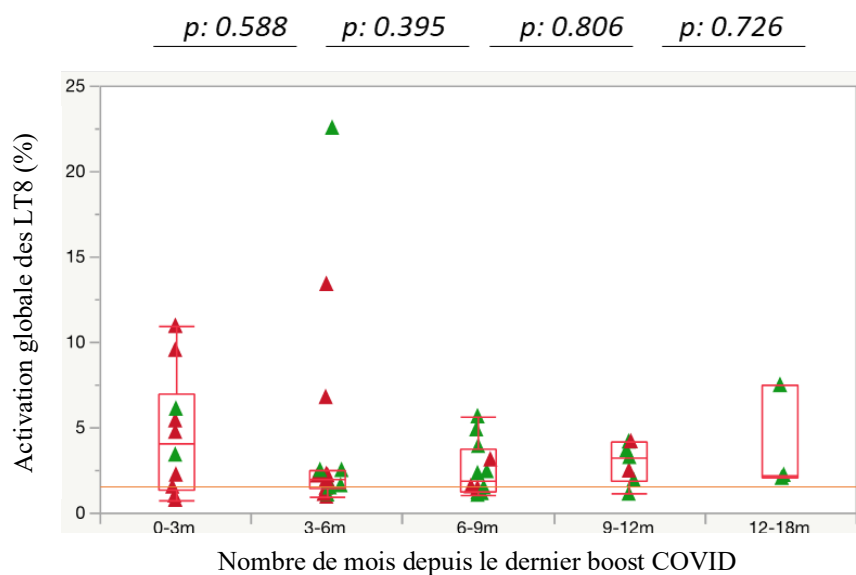
La persistance de la réponse lymphocytaire T a été évaluée chez les patients PR traités par RTX en étudiant le niveau global de la réponse lymphocytaire T spécifique de Spike en fonction du dernier boost COVID (Figure 4). Le dernier vaccin anti-SARS-CoV-2 ou la dernière infection par COVID-19 ont été considérés comme un boost COVID, car ils participent tous deux à la réactivation du système immunitaire.

Figure 4 : Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au cours du temps

(A) Persistance de la réponse cellulaire T4 globale



(B) Persistance de la réponse cellulaire T8 globale



Les paramètres d'activation globale des LT4 et LT8 ont été analysés à partir des mêmes échantillons de sang de patients atteints de PR traités par RTX (PR RTX, n=51) qui ont été répartis par intervalles de 3 mois entre le dernier boost COVID (dernier vaccin ou dernière infection) et le prélèvement sanguin. Les triangles verts correspondent aux patients vaccinés qui n'ont pas été infectés par le COVID. Les triangles rouges correspondent aux patients vaccinés qui ont été infectés par le COVID. La ligne orange correspond au seuil de positivité.

Chez les patients atteints de PR traités par RTX, les réponses globales LT4 et LT8 spécifiques de Spike sont restées stables jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID ($p > 0.05$).

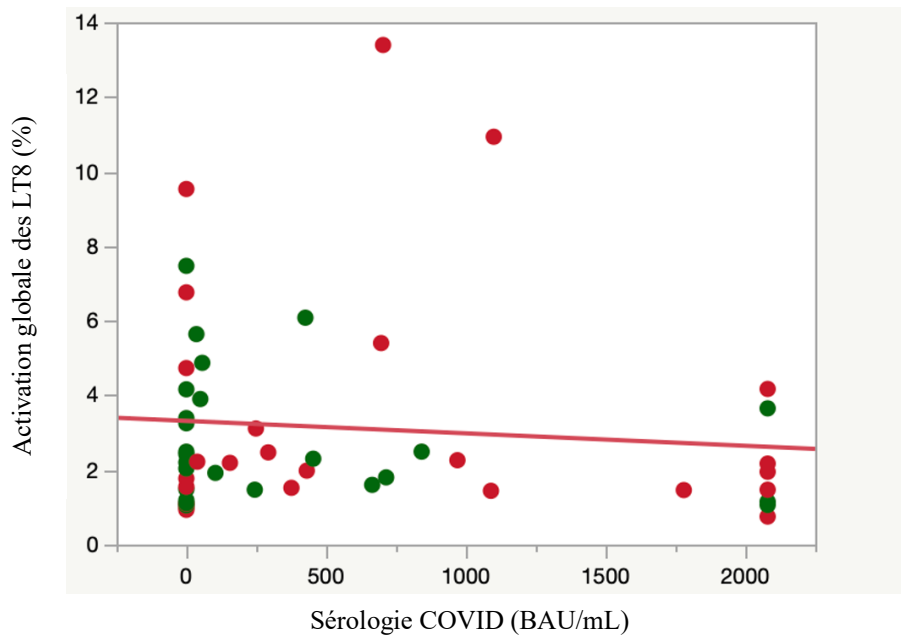
Il est intéressant de noter que des conclusions similaires ont été tirées pour tous les paramètres individuels (Figure supplémentaire 11).

5. Paramètres cliniques et biologiques influençant la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike

Les paramètres cliniques et biologiques susceptibles d'influencer la réponse lymphocytaire T spécifique de Spike chez les patients atteints de PR traités par RTX ont ensuite été étudiés à l'aide d'une analyse automatisée des données (Tableau supplémentaire 1). Les données liées à l'âge et au sexe du patient, les caractéristiques de la PR (durée des symptômes, traitements associés (bDMARDS, csDMARDS, corticothérapie), activité de la maladie (DAS28)), les paramètres du COVID (sérologie, nombre de mois depuis le dernier boost ou la dernière infection ou dose de vaccin, nombre de doses de vaccin) et les données liées au traitement par RTX (dose cumulée de RTX, nombre de mois depuis la dernière perfusion de RTX, taux de lymphocytes B CD19, titre d'IgG, délai entre la dernière perfusion de RTX et la dernière infection ou dose de vaccin) ont été pris en compte.

Aucune association significative entre les paramètres étudiés et la réponse LT4 globale spécifique de Spike n'a été retrouvée. En revanche, un paramètre, la sérologie COVID, s'est avéré significativement corrélé à la réponse LT8 globale spécifique de Spike. La corrélation entre les deux paramètres a donc été étudiée (Figure 5). L'analyse en régression linéaire a montré que la réponse LT8 globale spécifique de Spike est inversement corrélée au niveau de réponse humorale au SARS-CoV-2 ($R^2 = 0.64$; *Activation globale des LT8 = 3.3165792 - 0.0003346*sérologie COVID (BAU/mL)*).

Figure 5 : Corrélation entre la réponse LT8 globale spécifique de Spike et la sérologie COVID



$R^2 = 0.64 ; \text{Activation globale des LT8} = 3.3165792 - 0.0003346 * \text{sérologie COVID (BAU/mL)}$

L'activation globale des LT8 chez les patients atteints de PR traités par RTX (n=51) a été exprimée en fonction de leur sérologie COVID (BAU/mL). Les cercles verts et rouges indiquent respectivement les patients non infectés ou infectés par le COVID en plus de leur vaccination. La ligne rouge indique la courbe d'analyse de régression linéaire.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'immunité lymphocytaire T spécifique du SARS-CoV-2 et son maintien dans le temps jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID (vaccin ou infection) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par Rituximab. Notre étude a porté sur 51 patients atteints de PR traités par RTX et 24 patients atteints de PR traités par d'autres DMARDs ou sans traitement, tous ayant reçu au moins une dose de vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 (au moins 3 boosts COVID).

Jusqu'à présent, la plupart des études se sont focalisées sur la réponse humorale uniquement, alors que la réponse cellulaire T est également indispensable à la réponse antivirale (29). Il existe peu de données sur la réponse lymphocytaire T spécifique de Spike et sur sa persistance dans le temps après la vaccination COVID chez les patients atteints de PR traités par RTX, alors qu'il pourrait s'agir d'une information importante pour mieux guider l'espacement des rappels de la vaccination COVID.

1. Réponse humorale au sein de la cohorte

Depuis le début de la pandémie de COVID-19 en 2020, de nombreuses études ont montré que les traitements anti-CD20 tels que le RTX induisaient une diminution de la réponse humorale anti-Spike après la vaccination COVID (11,12,30). Cette diminution de la réponse humorale chez les patients traités par RTX a été confirmée dans notre cohorte : 59% des patients traités par RTX avaient une sérologie COVID positive contre 93% chez les patients non traités par RTX, avec des niveaux d'anticorps significativement plus faibles chez les patients traités par RTX. Comme d'autres paramètres reflétant la réponse humorale (titre d'Ig ou nombre de lymphocytes B CD19), cette diminution observée de la sérologie COVID semble être directement liée au délai par rapport à la dernière perfusion de RTX. Toutefois, le pourcentage de patients présentant une sérologie COVID positive tend à être plus élevé dans notre étude que dans la plupart des études publiées antérieurement, telles que celles de Furer *et al.* (31) (40% après 3 doses) ou Mrak *et al.* (32) (33% après 3 doses, 58% après 4 doses). Deux facteurs peuvent influencer la réponse humorale au vaccin chez ces patients : la dose cumulée de RTX et le délai entre la dernière perfusion de RTX et la vaccination (9,11,33,34). Le taux de séropositivité augmente nettement lorsque les patients sont vaccinés plus de 6 mois après leur dernière perfusion de RTX. Au sein de notre cohorte, la moitié (49%) des patients traités par RTX avaient un antécédent d'infection COVID en plus de leur vaccination, ce qui a pu renforcer

leur immunité anti-COVID. D'autre part, le délai médian entre deux perfusions de RTX était supérieur à 9 mois dans notre étude, alors que le délai médian habituel entre deux perfusions est de 6 mois, ce qui semble signifier que l'augmentation du délai entre deux perfusions consécutives de RTX dans le contexte de la pandémie COVID a pu favoriser une meilleure réponse humorale.

2. Réponse cellulaire T chez les patients atteints de PR traités par RTX ou par d'autres DMARDs

L'objectif de notre étude était d'étudier la réponse lymphocytaire T4 et T8 chez 51 patients atteints de PR traités par RTX et de la comparer à celle de 24 patients atteints de PR traités par d'autres DMARDs ou sans traitement de fond. Les sous-populations activées de LT4 et LT8 ont été examinées avec un marqueur d'activation précoce (CD69) et des marqueurs d'activation spécifiques (CD107a pour la dégranulation, CD154 pour la costimulation et CD137 pour la stimulation spécifique de l'antigène). Les réponses spécifiques des LT4 et des LT8 contre les peptides de Spike sont largement au-dessus du seuil de positivité dans les deux groupes de patients, avec des niveaux significativement plus élevés pour les réponses LT8 spécifiques de Spike chez les patients atteints de PR traités par RTX que chez ceux qui n'ont pas été traités par RTX. Les réponses LT4 spécifiques de Spike n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.

