

## Glucocorticoïdes, immunosuppresseurs et COVID-19

*Glucocorticoids, immunosuppressive drugs and COVID-19*

VANDERGHEYNST F.<sup>1</sup> et COGAN E.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine interne, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

<sup>2</sup>Département de Médecine interne, CHIREC - Hôpital DELTA, Université libre de Bruxelles (ULB)

### RÉSUMÉ

Le risque accru d'infection par le SARS-CoV-2 associé aux traitements par glucocorticoïdes et/ou immunosuppresseurs administrés au long cours dans le cadre d'une maladie inflammatoire systémique immunomédiée est fonction de la dose et du type de traitement.

La gravité et le pronostic de la COVID-19 sont directement liés à l'intensité de la phase inflammatoire de la maladie. L'administration de glucocorticoïdes en particulier la dexaméthasone et de tocilizumab améliore significativement le pronostic. Les traitements immunosuppresseurs sont théoriquement susceptibles de diminuer l'efficacité de la vaccination. Les traitements affectant les lymphocytes B comme le rituximab sont le plus à risque de non-réponse vaccinale. Les patients concernés sont candidats à l'administration précoce d'anticorps monoclonaux en cas d'infection par SARS-CoV-2 et d'une troisième dose de vaccin.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 311-317

### ABSTRACT

The increased risk of SARS-CoV-2 infection associated with long-term glucocorticoid and/or immunosuppressive therapy in immunomediated systemic inflammatory disease is dose and type dependent.

The severity and prognosis of COVID-19 is directly related to the intensity of the inflammatory phase of the disease. The administration of glucocorticoids- in particular dexamethasone - and tocilizumab significantly improves the prognosis. Immunosuppressive treatments are theoretically likely to reduce the effectiveness of vaccination. Treatments affecting B lymphocytes, such as rituximab, are the most likely to cause a lack of response to vaccination. These patients are candidates for early administration of monoclonal antibodies in case of a SARS-CoV-2 infection and of a third dose of vaccine.

Rev Med Brux 2021 ; 43 : 311-317

Key words : glucocorticoids, immunosuppressive drugs, COVID-19, vaccination

### INTRODUCTION

Le déficit immunitaire associé à la prise chronique de glucocorticoïdes et/ou de médicaments immunosuppresseurs pose la question du risque accru de contracter une maladie infectieuse mais aussi de la gravité de celle-ci. La question est particulièrement pertinente dans le cas de l'infection par SARS-CoV-2 dès lors qu'il s'agit d'une maladie potentiellement mortelle en particulier chez des patients à risque. Les maladies inflammatoires immunomédiées (IMID pour *immune-mediated inflammatory diseases*) constituent-elles des situations à risque de COVID sévère ? Les traitements de ces maladies font appel à la prise chronique de glucocorticoïdes éventuellement associés à des immunosuppresseurs de différentes classes. Ces traitements constituent-ils un risque complémentaire de forme grave de la COVID ou au contraire seraient-ils susceptibles de protéger les patients de la phase hyper-inflammatoire de la maladie que l'on sait particulièrement délétère pour plusieurs organes en particulier les poumons ?

La vaccination contre le SARS-CoV-2 pose question chez les patients traités pour une maladie inflammatoire immunomédiée. Les médecins généralistes doivent répondre à la question régulièrement posée par les patients du risque éventuel d'une poussée de la maladie auto-immune induite par le vaccin. Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs sont susceptibles d'interférer avec la réponse vaccinale au point, éventuellement, d'impacter la protection induite par le vaccin.

Chez des patients à risque non protégés par la vaccination, une immunothérapie passive s'appuyant sur l'administration d'anticorps monoclonaux constitue une alternative prometteuse. Les patients à risque atteints de maladies immunomédiées sont-ils des candidats à une telle option thérapeutique ?

Nous tenterons de répondre à ces différentes questions en s'appuyant sur les données de la littérature disponibles au moment de la rédaction de cet article.