En ce qui concerne le CEFX, qui a servi de contrôle positif, aucune différence significative de l'indice de stimulation n'a été observée entre les patients atteints de PR traités par RTX et ceux non traités par RTX (données non présentées), ce qui montre que le comportement des lymphocytes T décrit ci-dessus est spécifique de l'immunité induite par le vaccin ou l'infection COVID chez les patients atteints de PR traités par RTX.

Bien que cela soit contre-intuitif, nous avons donc montré ici que la réponse LT8 était plus élevée chez les patients sous RTX alors qu'ils sont plus âgés, qu'ils ont une PR d'évolution plus longue et qu'ils ont reçu un plus grand nombre de lignes de traitements immunosuppresseurs. Certains patients du groupe contrôle n'avaient même pas encore reçu de traitement de fond. On peut donc supposer qu'une réponse cellulaire plus forte chez les patients atteints de PR traités par RTX a contrebalancé la réponse humorale affaiblie par le RTX.

À notre connaissance, la présente étude est la plus vaste investigation de la réponse cellulaire spécifique de Spike après le vaccin COVID chez des patients atteints de PR et traités par RTX.

En effet, les études précédentes n'ont porté que sur un nombre limité de patients. Jyssum *et al.* (18) ont inclus dans leur cohorte 87 patients atteints de PR traités par RTX, mais la réponse cellulaire n'a été étudiée que chez 12 patients après 3 doses de vaccin. De façon cohérente avec nos résultats, ces auteurs ont constaté que la réponse cellulaire T était présente chez l'ensemble de ces patients atteints de PR traités par RTX après 3 doses de vaccin. Des résultats similaires ont été obtenus par Felten *et al.* (35) chez 9 patients atteints de PR traités par RTX. Dans l'étude de Bitoun *et al.*(17), un mois après 2 doses de vaccin Pfizer-BioNTech, les réponses immunitaires cellulaires étaient similaires dans le groupe traité par RTX et dans le groupe contrôle (composé de patients sains et de patients atteints de PR traités par une autre thérapie que le RTX). Cependant, aucune des études mentionnées ci-dessus n'a étudié les réponses différentielles des LT4 et LT8.

3. Persistance de la réponse cellulaire T globale spécifique de Spike au cours du temps

Les réponses globales LT4 et LT8 sont restées stables au cours du temps chez les patients atteints de PR traités par RTX, jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID. La persistance de la réponse cellulaire T a été étudiée par rapport au dernier boost COVID (vaccin ou infection) pour prendre en compte une potentielle réactivation du système immunitaire induite par une infection COVID qui serait survenue entre la dernière dose de vaccin et notre prélèvement chez certains patients.

Cette étude a été la première à évaluer la réponse cellulaire spécifique de Spike jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID. En effet, les précédentes études n'ont pas exploré la réponse cellulaire T au-delà d'un mois et demi après la dernière dose de vaccin. Jyssum *et al.* (18) ont étudié la réponse cellulaire T 7-10 jours après la deuxième dose de vaccin et 3 semaines après la troisième dose. Bitoun *et al.* (17) et Felten *et al.* (35) ont étudié la réponse immunitaire cellulaire un mois après la deuxième et la troisième dose de vaccin, respectivement. La seule étude évaluant la persistance de la réponse cellulaire T chez les patients traités par RTX au-delà d'un mois (42 jours après la dernière dose de vaccin dans un sous-groupe de 9 patients) n'a pas montré de différence significative de réponse cellulaire entre le J15 et le J42 après la deuxième dose de vaccin (36).

4. Facteurs influençant la réponse cellulaire

Nous avons également étudié les caractéristiques cliniques ou biologiques qui pourraient influencer la réponse lymphocytaire T chez les patients traités par RTX. Aucun des paramètres étudiés n'a influencé la réponse lymphocytaire T4. Cependant, nous avons constaté que la réponse lymphocytaire T8 était inversement corrélée à la réponse humorale anti-SARS-CoV-2, ce qui confirme l'observation de Madelon *et al.* (37). Au contraire, Stefanski *et al.* (38) ont montré que la réponse lymphocytaire T8 était indépendante du nombre de lymphocytes B et de la réponse humorale, et ont plutôt observé que les patients avec un nombre de lymphocytes B significativement inférieur et une absence de réponse humorale avaient une réponse lymphocytaire T4 plus faible. Cette divergence pourrait provenir de la petite taille de l'échantillon de cette dernière étude (19 patients traités par RTX) et de la technique utilisée pour analyser la réponse lymphocytaire T, qui a été réalisée par cytométrie en flux non pas sur du sang total frais mais sur des PBMC cryoconservés.

5. Conséquences cliniques de ces données immunologiques

Jusqu'à ce jour, aucune grande étude de cohorte portant sur la sévérité de l'infection COVID dans une population de patients atteints de PR traités par RTX et ayant reçu trois doses de vaccin COVID n'a été rapportée. Dans notre cohorte de patients vaccinés, la sévérité des infections COVID chez les patients atteints de PR traités et non traités par RTX a été étudiée et aucune différence significative entre les deux groupes de patients n'a été trouvée. Ces résultats, au sein de notre cohorte de 51 patients atteints de PR traités par RTX et 24 patients contrôles non traités par RTX, suggèrent qu'après vaccination anti-COVID, les patients atteints de PR traités par RTX n'étaient pas plus à risque de formes sévères de COVID que les patients atteints de PR sous autres traitements. Ils suggèrent également que la présence démontrée d'une réponse lymphocytaire T est suffisante pour protéger contre les formes graves d'infection COVID, même en l'absence de réponse humorale. Si ces données nécessitent d'être confirmées sur une cohorte plus large de patients atteints de PR, elles ont cependant été retrouvées chez des patients cancéreux sous traitement anti-CD20 (15). Ainsi, l'utilisation d'une nouvelle technologie simplifiée mais hautement informative pour l'étude de la réponse lymphocytaire T spécifique d'antigène pourrait représenter un atout précieux.

La méthode utilisée ici était un test fonctionnel basé sur la cytométrie en flux et réalisé sur du sang total. Seulement 250 µL d'échantillons de sang ont été initialement incubés avec des

peptides de Spike du SARS-CoV-2 à 37 °C, non seulement pour fournir une plate-forme plus robuste, mais également pour permettre le déclenchement de cascades immunitaires potentiellement plus proches de ce qui pourrait être observé *in vivo*. Après l'activation du sang, une stratégie simplifiée de traitement des échantillons a été adoptée, comprenant seulement 3 étapes utilisant uniquement des réactifs séchés et prêts à l'emploi et nécessitant peu de compétences techniques et de matériel de laboratoire.

À notre connaissance, il s'agissait de la première étude de la réponse lymphocytaire T spécifique d'un antigène chez des patients traités par RTX basée sur du sang total, alors que les études précédentes étudiaient plutôt l'activation des lymphocytes T sur des PBMC ou des cellules isolées, et en utilisant des méthodes telles que la mesure de la sécrétion de cytokines (méthode ELISPOT) ou l'immunodétection des cytokines intracellulaires. En plus d'être plus représentatif du système immunitaire, l'utilisation de sang total a également permis d'éviter la perte de cellules lors de la préparation des échantillons.

Un autre atout majeur de la procédure mise en œuvre était la capacité d'évaluer simultanément quatre biomarqueurs d'activation (CD69, CD154, CD107a et CD137) qui, individuellement et en combinaison, donnent des informations importantes sur les schémas d'activation spécifiques de Spike des lymphocytes T.

Cette nouvelle technologie basée sur la cytométrie en flux était donc non seulement plus spécifique (utilisation de plusieurs biomarqueurs spécifiques d'antigène) mais aussi plus sensible (paramètres d'activation globaux multiplexés) que les techniques couramment utilisées pour évaluer l'activation des lymphocytes T.

6. Points forts et limites de l'étude

Les points forts de cette étude comprennent l'utilisation d'un groupe homogène de patients atteints de PR traités par RTX, l'évaluation de la réponse lymphocytaire T chez tous les patients inclus, l'utilisation d'une technique évaluant directement la réponse lymphocytaire T sur sang total et la longue durée de suivi des patients (jusqu'à 18 mois). Cependant, notre étude présente également certaines limites. Bien qu'elle se soit appuyée sur le plus grand groupe homogène de patients atteints de PR traités par RTX décrit jusqu'à présent, notre cohorte reste de petite taille. De plus, elle n'inclut pas de témoins sains vaccinés. Nous n'avons également pas pu comparer notre seuil de positivité de réponse T anti-Spike à des données de réponse T spécifique de Spike chez des individus sains non vaccinés (qui pourrait être considéré comme un seuil de référence).

Enfin, les données d'infection COVID ont été collectées rétrospectivement et peuvent donc être sujettes à un biais de mémorisation. Certains patients peuvent également avoir eu une infection COVID asymptomatique passée inaperçue.

CONCLUSION

Les patients atteints de PR traités par RTX étaient connus pour présenter une réponse immunitaire humorale altérée après le vaccin anti-COVID. Nos résultats ont démontré que leur réponse lymphocytaire T anti-SARS-CoV-2 était plutôt forte, au moins équivalente pour les LT4 et même meilleure pour les LT8 que celle des patients atteints de PR traités par d'autres thérapies. De plus, les réponses immunitaires cellulaires LT4 et LT8 observées ont persisté de façon stable dans le temps, pendant au moins 18 mois après le dernier vaccin ou la dernière infection COVID.

Bien que des études plus larges soient maintenant nécessaires pour comprendre et caractériser la protection clinique conférée par cette immunité cellulaire, les données obtenues sur notre cohorte suggèrent une bonne efficacité du vaccin anti-COVID pour stimuler l'immunité cellulaire chez les patients atteints de PR traités par RTX. Par ailleurs, la méthode simple que nous avons utilisée pour analyser la réponse T spécifique contre la protéine Spike pourrait être une approche précieuse en médecine personnalisée pour décider objectivement pour chaque patient quand une revaccination est nécessaire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):403-16.
2. Agrati C, Castilletti C, Goletti D, Meschi S, Sacchi A, Matusali G, et al. Coordinate Induction of Humoral and Spike Specific T-Cell Response in a Cohort of Italian Health Care Workers Receiving BNT162b2 mRNA Vaccine. *Microorganisms*. juin 2021;9(6):1315.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
4. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 4 nov 2021;385(19):1761-73.
5. Wang Q, Liu J, Shao R, Han X, Su C, Lu W. Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):851-61.
6. Contributors F /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 1 avr 2021;80(4):527-38.
7. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 1 juill 2021;80(7):930-42.
8. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. juin 2021;3(6):e419-26.
9. Schumacher F, Mrdenovic N, Scheicht D, Pons-Kühnemann J, Scheibelhut C, Strunk J. Humoral immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with inflammatory rheumatic diseases under treatment with Rituximab: a case-control study (COVID-19VacRTX). *Rheumatology*. 30 janv 2022;keac036.
10. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. juill 2014;66(7):1016-26.
11. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2021;80(10):1330-8.
12. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS- CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. oct 2021;80(10):1357-9.
13. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 1. *Arthritis Rheumatol*.

2021;73(7):1093-107.

14. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GRR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis*. 1 déc 2022;81(12):1628-39.
15. Bange EM, Han NA, Wileyto P, Kim JY, Gouma S, Robinson J, et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med*. juill 2021;27(7):1280-9.
16. Bonelli MM, Mrak D, Perkmann T, Haslacher H, Aletaha D. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response. *Ann Rheum Dis*. oct 2021;80(10):1355-6.
17. Bitoun S, Henry J, Desjardins D, Vauloup-Fellous C, Dib N, Belkhir R, et al. Rituximab Impairs B Cell Response But Not T Cell Response to COVID-19 Vaccine in Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. [cité 2 avr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.42058>
18. Jyssum I, Kared H, Tran TT, Tveter AT, Provan SA, Sexton J, et al. Humoral and cellular immune responses to two and three doses of SARS-CoV-2 vaccines in rituximab-treated patients with rheumatoid arthritis: a prospective, cohort study. *Lancet Rheumatol*. mars 2022;4(3):e177-87.
19. Möbs C, Schmidt T. Research Techniques Made Simple: Monitoring of T-Cell Subsets using the ELISPOT Assay. *J Invest Dermatol*. 1 juin 2016;136(6):e55-9.
20. Smith SG, Smits K, Joosten SA, van Meijgaarden KE, Satti I, Fletcher HA, et al. Intracellular Cytokine Staining and Flow Cytometry: Considerations for Application in Clinical Trials of Novel Tuberculosis Vaccines. *PLoS ONE*. 14 sept 2015;10(9):e0138042.
21. Cartagena García C, Balandraud N, Roudier J, Lafforgue P, Lambert N, Busnel JM. Leveraging whole blood based functional flow cytometry assays to open new perspectives for rheumatoid arthritis translational research. *Sci Rep*. 16 juill 2022;12(1):12166.
22. Painter MM, Mathew D, Goel RR, Apostolidis SA, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Rapid induction of antigen-specific CD4+ T cells is associated with coordinated humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Immunity*. 14 sept 2021;54(9):2133-2142.e3.
23. Lederman S, Yellin MJ, Inghirami G, Lee JJ, Knowles DM, Chess L. Molecular interactions mediating T-B lymphocyte collaboration in human lymphoid follicles. Roles of T cell-B-cell-activating molecule (5c8 antigen) and CD40 in contact-dependent help. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 déc 1992;149(12):3817-26.
24. Thum E, Shao Z, Schwarz H. CD137, implications in immunity and potential for therapy. *Front Biosci Landmark Ed*. 1 janv 2009;14(11):4173-88.
25. Hua C, Combe B. Les nouveaux critères de classification ACR/EULAR 2010 pour un diagnostic plus précoce de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Monogr*. sept 2017;84(4):337-42.
26. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
27. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al.

Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. juill 2014;81(4):287-97.

28. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. mars 2012;79(2):149-55.

29. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. févr 2022;23(2):186-93.

30. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, El-Qunni AA, et al. Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2 [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 10 déc 2022]. p. 2021.04.05.21254656. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.05.21254656v2>

31. Furer V, Eviatar T, Freund T, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity induced by two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and immunocompetent controls: a longitudinal multicentre study. *Ann Rheum Dis*. nov 2022;81(11):1594-602.

32. Mrak D, Simader E, Sieghart D, Mandl P, Radner H, Perkmann T, et al. Immunogenicity and safety of a fourth COVID-19 vaccination in rituximab-treated patients: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis*. 1 déc 2022;81(12):1750-6.

33. van der Togt CJT, Ten Cate DF, den Broeder N, Rahamat-Langendoen J, van den Bemt BJJ, den Broeder AA. Humoral response to coronavirus disease-19 vaccines is dependent on dosage and timing of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 4 avr 2022;61(S12):SI175-9.

34. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Braun-Moscovici Y, Balbir-Gurman A, et al. Predictors of Immunogenic Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases Treated with Rituximab. *Vaccines*. juin 2022;10(6):901.

35. Felten R, Gallais F, Schleiss C, Chatelus E, Javier RM, Pijnenburg L, et al. Cellular and humoral immunity after the third dose of SARS-CoV-2 vaccine in patients treated with rituximab. *Lancet Rheumatol*. janv 2022;4(1):e13-6.

36. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis*. 1 oct 2021;80(10):1345-50.

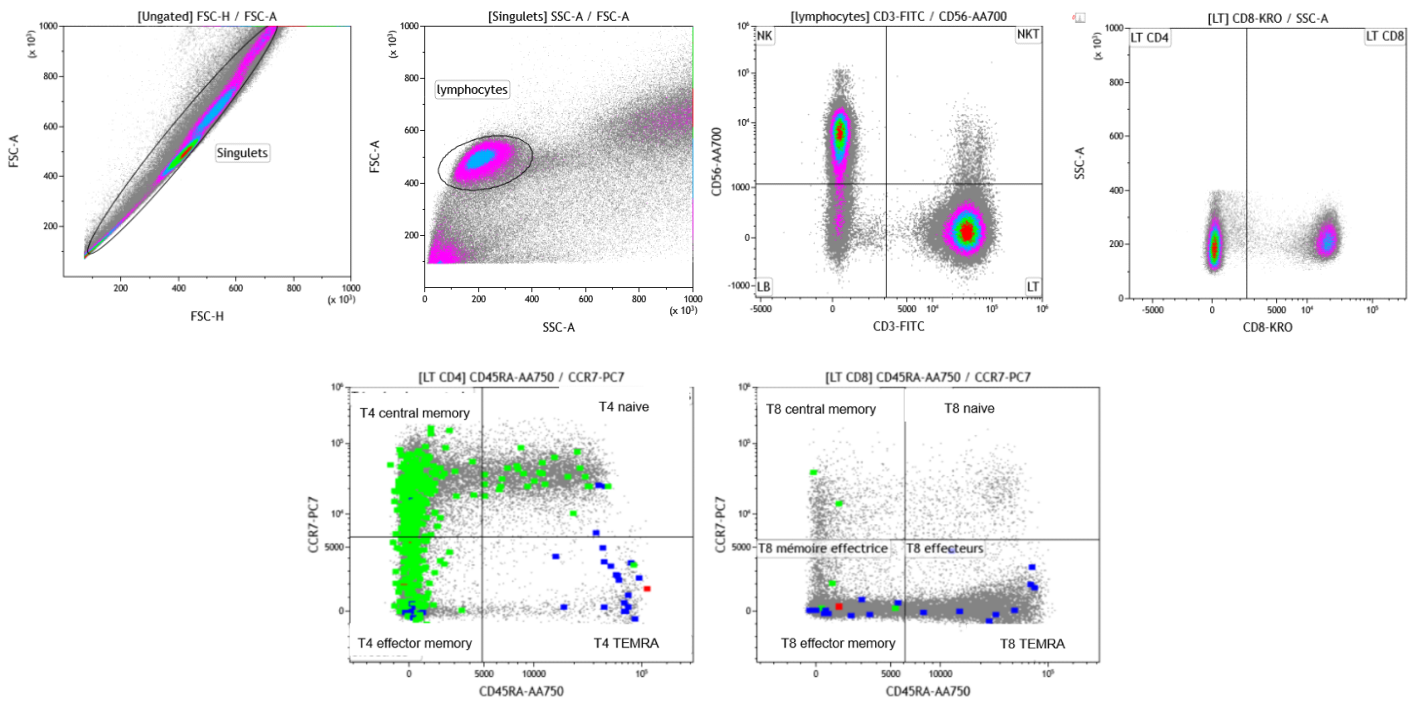
37. Madelon N, Lauper K, Breville G, Sabater Royo I, Goldstein R, Andrey DO, et al. Robust T-Cell Responses in Anti-CD20-Treated Patients Following COVID-19 Vaccination: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 17 nov 2021;ciab954.

38. Stefanski AL, Rincon-Arevalo H, Schrezenmeier E, Karberg K, Szelinski F, Ritter J, et al. B cell numbers predict humoral and cellular response upon SARS-CoV-2 vaccination among patients treated with rituximab. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2 avr 2022 [cité 2 avr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.42060>

ANNEXES

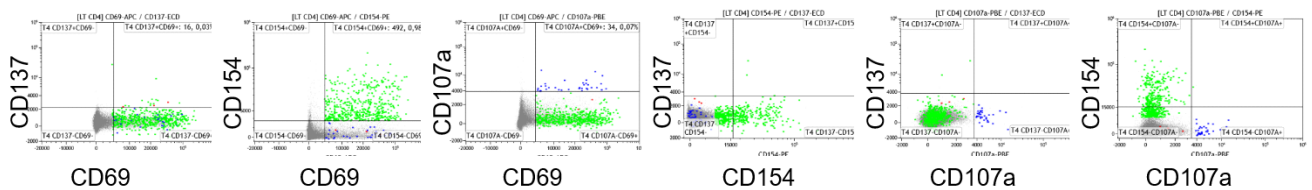
1. Figures supplémentaires

Figure supplémentaire 1 : Stratégie de sélection des lymphocytes, dite de "Gating"



Exemple de stratégie de "Gating" montrant une réponse cellulaire T4 :

Pas de stimulation



Stimulation multi-antigénique (peptides CEFX)