Les vérités d'aujourd'hui ne sont pas celles de demain en particulier en ce qui concerne une maladie nouvelle comme la COVID aux multiples facettes et pour laquelle de nouvelles données de littérature sont publiées chaque semaine.

## QUELLES RECOMMANDATIONS POUR LES PATIENTS TRAITÉS CHRONIQUEMENT PAR GLUCOCORTICOÏDES ET/OU IMMUNOSUPPRESSEURS ?

Le site de la filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI<sup>2</sup>R)<sup>i</sup> comporte une rubrique dédiée spécifiquement aux questions relatives à la COVID en rapport avec les maladies inflammatoires immunomédiées et leurs traitements.

La recommandation principale envers les patients atteints de maladies inflammatoires immunomédiées est de ne pas modifier leur traitement dès lors que leur maladie est bien contrôlée.

Les mesures barrières doivent être respectées encore plus scrupuleusement que pour des patients indemnes de comorbidités.

### Quels traitements immunosuppresseurs confèrent un surrisque de COVID marquée ?

Dans une étude portant sur 3729 patients avec IMID et infection à SARS-CoV 2 documentée au travers d'un registre multicentrique / international<sup>1</sup>, certains traitements immunosuppresseurs ont été associés avec un OR (*odds ratio*) de décès en analyse multivariée par rapport à une monothérapie au méthotrexate :

- Rituximab (OR 4 ; IC 95 % 2.3 - 7)
- sulfasalazine (OR 3,6 ; IC 95 % 1.7 - 7.8)
- certains immunosuppresseurs conventionnels (azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine, mycophénolate ou tacrolimus (OR 2,2 ; IC 95 % 1.4 - 3.5).

Le choix des patients sous monothérapie au méthotrexate comme groupe contrôle - certes discutable - était lié à un recrutement rhumatologique avec l'arthrite rhumatoïde comme pathologie la plus prévalente. Les traitements suivants n'ont pas été associés à une mortalité accrue : leflunomide, antipaludéens de synthèse, anti-TNFs, abatacept, belimumab, anti-IL6, anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, inhibiteurs de la voie JAK-STAT (tofacitinib, baricitinib).

La prednisonne (doses >10 mg/j), comparée à l'absence d'utilisation, augmente significativement le taux de mortalité avec un OR à 1,69 (IC 95% 1.18 - 2.41), particulièrement dans le sous-groupe connectivites/vasculaires : OR à 1,87 (IC 95% 1.27 - 2.77).

Enfin, les patients avec une plus grande activité de la maladie avaient un OR plus élevé de mortalité liée à la COVID-19 suggérant l'importance de maintenir un bon contrôle de la maladie en évitant toutefois l'augmentation des doses de glucocorticoïdes.

(i) <https://www.fai2r.org>

L'association entre la sulfasalazine (SSZ) et une mortalité accrue de la COVID-19 est surprenante compte tenu des faibles effets immunosuppresseurs de ce médicament. Par ailleurs, un registre international de patients avec une maladie inflammatoire du tube digestif (maladie de Crohn / colite ulcéreuse) rapporte une association entre l'utilisation de SSZ ou 5-ASA et des formes marquées de COVID-19 avec un OR ajusté à 3,1 (1,3-7,7)<sup>2</sup>. Toutefois, une interprétation causale de l'association entre SSZ et mortalité doit être envisagée avec prudence compte tenu de probables variables confondantes. Ce registre (SECURE-IBD) portant sur 525 patients dans 33 pays a permis de rapporter une mortalité de 3 % et a notamment identifié comme facteurs de risque de mortalité, - outre la sulfasalazine - la prise orale de corticostéroïdes avec un OR ajusté à 6,9 (2, 3-20,5) supérieur à celui de la sulfasalazine. Par contre, les anti-TNF n'étaient pas associés à une surmortalité.

## TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE ET IMMUNOSUPPRESSEUR DE LA PHASE INFLAMMATOIRE DE LA COVID

### Glucocorticoïdes

Il est actuellement bien établi que l'infection par SARS-CoV-2 comprend une première phase infectieuse correspondant à la pénétration et la multiplication du virus dans l'organisme et une deuxième phase hyper-inflammatoire témoin d'une activation parfois très importante du système immunitaire. Cette 2<sup>e</sup> phase qui survient environ au 10<sup>e</sup> jour de la maladie conditionne en grande partie le pronostic.

L'utilisation de glucocorticoïdes dans la COVID avait été initialement réfutée et les recommandations des sociétés savantes n'encourageaient pas l'introduction d'une corticothérapie dans les COVID marquées<sup>3,4</sup>. Un effet favorable de l'administration de méthyprednisolone avait cependant déjà été rapporté initialement dans un sous-groupe de patients atteints de COVID grave<sup>5</sup>.

Depuis les résultats de l'étude RECOVERY, l'administration de dexaméthasone est devenue le traitement standard de la COVID dès lors que la dégradation des échanges gazeux atteignait le seuil de 92 % de saturation en oxygène à l'air ambiant<sup>6</sup>. La dexaméthasone est administrée à la dose de 6 mg par jour pendant 10 jours. Si la dexaméthasone n'est pas disponible, il est raisonnable d'utiliser d'autres glucocorticoïdes à des doses anti-inflammatoires équivalentes (par exemple, des doses quotidiennes totales d'hydrocortisone de 150 mg, de méthyprednisolone 32 mg ou de prednisonne 40 mg), bien que les données soutenant l'utilisation de ces alternatives soient plus limitées que celles de la dexaméthasone. Rappelons que la dexaméthasone présente l'avantage d'une longue durée d'action couvrant tout le nyctémère et est dépourvue d'effet minéralocorticoïde.

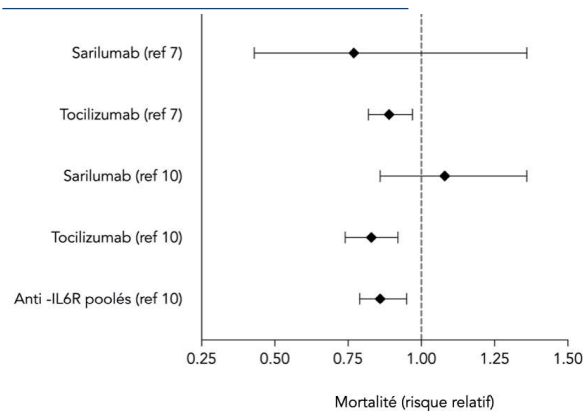
En revanche, la dexaméthasone (ou d'autres glucocorticoïdes) ne doit pas être utilisée pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée (patients non sous oxygène), ce qui ne lui confère pas d'intérêt - sauf situations exceptionnelles - en médecine ambulatoire.

## Anti IL6 récepteur (Tocilizumab/Sarilumab) (figure 1)

Le tocilizumab, antagoniste du récepteur à l'IL-6 (anti-IL6R) enregistré dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrite chronique juvénile et de l'arthrite à cellules géantes a été de loin la molécule la plus étudiée au sein des très nombreuses biothérapies immunosuppressives/modulatrices, engouement suscité dès le printemps 2019 en Italie suite à des études observationnelles. Un autre anti-IL6R, le sarilumab, a été également étudié dans la même catégorie de patients, à savoir des patients hospitalisés pour insuffisance respiratoire hypoxémiant due à la COVID-19. Les différences entre les nombreuses études provenaient en particulier de la sévérité des patients inclus, de l'association ou non à de la dexaméthasone, de la puissance statistique de l'étude et du type de critère de jugement (changement de catégorie sur l'échelle ordinale de l'OMS, diminution de la nécessité de ventilation mécanique, mortalité à 28 jours, ...).

Figure 1

Risque relatif de mortalité à 28 jours.



La figure reprend les OR de l'étude réalisée sous l'égide de l'OMS<sup>10</sup> et de l'étude de Ghosn *et al.*<sup>7</sup> Le tocilizumab mais pas le sarilumab est associé à une réduction significative du risque de mortalité à 28 jours.