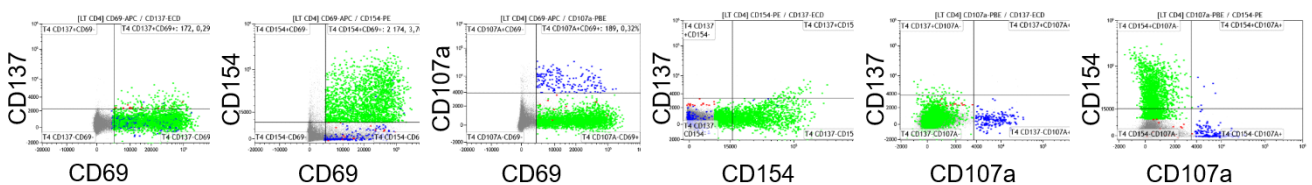
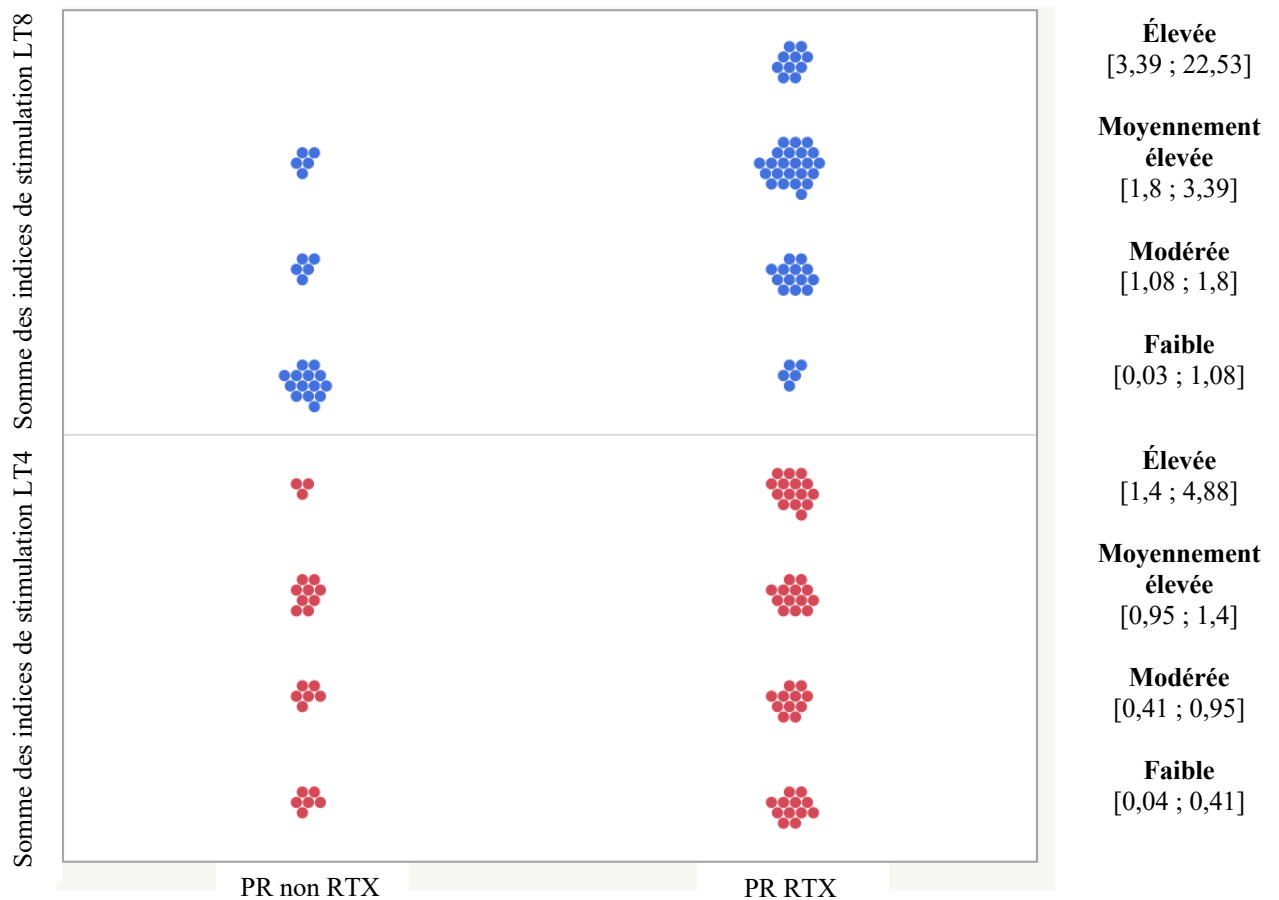


Figure supplémentaire 2 : Seuils de positivité : division en quartiles



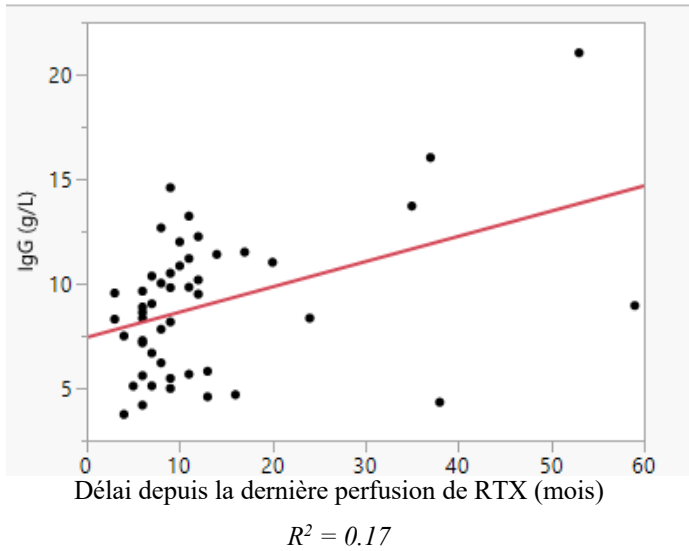
Les paramètres d'activation globale LT4 et LT8 des patients ont été divisés en quartiles. Les patients situés dans les trois quartiles supérieurs ont été considérés comme ayant un niveau d'activation positif. Les seuils ont donc été fixés à 0,41 pour la réponse globale LT4 et à 1,08 pour la réponse globale LT8.

Pour la réponse lymphocytaire T4, il n'y avait pas de différences significatives dans la distribution des quartiles entre les patients traités par RTX (PR RTX) et ceux non traités par RTX (PR non RTX) ($p : 0.420$).

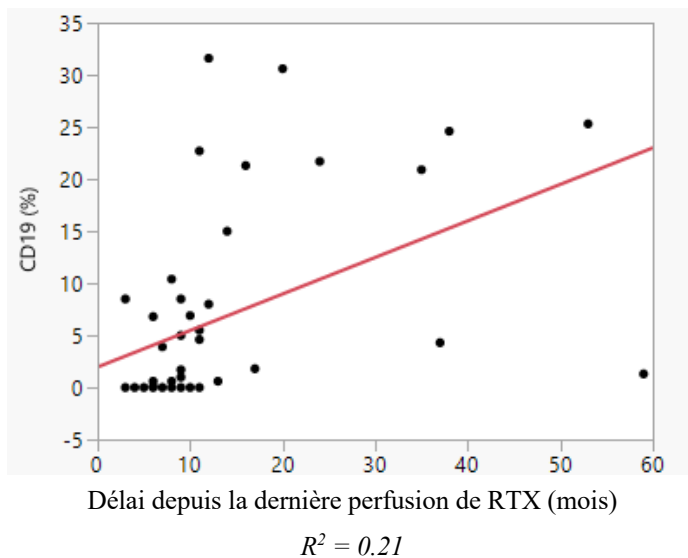
Cependant, la majorité (46/51 ; 90%) des patients PR RTX avaient une réponse lymphocytaire T8 globale dans les 3 quartiles supérieurs, tandis que la plupart (14/24 ; 58%) des patients PR non RTX avaient une réponse lymphocytaire T8 globale dans le quartile inférieur.

Figure supplémentaire 3 : Corrélation entre le titre d'Ig et le nombre de lymphocytes B CD19 par rapport au délai depuis la dernière perfusion de RTX

(A) Titre d'Ig en fonction du délai depuis la dernière perfusion de RTX

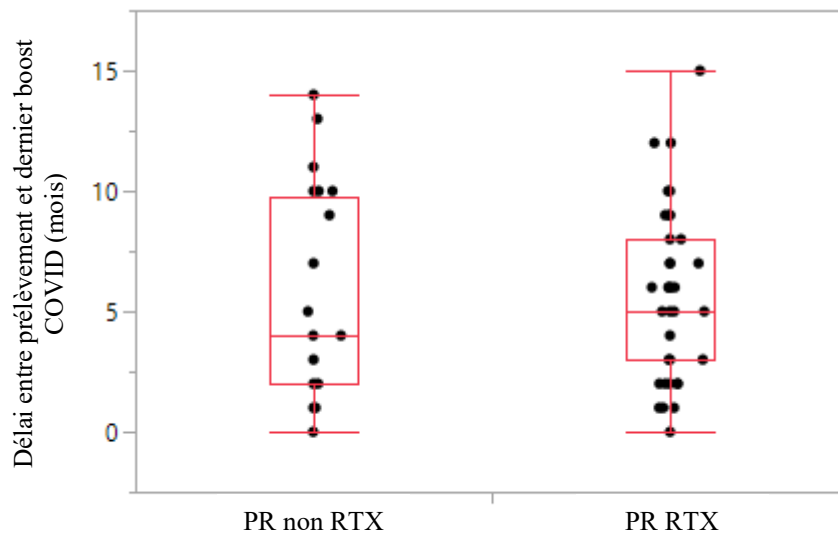


(B) Nombre de LB CD19 en fonction du délai depuis la dernière perfusion de RTX



(A) Le titre d'Ig (g/L) et (B) le nombre de lymphocytes B CD19 (%) chez les patients atteints de PR traités par RTX (n=51) ont été exprimés en fonction du délai depuis la dernière perfusion de RTX (mois). La ligne rouge indique la courbe d'analyse de régression linéaire.

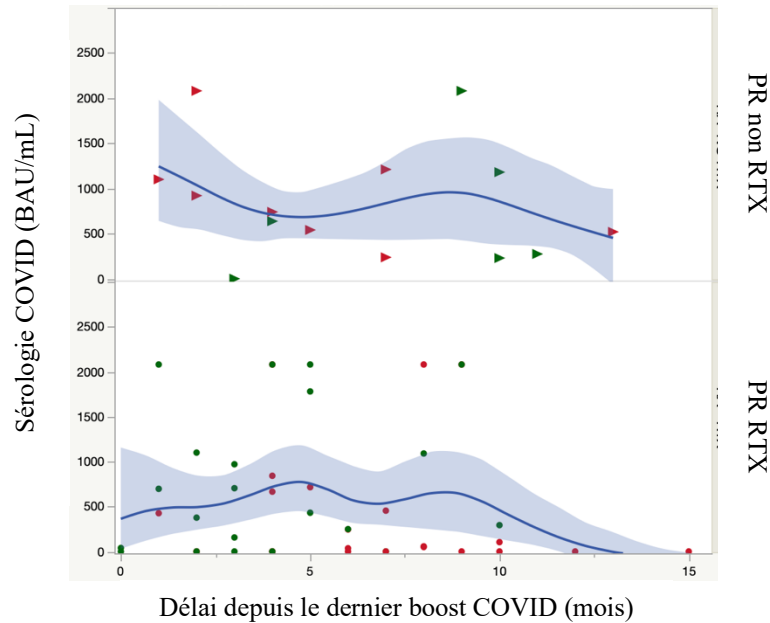
Figure supplémentaire 4 : Durée depuis le dernier boost COVID (infection ou dose de vaccin)



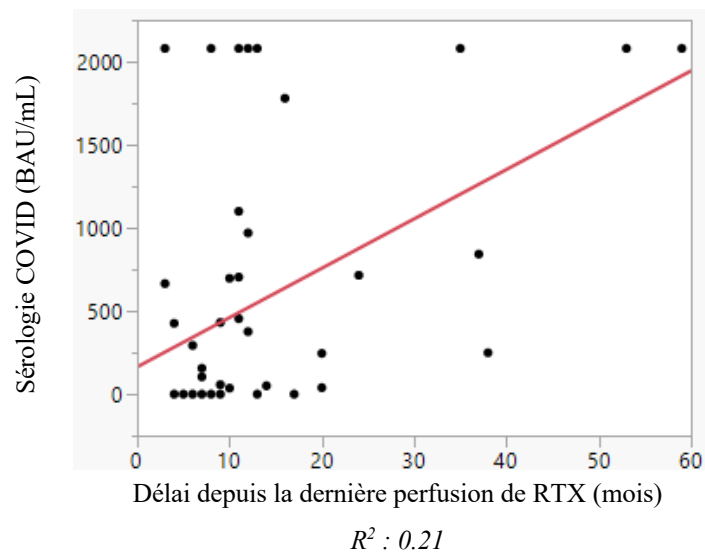
Aucune différence n'a été constatée entre les patients traités par RTX et ceux non traités par RTX en ce qui concerne le délai entre le prélèvement de l'échantillon et le dernier boost COVID ($p = 0.4899$).

Figure supplémentaire 5 : Persistance de la sérologie COVID après le dernier boost COVID (infection ou dose de vaccin) ou la dernière perfusion de RTX

(A) Persistance de la sérologie COVID après le dernier boost COVID



(B) Sérologie COVID par rapport au délai depuis la dernière perfusion de RTX

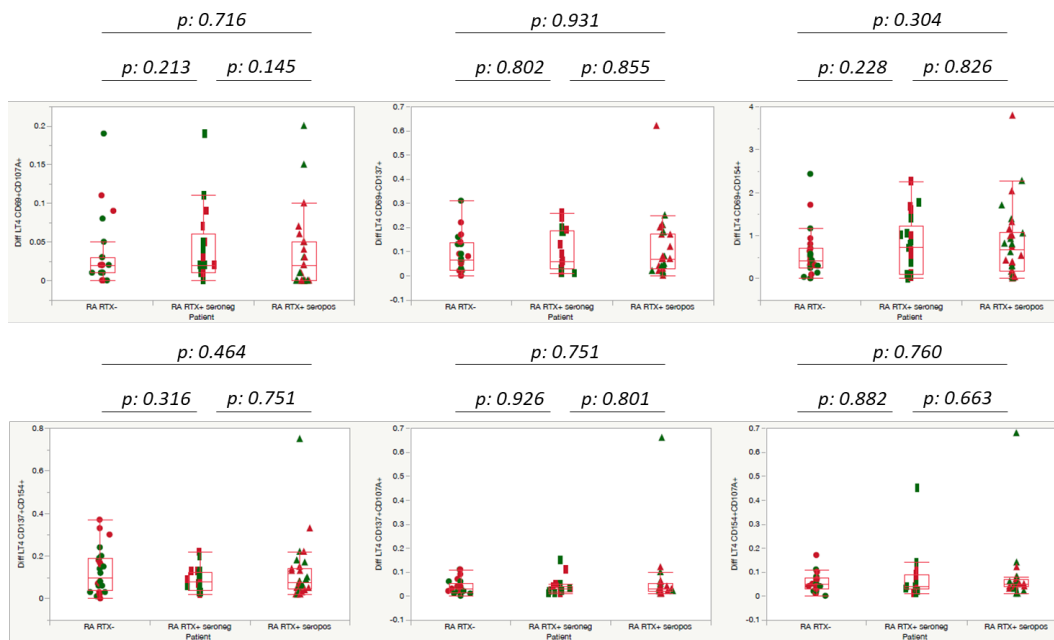


(A) Le niveau de sérologie COVID après le dernier boost COVID chez les patients atteints de PR traités par RTX (PR RTX) était plus faible que chez les patients non traités par RTX (PR non RTX). Certains patients ont conservé une sérologie positive jusqu'à 10 mois. Les symboles verts (triangles dans le groupe PR non RTX et cercles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui n'ont pas été infectés par le COVID. Les symboles rouges (triangles dans le groupe PR non RTX et cercles dans le groupe PR RTX) correspondent aux patients vaccinés qui ont été infectés par le COVID.

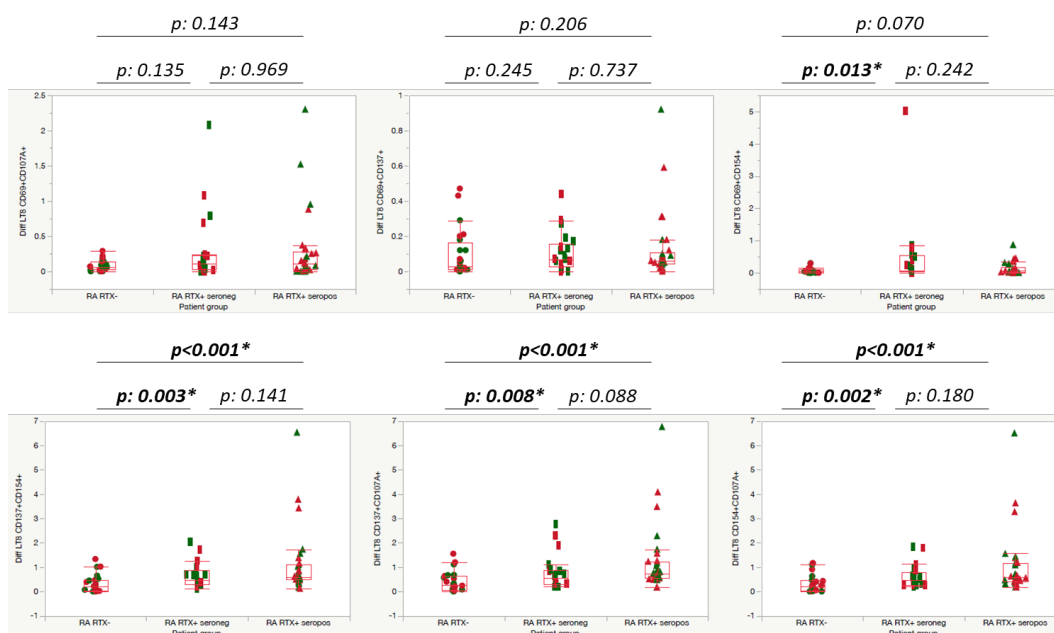
(B) Le niveau de sérologie COVID chez les patients traités par RTX a été corrélé au temps écoulé depuis leur dernière perfusion de RTX. La ligne rouge indique la courbe d'analyse de régression linéaire.

Figure supplémentaire 6 : Réponse cellulaire T spécifique de Spike selon la sérologie COVID

(A) Réponse cellulaire T4 selon la sérologie COVID



(B) Réponse cellulaire T8 selon la sérologie COVID



Aucune différence significative dans toutes les réponses LT4 individuelles n'a été observée entre les patients traités par RTX avec une sérologie COVID positive, les patients traités par RTX avec une sérologie COVID négative et le groupe contrôle.

Une réponse LT8 plus importante a été observée chez les patients atteints de PR traités par RTX et présentant des sérologies COVID négatives et positives par rapport au groupe contrôle pour les indices de stimulation LT8 CD69+CD154+, CD137+CD154+, CD137+CD107a+ et CD107a+CD154+. Cependant, aucune différence n'a été observée entre les patients traités par RTX ayant une sérologie COVID positive et ceux ayant une sérologie COVID négative.