Il est apparu assez vite un bénéfice sur l'évolution vers la ventilation mécanique et un bénéfice particulier chez des patients recevant simultanément de la dexaméthasone (pas toujours le cas des patients inclus avant l'été 2019) et présentant une CRP élevée (seuil discriminant les répondeurs des non-répondeurs variable selon les études).

Récemment, plusieurs méta-analyses ont été publiées démontrant un bénéfice sur le critère de jugement le plus exigeant à savoir la mortalité à 28 jours<sup>7-10</sup>. En particulier, la méta-analyse réalisée sous l'égide de l'OMS - et ayant rassemblé les données de plus de 10.000 patients issus de 27 essais cliniques - a démontré une diminution significative de la mortalité à 28 jours (OR 0,86 – IC 95 % 0,79-0,95) pour le tocilizumab mais pas pour le sarilumab<sup>10</sup>, ce qui a débouché sur une recommandation d'administration par l'OMS dans un communiqué de presse en date du 6 juillet 2021. Une problématique non résolue - en particulier en Belgique - est celle de la prise en charge du coût du traitement, sachant que la dose la plus couramment utilisée dans

les essais est de 8 mg/kg en intraveineux. A titre d'exemple, une dose de 600 mg pour un patient de 75 kg représente un coût de 1.111 euros.

L'administration d'anti-IL6R n'était pas significativement associée à un risque accru d'infection secondaire<sup>10</sup> ou d'effet secondaire sérieux<sup>7</sup>.

## Immunosuppresseurs ciblés

Les résultats d'essais randomisés récents suggèrent que l'utilisation adjuvante du baricitinib, un inhibiteur de la voie JAK-STAT présente un avantage en termes de survie chez les adultes hospitalisés souffrant de COVID-19 grave<sup>11-16</sup>. Cette molécule pourrait inhiber l'entrée du virus dans les cellules lors de la phase virale, où son action d'inhibition de la voie de signalisation des interférons de type 1 pourrait s'avérer délétère. Par contre, cette dernière action combinée à l'impact sur la voie de signalisation d'autres cytokines pro-inflammatoires représente un rationnel séduisant au cours de la phase hyper-inflammatoire, à mi-chemin entre les effets très pléiotropes des corticoïdes et ceux très ciblés des biothérapies de type anticorps monoclonal.

Dans un essai randomisé non publié portant sur des patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive, l'ajout du baricitinib aux soins standard - comprenant dans les groupes le remdesivir (considéré au moment de la réalisation de l'étude comme un traitement standard) - réduit la mortalité à 28 jours ; parmi ceux qui étaient sous oxygène à haut débit ou sous ventilation non invasive au départ, la mortalité était de 17,5 % contre 29,4 % avec le placebo (Hazard ratio 0.52 - IC 95 % 0.33 - 0.8)<sup>17</sup>. Chez la majorité des patients, les soins habituels comprenaient de la dexaméthasone. Le fait que tous les patients recevaient du remdesivir constitue un frein à l'extrapolation des conclusions à nos patients actuels pour lesquels ce traitement ne fait pas partie des soins standards. Toutefois cette précaution d'interprétation peut être tempérée par une étude récente : chez des patients adultes hospitalisés pour une COVID, l'adjonction de baricitinib au remdesivir réduit le temps de récupération et accélère l'amélioration clinique en particulier chez ceux qui recevaient de l'oxygène à haut débit ou une ventilation non invasive<sup>18</sup>.

## VACCINATION CONTRE LA COVID ET TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

La vaccination des patients immunodéprimés soit dans le cadre d'une immunodéficience primaire ou secondaire à la prise de médicaments immunosuppresseurs doit faire l'objet d'une réflexion préalable quant aux contreindications éventuelles, mais surtout à l'efficacité de la vaccination.