Figure supplémentaire 7 : Analyse non supervisée de la réponse cellulaire T spécifique de Spike

(A) Analyse non supervisée de la réponse cellulaire T4

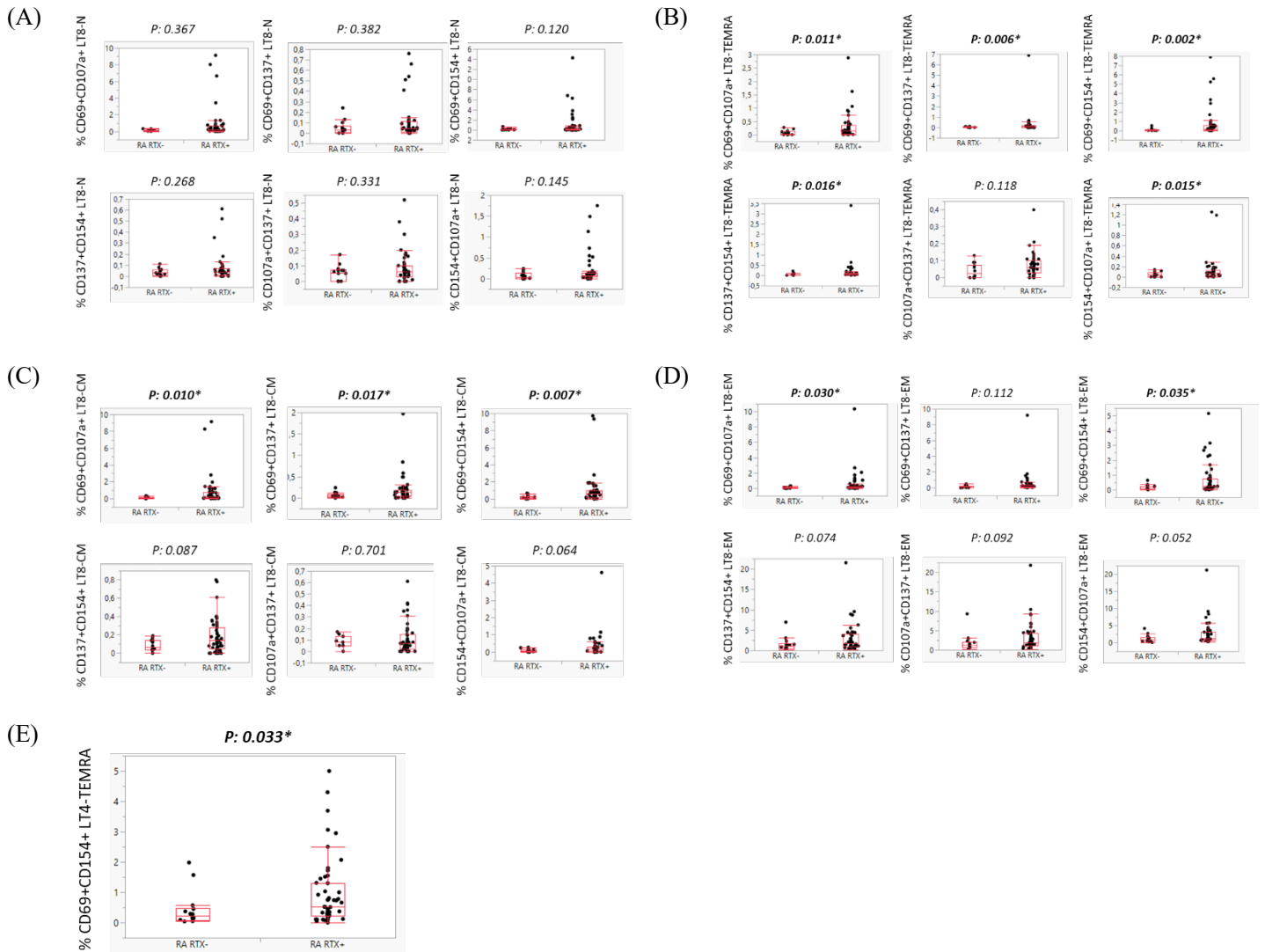
Y	X	Dénombrement	P-value	LogWorth	P-value FDR	LogWorth FDR	Taille de l'effet	Fraction de rang	R carré
LT4 CD69+CD137+Stim Index	Rituximab	75	0.6033	0.219463	0.723966	0.14028	0.05773	0.83333	0.0037
LT4 CD69+CD154+ Stim Index	Rituximab	75	0.18452	0.733946	0.723966	0.14028	0.17961	0.16667	0.0240
LT4 CD137+CD154+ Stim index	Rituximab	75	0.3953	0.403072	0.723966	0.14028	0.13306	0.5	0.0099
LT4 CD137+CD107A+ Stim Index	Rituximab	75	0.56014	0.251702	0.723966	0.14028	0.06789	0.66667	0.0047
LT4 CD154+CD107A+ Stim Index	Rituximab	74	0.38434	0.415286	0.723966	0.14028	0.10191	0.33333	0.0105
LT4 CD69+CD107A+ Stim Index	Rituximab	75	0.72425	0.140111	0.72425	0.14011	0.05028	1	0.0017

(B) Analyse non supervisée de la réponse cellulaire T8

Y	X	Dénombrement	P-value	LogWorth	P-value FDR	LogWorth FDR	Taille de l'effet	Fraction de rang	R carré
LT8 CD137+CD154+Stim index	Rituximab	75	0.00974	2.01150	0.022724	1.64352	0.64147	0.42857	0.0880
LT8 CD137+CD107A+Stim index	Rituximab	75	0.00958	2.01861	0.022724	1.64352	0.69947	0.28571	0.0884
LT8 Stim Index	Rituximab	75	0.00565	2.24816	0.022724	1.64352	0.61476	0.14286	0.1003
LT8 CD154+CD107A+Stim index	Rituximab	75	0.01303	1.88519	0.022795	1.64216	0.75528	0.57143	0.0815
LT8 CD69+CD107A+ Stim Index	Rituximab	75	0.04604	1.33685	0.064458	1.19072	0.72926	0.71429	0.0534
LT8 CD69+CD154+ Stim index	Rituximab	75	0.14894	0.82700	0.173759	0.76005	0.16717	0.85714	0.0283
LT8 CD69+CD137+Stim index	Rituximab	75	0.56134	0.25077	0.561341	0.25077	0.12717	1	0.0046

L'analyse non supervisée n'a révélé aucun marqueur discriminant pour la réponse LT4 spécifique de Spike (A). Cependant, les indices de stimulation CD137+CD154+ et CD137+CD107a+ mais surtout l'indice de stimulation LT8 globale, ont été identifiés comme les marqueurs discriminants représentatifs de la réponse LT8 (B).

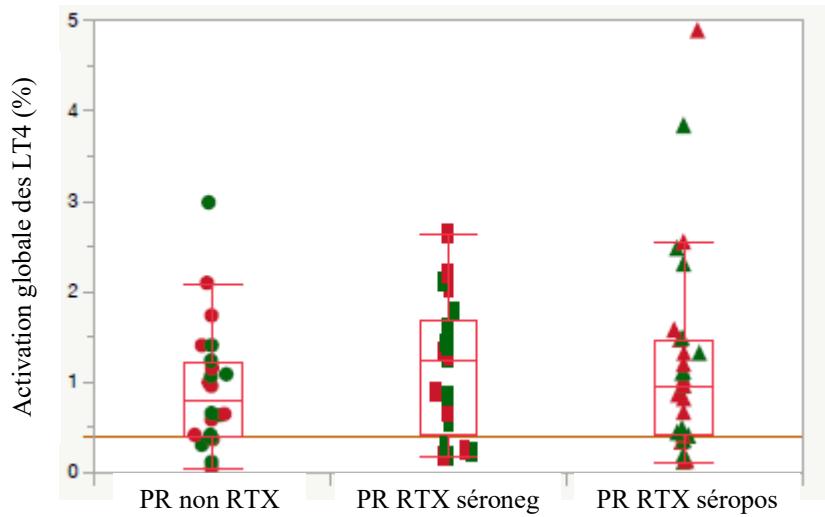
Figure supplémentaire 8 : Sous-ensembles de réponse cellulaire T spécifique de Spike au sein de la cohorte



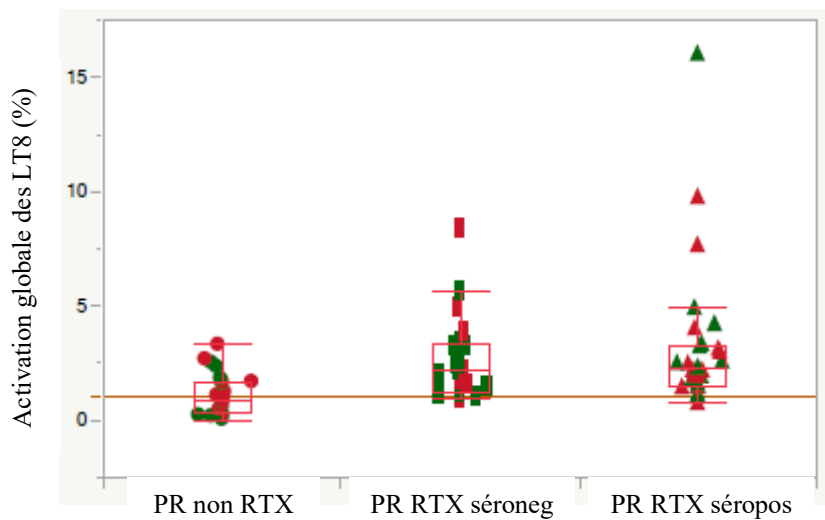
Des échantillons de sang de patients atteints de PR non traités par RTX (PR non RTX, n=24) ou traités par RTX (PR RTX, n=51), n'ont pas été activés ou ont été activés avec des peptides de Spike puis ont été analysés selon la procédure de cytométrie en flux. Les indices de stimulation (Stim Index) ont été calculés comme des rapports entre les pourcentages des conditions « Spike » et « négative » de CD69+CD154+ ou CD69+CD137+ ou CD69+CD107a+ ou CD154+CD137+ ou CD154+CD107a+ ou CD137+CD107a+ de chacun des 4 sous-ensembles de LT8 (Naïve-N (A), Mémoire Effecteur à Différenciation Terminale-TEMRA (B), Mémoire Centrale-CM (C) ou Mémoire Effecteur-EM (D)) ou de Mémoire Effecteur à Différenciation Terminale-TEMRA LT4 (E), et comparés entre les deux groupes. D'autres paramètres individuels concernant d'autres sous-ensembles de LT4 n'ont pas été illustrés car les résultats ne présentaient pas de différences significatives.

Figure supplémentaire 9 : Réponse cellulaire T globale spécifique de Spike selon la sérologie COVID

(A) Réponse cellulaire T4 globale selon la sérologie COVID



(B) Réponse cellulaire T8 globale selon la sérologie COVID

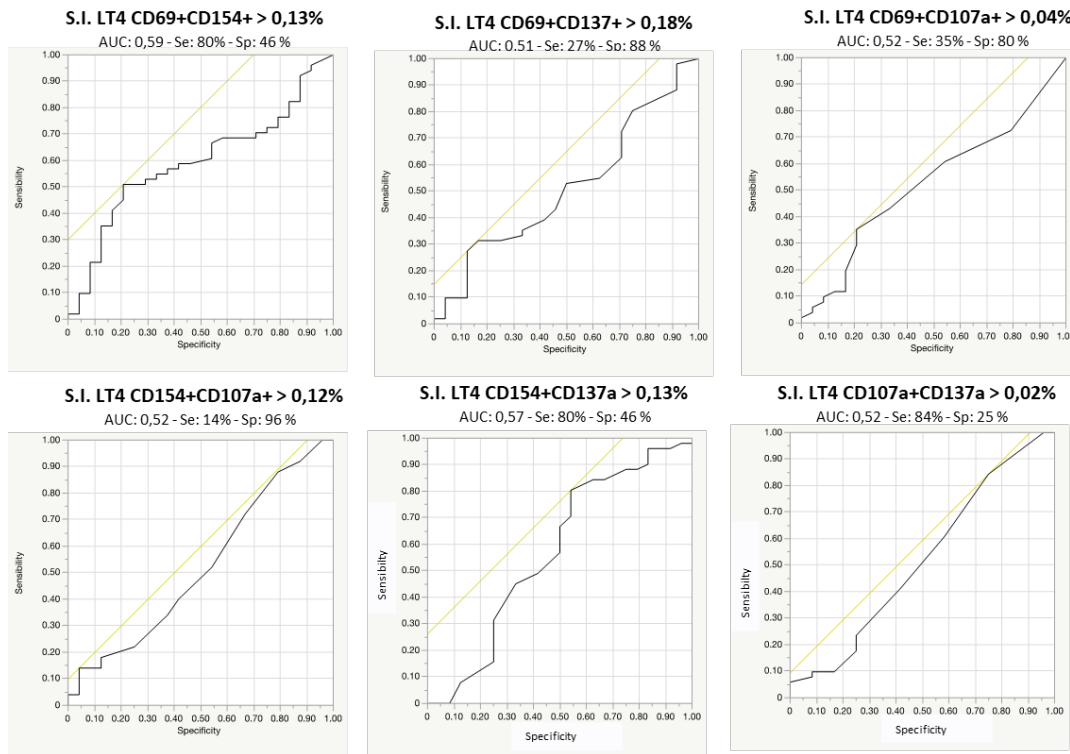


La réponse LT4 globale n'est pas significativement différente chez les patients atteints de PR traités par RTX et non traités par RTX, indépendamment de leur sérologie COVID.

Une réponse globale LT8 significativement plus élevée a été mise en évidence chez les patients atteints de PR traités par RTX par rapport aux patients atteints de PR non traités par RTX, indépendamment de leur sérologie COVID, car aucune différence n'a été observée entre les patients traités par RTX ayant une sérologie COVID positive et ceux ayant une sérologie COVID négative.

Figure supplémentaire 10 : Analyse ROC des réponses cellulaires T individuelles

(A) Analyse ROC des réponses cellulaires T4



(B) Analyse ROC des réponses cellulaires T8

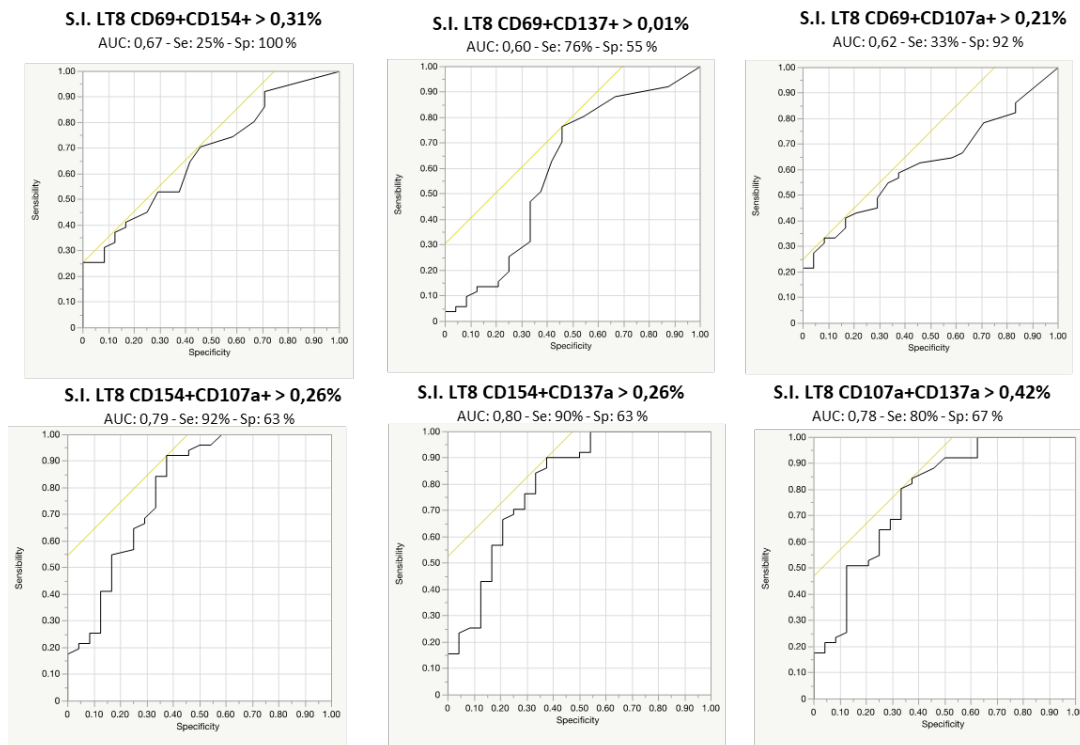
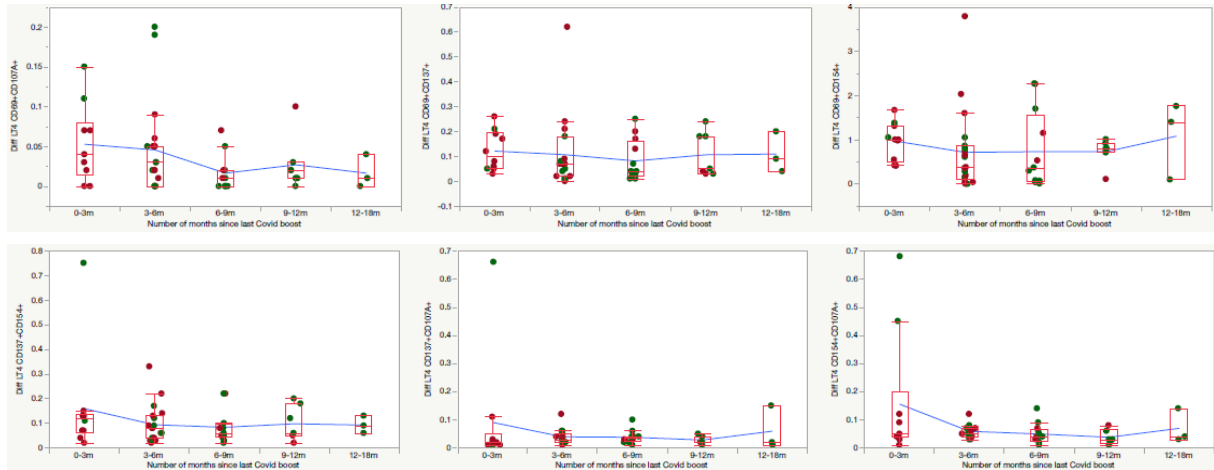
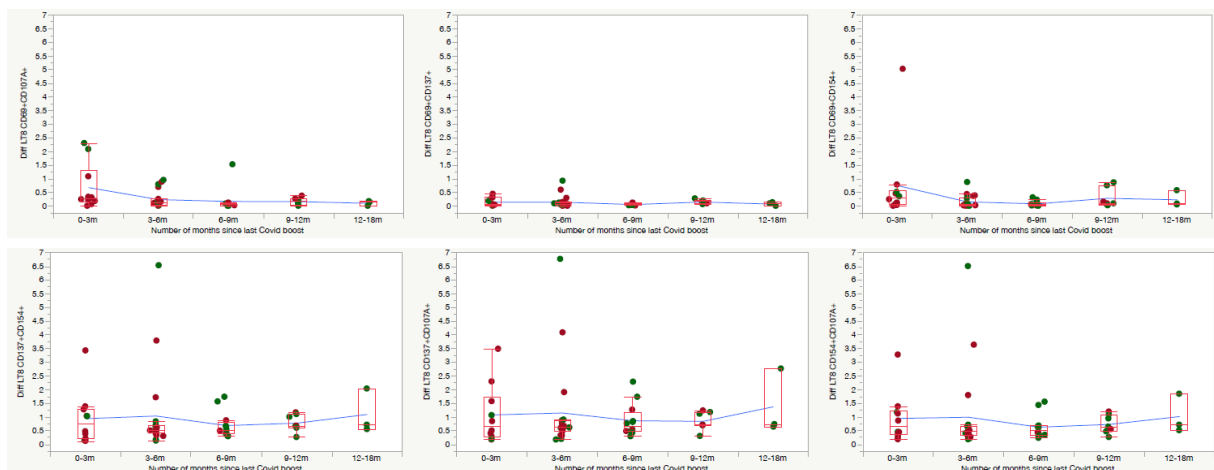


Figure supplémentaire 11 : Persistance des réponses cellulaires T individuelles spécifiques de Spike au cours du temps

(A) Persistance des réponses cellulaires T4 individuelles



(B) Persistance des réponses cellulaires T8 individuelles



Chez les patients atteints de PR traités par RTX, toutes les réponses spécifiques LT4 et LT8 individuelles contre les peptides de Spike sont restées stables jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID ($p > 0.05$).