Les données les plus fournies concernant l'impact des traitements immunosuppresseurs sur l'immunogénicité des vaccins à ARNm proviennent de l'expérience monocentrique de la John Hopkins University. Nous aborderons successivement 2 groupes particuliers de patients immunodéprimés : d'une part les patients atteints d'IMID habituellement suivis en rhumatologie ou en médecine interne, parfois appelées maladies rhuma-

tismales inflammatoires et d'autre part les transplantés d'organe solide.

### IMID - maladies rhumatismales inflammatoires

Les auteurs ont étudié prospectivement la réponse humorale vaccinale après 2 injections des vaccins ARNm SARS-CoV-2 (mRNA-1273 Moderna et BNT162b2 Pfizer-BioNtech), évaluée par un dosage semi-quantitatif par immunoassay enzymatique mesurant les anticorps (Ac) totaux (IgG et IgM) contre le domaine liant le récepteur RBD (*receptor binding domain*) de la protéine S (cible des vaccins ARNm) du SARS-CoV2, à 1 mois après la 2<sup>e</sup> injection<sup>19</sup>. Les 404 patients ayant des maladies rhumatismales ou musculosquelettiques et qui ont reçu les 2 injections des vaccins ARNm SARS-CoV2, ont été inclus dans l'analyse. 45 % (n=180) avaient une arthrite inflammatoire (PR, SpA, PsA), 22 % (n=87) avaient un lupus systémique, 21 % avaient des connectivites de chevauchement. Les traitements retrouvés chez plus de 20 % des patients étaient : l'hydroxychloroquine chez 42 %, le méthotrexate chez 23 %, des anti-TNFs chez 24 %, des glucocorticoïdes chez 29 % (dont 2 % en monothérapie). 51 % avaient une combinaison de traitements.

Un dosage semi-quantitatif des Ac totaux contre RBD de la protéine S a été réalisé après un délai médian de 29 jours (28-32) après la 2<sup>e</sup> injection. Les résultats possibles du dosage allaient de moins 0,4 U/ml (limite inférieure) à plus de 250 U/ml (limite supérieure). Un résultat positif est défini comme supérieur à 0,8 U/ml. 94 % des participants avaient des anticorps anti-RBD détectables avec des titres médians > 250 U/ml soit > la limite supérieure du dosage.

De faibles titres médians en Ac étaient observés sous mycophénolate mofétyl (MMF) (8 U/ml) et rituximab (< 0,4 U/ml). De plus, le MMF (73 % positifs, p<0,001) et le rituximab (RTX) (26 % positifs, p<0,001) diminuaient significativement le nombre de patients ayant eu une réponse en Ac positive, au même titre que les corticostéroïdes (82 % positifs, p<0,001). Par contre, les 8 patients sous corticostéroïdes en monothérapie avaient tous des Ac au-delà de 250 U/ml. Enfin, 100 % des patients sous anti-TNFs avaient des Ac positifs (p<0,001).

En conclusion, la plupart des patients avec une maladie rhumatismale inflammatoire développent une réponse en Ac satisfaisante, à l'exception de ceux sous mycophénolate mofétyl ou sous traitement déplaçant les lymphocytes B comme le rituximab.

### Transplantés d'organe solide (tableau 1)

La même équipe d'investigateurs a rapporté son expérience quant à l'immunogénicité des vaccins à ARNm chez des patients recevant une immunosuppression *a priori* plus intensive et prolongée, à savoir une cohorte de 658 transplantés d'organe solide<sup>20</sup>. La méthodologie et les *cut-offs* pour les dosages d'Ac anti-RBD sont les mêmes que dans la série mentionnée ci-dessus, ce qui garantit une comparaison informative des résultats par rapport aux patients avec IMID<sup>19</sup>.

En cohérence avec la situation des patients non immunodéprimés, on observe une immunogénicité moindre du vaccin à vecteur adénoviral à une seule injection de Janssen<sup>21</sup>. Des Ac anti-RBD ont été détectés chez 2/12 patients (17 %) ayant reçu le vaccin Janssen versus 430/725 (59 %) chez les patients ayant reçu un vaccin à ARNm (p=0,005), cette cohorte de 725 patients représentant une extension de la précédente<sup>21</sup>. Des données théoriques auraient pu en fait laisser escompter une efficacité supérieure des vaccins à vecteur adénoviral sur base de l'induction d'une réponse cellulaire Th1 plus forte que les vaccins à ARNm, pouvant résulter à la différenciation des lymphocytes B et la production d'anticorps<sup>22</sup>. On peut à nouveau constater un impact majeur des médicaments déplaçant les lymphocytes B, en l'occurrence les anti-métabolites essentiellement représentés en transplantation d'organe solide par le MMF et dans une moindre mesure l'azathioprine.

Enfin, une étude sur une population nettement moindre a analysé plus finement les mécanismes lymphocytaires B et T chez des immunodéprimés vaccinés<sup>23</sup>. Les auteurs ont évalué les réponses humorales et cellulaires chez 5 patients traités par RTX et vaccinés dans les 2 doses du vaccin BNT162b2 (Pfizer) vers la fin du cycle RTX (4-12 mois) comparés à 4 personnes vaccinées et 4 contrôles de la population générale non vaccinés appariés selon le sexe.

Tableau 1

Immunogénicité des vaccins chez des patients immunodéprimés.

Catégorie de patients	Vaccin	Référence	N	Délai médian (IQR) du dosage après la 2 <sup>e</sup> dose (jours)	Patients avec Ac détectables <sup>a</sup>
Transplantés	ARNm (Pfizer/Moderna)	20	658	29 (28-31)	54 %
Transplantés avec traitement anti-métabolite	ARNm (Pfizer/Moderna)	20	473	29 (28-31)	43 %
Transplantés sans traitement anti-métabolite	ARNm (Pfizer/Moderna)	20	185	29 (28-31)	72 %
Transplantés	Adenovirus (Janssen)	21	12	33 (31-44)	17 %
IMID <sup>b</sup> / maladies rhumatismales inflammatoires	ARNm (Pfizer/Moderna)	19	404	29 (28-32)	94 %

(Tableau composite reprenant les données des références<sup>19-21</sup>)

<sup>a</sup>Les patients sont considérés comme ayant des anticorps détectables lorsque le dosage est supérieur à 0,8 U/ml après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin.

<sup>b</sup>IMID : maladies inflammatoires immunomédiées.

La dernière perfusion de RTX datait de 4-12 mois (avril à octobre 2020) avant la vaccination par BNT162b2 (février à mars 2021). Au moment de la vaccination, des cellules B CD19+ étaient détectées chez 2/5 patients, les patients étaient sous RTX depuis 27 mois en moyenne et avaient reçu une moyenne 5,8 cycles RTX. Les diagnostics associés se répartissaient comme suit : 2 vascularites à ANCA, 1 lupus systémique, 1 connective mixte et 1 myosite nécrosante auto-immune. Deux patients recevaient du MMF (2-2,5g/j) et un patient des immunoglobulines intraveineuses. Trois patients étaient sous prednisone 2,5-10 mg/j.

Des anticorps anti-RBD de la protéine Spike ont été détectés uniquement chez les 2/5 patients ayant des lymphocytes B CD19+ détectables donc en présence de cellules B circulantes, une réponse immunitaire humorale peut être attendue malgré un traitement antérieur par rituximab. Par ailleurs, les auteurs ont montré – y compris chez ces patients déplétés en lymphocytes B - une réactivité des cellules T spécifique au SARS-CoV-2 en mesurant la réponse IFN- $\gamma$  aux peptides SARS-CoV-2, similaire à celles des contrôles vaccinés.

Des données sur des critères de jugement cliniques plus « durs » sont attendues pour savoir si l'immunité des lymphocytes T conférée par la vaccination est importante ou peut-être même suffisante pour protéger les patients sous rituximab contre l'infection par le virus.