2. Tableaux supplémentaires

Tableau supplémentaire 1 : Analyse de la réponse pour les paramètres cliniques ayant un impact sur la réponse lymphocytaire T globale

(A) Paramètres cliniques influençant la réponse LT4

Y	X	number	P-value	LogWorth	P-value FDR	LogWorth FDR	size effect	rank	Mean Y	square	liberty degree	(MSE)	Rapport F	R square	k	slope
LT4 diff sum	bDMARD	51					0.00		1.17	45.77	50.00	0.92		0.00		
LT4 diff sum	DAS 28	51	0.10	1.00	0.99	0.01	0.30	0.06	1.17	43.29	49.00	0.88	2.81	0.05	1.69	-0.18
LT4 diff sum	Number of months since last RTX infusion	51	0.22	0.66	0.99	0.01	0.44	0.11	1.17	40.48	46.00	0.88	1.50	0.12		
LT4 diff sum	Symptoms duration (years)	51	0.27	0.57	0.99	0.01	0.20	0.17	1.17	44.63	49.00	0.91	1.25	0.02	1.44	-0.01
LT4 diff sum	Number of months between last RTX infusion and last Covid infection	51	0.28	0.55	0.99	0.01	0.50	0.22	1.17	38.90	44.00	0.88	1.29	0.15		
LT4 diff sum	IgG (g/L)	49	0.29	0.53	0.99	0.01	1.29	0.28	1.14	0.14	1.00	0.14	6.90	1.00		
LT4 diff sum	CTC dose (mg)	51	0.48	0.32	0.99	0.01	0.33	1.17	45.30	49.00	0.92	0.50	0.01	1.21	-0.02	
LT4 diff sum	csDMARD	51	0.55	0.26	0.99	0.01	0.41	0.39	1.17	41.11	44.00	0.93	0.83	0.10		
LT4 diff sum	Age (years)	51	0.57	0.25	0.99	0.01	0.11	0.44	1.17	45.46	49.00	0.93	0.33	0.01	1.56	-0.01
LT4 diff sum	Number of months since last Covid boost	51	0.64	0.19	0.99	0.01	0.29	0.50	1.17	43.38	46.00	0.94	0.63	0.05		
LT4 diff sum	Number of months since last vaccine dose	51	0.66	0.18	0.99	0.01	0.29	0.56	1.17	43.46	46.00	0.94	0.61	0.05		
LT4 diff sum	RTX cumulative dose (g)	51	0.76	0.12	0.99	0.01	0.06	0.61	1.17	45.68	49.00	0.93	0.09	0.00	1.22	0.00
LT4 diff sum	Sex	51	0.78	0.11	0.99	0.01	0.05	0.67	1.17	45.70	49.00	0.93	0.08	0.00		
LT4 diff sum	COVID serology (BAU/mL)	50	0.81	0.09	0.99	0.01	0.80	0.72	1.17	28.32	26.00	1.09	0.69	0.38		
LT4 diff sum	COVID serology positivity	50	0.92	0.04	0.99	0.01	0.02	0.78	1.17	45.71	48.00	0.95	0.01	0.00		
LT4 diff sum	CD19 (%)	46	0.92	0.04	0.99	0.01	0.84	0.83	1.14	25.34	20.00	1.27	0.55	0.41		
LT4 diff sum	Number of covid vaccine doses	51	0.97	0.01	0.99	0.01	0.01	0.89	1.17	45.77	49.00	0.93	0.00	0.00	1.14	0.01
LT4 diff sum	Number of months between last RTX infusion and last vaccine dose	51	0.99	0.01	0.99	0.01	0.19	0.94	1.17	44.80	44.00	1.02	0.16	0.02		
LT4 diff sum	Number of months since last Covid infection	51	0.99	0.01	0.99	0.01	0.15	1.00	1.17	45.15	45.00	1.00	0.12	0.01		

(B) Paramètres cliniques influençant la réponse LT8

Y	X	number	P-value	LogWorth	P-value FDR	LogWorth FDR	size effect	rank	Mean Y	square	liberty degree	(MSE)	Rapport F	R square	k	slope
LT8 diff sum	bDMARD	51					0.00		3.51	713.53	50.00	14.27		0.00		
LT8 diff sum	COVID serology (BAU/mL)	50	0.04**	1.39	0.73	0.14	1.23	0.06	3.13	122.87	26.00	4.73	2.04	0.64		
LT8 diff sum	IgG (g/L)	49	0.14	0.86	0.93	0.03	1.54	0.11	3.16	0.22	1.00	0.22	32.37	1.00		
LT8 diff sum	Number of covid vaccine doses	51	0.33	0.48	0.93	0.03	0.30	0.17	3.51	699.68	49.00	14.28	0.97	0.02	0.38	0.97
LT8 diff sum	csDMARD	51	0.45	0.35	0.93	0.03	0.75	0.22	3.51	629.42	44.00	14.31	0.98	0.12		
LT8 diff sum	Number of months since last RTX infusion	51	0.46	0.34	0.93	0.03	0.60	0.28	3.51	660.16	46.00	14.35	0.93	0.07		
LT8 diff sum	CTC dose (mg)	51	0.47	0.32	0.93	0.03	0.22	0.33	3.51	706.00	49.00	14.41	0.52	0.01	3.33	0.10
LT8 diff sum	DAS 28	51	0.51	0.30	0.93	0.03	0.21	0.39	3.51	707.03	49.00	14.43	0.45	0.01	4.36	-0.29
LT8 diff sum	Number of months between last RTX infusion and last vaccine dose	51	0.52	0.29	0.93	0.03	0.71	0.44	3.51	637.12	44.00	14.48	0.88	0.11		
LT8 diff sum	Age (years)	51	0.53	0.27	0.93	0.03	0.19	0.50	3.51	707.84	49.00	14.45	0.39	0.01	1.82	0.03
LT8 diff sum	COVID serology positivity	50	0.75	0.12	0.93	0.03	0.07	0.56	3.13	343.76	48.00	7.16	0.10	0.00		
LT8 diff sum	Number of months since last Covid infection	51	0.77	0.11	0.93	0.03	0.50	0.61	3.51	675.52	45.00	15.01	0.51	0.05		
LT8 diff sum	Number of months since last Covid boost	51	0.78	0.11	0.93	0.03	0.42	0.67	3.51	687.08	46.00	14.94	0.44	0.04		
LT8 diff sum	RTX cumulative dose (g)	51	0.79	0.10	0.93	0.03	0.09	0.72	3.51	712.44	49.00	14.54	0.07	0.00	3.70	-0.01
LT8 diff sum	Number of months since last vaccine dose	51	0.86	0.06	0.93	0.03	0.36	0.78	3.51	694.19	46.00	15.09	0.32	0.03		
LT8 diff sum	Sex	51	0.87	0.06	0.93	0.03	0.05	0.83	3.51	713.14	49.00	14.55	0.03	0.00		
LT8 diff sum	Number of months between last RTX infusion and last Covid infection	51	0.87	0.06	0.93	0.03	0.50	0.89	3.51	676.07	44.00	15.37	0.41	0.05		
LT8 diff sum	CD19 (%)	46	0.88	0.06	0.93	0.03	1.03	0.94	3.11	185.92	20.00	9.30	0.61	0.43		
LT8 diff sum	Symptoms duration (years)	51	0.96	0.02	0.96	0.02	0.01	1.00	3.51	713.50	49.00	14.56	0.00	0.00	3.46	0.00

DMARDs : médicaments anti-rhumatismaux de fond modifiant la maladie, DAS 28 : Score d'activité de la maladie, RTX :

Rituximab, IgG : Immunoglobuline G, CTC : corticoïdes, MSE : Erreur quadratique moyenne

ABRÉVIATIONS

Anti-IL-6 : anti-interleukine-6 (inhibiteur de l'interleukine 6)

Anti-TNF α : anti-Tumor Necrosis Factor alpha (inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha)

ARNm : ARN messenger

AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe)

BAU : Binding Antibody Units (anticorps de liaison)

CCP : Peptides Cycliques Citrullinés

COVID-19 : Coronavirus Infectious Disease (maladie infectieuse à Coronavirus)

CRP : Protéine C Réactive

DMARD : médicaments anti-rhumatismaux de fond modifiant la maladie

- bDMARDs : médicaments anti-rhumatismaux de fond biologiques
- csDMARDs : médicaments anti-rhumatismaux de fond conventionnels synthétiques

FR : Facteurs Rhumatoïdes

GR : Globules Rouges

Ig : immunoglobuline (IgG : Immunoglobuline G / IgM : Immunoglobuline M)

LAMP-1 : Protéine Membranaire Associée aux Lysosomes 1

LT4 : lymphocyte T4

LT8 : lymphocyte T8

MSE : Mean Squared Error (Erreur quadratique moyenne)

NK : Natural Killer

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cells (cellules mononucléées du sang périphérique)

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RMD : Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (Maladies rhumatismales et musculo-squelettiques)

ROC : Receiving Operating Characteristic

RTX : Rituximab

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2 (Syndrome respiratoire aigu sévère - CoronaVirus-2)

TNFRSF9 : membre 9 de la Superfamille du Récepteur du Facteur de Nécrose Tumorale

UA : Unités Arbitraires

UI : Unités Internationales

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

CONTEXTE. Alors que la réponse humorale observée après la vaccination COVID est diminuée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) traités par Rituximab (RTX), la réponse immunitaire cellulaire spécifique contre Spike semble être préservée. Étant donné que cette altération de la réponse humorale modifie le schéma de rappel vaccinal proposé aux patients sous RTX, l'analyse de la réponse T spécifique du SARS-CoV-2 et de sa persistance éventuelle à long terme pourrait constituer un outil décisionnel utile en pratique courante. Cette étude a pour but de confirmer l'existence et d'évaluer la persistance de l'immunité médiée par les lymphocytes T après la dernière vaccination ou infection COVID (dernier boost COVID) chez des patients atteints de PR traités par RTX. Les paramètres cliniques et biologiques pouvant influencer cette immunité ont également été étudiés.

MÉTHODES. Notre étude de cohorte observationnelle a inclus des patients atteints de PR ayant reçu au moins une dose de vaccin anti-SARS-CoV-2 à ARN messenger. La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par cytométrie en flux en utilisant une approche simplifiée de la caractérisation des cellules T spécifiques d'antigène. Cette méthode est basée sur l'incubation initiale d'échantillons de sang total avec des peptides de Spike et s'appuie ensuite sur l'étude de l'expression de molécules de surface tels que CD69, CD154, CD137 et CD107a pour mesurer l'activation des lymphocytes T.

RÉSULTATS. Nous avons inclus 51 patients atteints de PR traités par RTX et 24 patients atteints de PR traités par d'autres traitements anti-rhumatismaux de fond, conventionnels synthétiques (csDMARDs) ou biologiques (bDMARDs). Nous avons observé une diminution significative de la réponse humorale chez les patients atteints de PR sous RTX (PR RTX) avec un taux moyen d'Ac anti-SARS-CoV-2 de 562 BAU/mL contre 839 BAU/mL chez les patients atteints de PR non traités par RTX (PR non RTX) ($p = 0.034$). Tous les patients de notre étude ont présenté une réponse lymphocytaire T4 (LT4) et lymphocytaire T8 (LT8) spécifique de Spike avec une meilleure réponse LT8 chez les patients PR RTX ($p < 0.001$). Les patients PR RTX ont montré une persistance de cette réponse T spécifique de Spike sans diminution jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID.

CONCLUSION. Bien que le traitement par RTX diminue la réponse humorale au vaccin COVID chez les patients atteints de PR, une réponse lymphocytaire T spécifique de Spike robuste a été observée et persiste jusqu'à 18 mois après le dernier boost COVID.

Mots clés

COVID-19, Polyarthrite Rhumatoïde, Traitement Rituximab, Vaccin à ARNm, Réponse cellulaire, Réponse immunitaire