Par ailleurs, comme pour d'autres vaccins, la crainte d'une exacerbation de la maladie auto-immune par la vaccination n'est pas fondée.

Dès lors que les vaccins actuellement disponibles ne correspondant pas à des vaccins basés sur des virus atténués, il n'y a pas de contre-indication à pratiquer la vaccination chez des patients immunodéprimés.

### Schéma de vaccination à 3 doses

Selon les recommandations de la Direction générale de la Santé française<sup>(i)</sup> (émises avant la publication des résultats ci-dessous concernant les patients transplantés) pour les patients sévèrement immunodéprimés (patients sous traitements immunosuppresseurs forts de type rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétyl, cyclophosphamide mais également les patients insuffisants rénaux dialysés), il est souhaitable de donner la préférence à une vaccination selon un schéma à trois doses à un mois d'intervalle avec un vaccin à ARNm. Il n'existe actuellement pas de recommandation équivalente en Belgique.

Dès lors que ni la détection ni le taux d'anticorps générés par la vaccination ne peut actuellement constituer un corrélat de protection, il n'existe pas de recommandation de contrôler le taux d'anticorps après vaccination. Ceci est rappelé récemment dans une analyse réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) équivalent en France au Conseil supérieur de la Santé (CSS) en Belgique.

(i) [https://www.mesvaccins.net/textes/dgs\\_urgent\\_n43\\_vaccination\\_modalites\\_d\\_administration\\_des\\_rappels.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/dgs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf)

Toutefois, il existe encore beaucoup d'inconnues actuelles et si le suivi des anticorps n'est pas recommandé actuellement, il n'est pas impossible que des données démontrant l'intérêt de cette stratégie notamment par rapport au moment de l'administration d'une 3<sup>e</sup> dose de rappel seront disponibles dans l'avenir.

La question de la nécessité d'une 3<sup>e</sup> dose de vaccin se pose chez tout patient immunodéprimé. Chez des patients sous immunosuppresseurs dans le cadre d'un traitement anti-rejet de greffe d'organe solide, l'utilité de l'administration d'une 3<sup>e</sup> dose de vaccin a été récemment démontrée en termes de niveau de production d'anticorps dans une cohorte de 101 patients transplantés (78 % de transplantés rénaux) ayant reçu 3 doses du vaccin BNT162b2 de Pfizer-BioNTech<sup>24</sup>. La prévalence d'anticorps anti-SARSCov2 était nulle avant la 1<sup>e</sup> dose, 4 % avant la 2<sup>e</sup> dose, 40 % après la 2<sup>e</sup> dose et 68 % un mois après la 3<sup>e</sup> dose.

### IMMUNOTHÉRAPIE PASSIVE : QUEL RÔLE DE L'ADMINISTRATION DES ANTICORPS MONOCLONAUX CHEZ DES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS ?

Ce paragraphe traitera de l'immunothérapie passive par injection de « cocktails » d'anticorps monoclonaux neutralisants (*neutralizing antibodies* – Nabs) dirigés contre la protéine Spike (protéine S) ici destinés à des patients immunodéprimés dont la capacité de développer une réponse immunitaire en particulier humorale est diminuée, qu'elle soit en réponse à l'exposition au virus ou à une vaccination.

Au moment de la rédaction de cet article, les données publiées revues par des pairs portent essentiellement sur la réponse en termes de diminution de la charge virale. Ainsi, l'association casirivimab/imdevibad de la firme REGENERON - dont la dénomination la plus commune est REGN-COV2 et popularisée par son administration au Président des États-Unis D. Trump - a permis de réduire comparativement au placebo la charge virale et ce de façon plus importante chez les patients ayant une charge virale élevée et/ou ceux n'ayant pas encore développé une réponse immunitaire, comme ce peut être le cas chez des immunodéprimés<sup>25</sup>. En Belgique, seul le REGN-COV2 est disponible depuis mai 2021 sous forme d'un « stock stratégique » de seulement 200 doses dont l'administration est limitée aux hôpitaux académiques - après concertation multidisciplinaire - sur base de critères de sélection dont l'immunodépression fait clairement partie sous forme d'un algorithme repris sur le site de Sciensano<sup>(iii)</sup>. Ce concept d'immunodépression va évidemment au-delà des patients recevant des médicaments immunosuppresseurs et englobe notamment des pathologies du globule rouge comme la drépanocytose et la thalassémie majeure. Dès lors qu'il s'agit de la seule médication disponible

(iii) Nous proposerons lors de la présentation orale un algorithme actualisé concernant l'accès à ces traitements par anticorps neutralisants. L'algorithme actuel validé par Sciensano est disponible via le lien [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf)

en Belgique, nous ne présenterons pas de données de littérature pour les autres Ac neutralisants.

L'étude probablement la plus pertinente est la branche de l'étude britannique RECOVERY (NCT04381936) qui a étudié la combinaison d'Ac neutralisants chez des patients hospitalisés. Par rapport aux soins standard, chez des patients infectés par le SARS-COV2 et séro-négatifs, le risque relatif de décès à 28 jours était de 0,8 en faveur du REGN-COV2 (IC 95 % 0,7-0,9, p=0,001) avec un « *number needed to treat* » de 17 (publication en pré-print)<sup>26</sup>. En France, l'administration des associations casirivimab/imdevimab et bamvalinimab/etesimab fait l'objet d'un trajet de soins dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation, non seulement pour les patients immunodéprimés mais également ceux présentant les facteurs de risque bien connus (âge, obésité, hypertension artérielle, ...). Les recommandations de la FAI<sup>2</sup>R privilégient l'association bamvalinimab/etesimab en cas d'infection symptomatique légère à modérée au SARS-CoV-2 depuis moins de 5 jours avec un test de détection virologique positif chez différents types de patients immunodéprimés, qu'ils le soient en raison d'une chimiothérapie anti cancéreuse, d'une transplantation d'organe so-

lide, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, d'un lupus ou d'une vascularite systémique ou encore de patients VIH non contrôlés ou au stade SIDA. Les patients traités par plus de 10 mg d'équivalent prednisone par jour pendant plus de 2 semaines sont également éligibles. Les rapports publiés en juin 2021 par l'Agence nationale de Sécurité du Médicament font état de 111 patients traités par casirivimab/imdevimab sur une période d'un mois entre mi-mars et mi-avril 2021, chez 71 % d'entre eux l'indication était un état d'immunodépression. Concernant l'association bamvalinimab/etesimab, 356 patients ont été traités entre mi-mars et mi-avril 2021, 47 % l'ont été en raison d'une immunodépression. Ces chiffres illustrent le retard pris par la Belgique quant à l'accès à ces traitements innovants.

Il est important de noter que cette recommandation de traiter des patients à la réponse humorale diminuée (et plus largement les immunodéprimés) - bien que logique et intuitive - ne repose pas sur des analyses de sous-groupe dédiées dans les différentes études. Par ailleurs, le traitement doit être administré endéans les 10 jours du début des symptômes.

## CONCLUSION

L'interaction entre immunodépression et COVID-19 représente un domaine passionnant et très rapidement évolutif. En l'absence de traitement antiviral clairement efficace et administrable à large échelle, c'est dans la modulation de la réponse immune que les progrès majeurs ont été réalisés depuis le début de la pandémie, que ce soit en la stimulant par la vaccination ou en l'inhibant lors de la phase hyper-inflammatoire, 2 molécules ayant montré un bénéfice en termes de mortalité : la dexaméthasone (comme chef de file des glucocorticoïdes) et plus récemment le tocilizumab, au travers de méta-analyses, les résultats des études prises une par une étant apparemment moins convaincants.

Les particularités des patients immunodéprimés sont donc importantes à connaître pour le médecin généraliste, notamment pour évaluer le risque individuel lors d'une infection à SARS-COV2 débutante et orienter le patient vers un trajet de soins approprié mais également pour pouvoir conseiller et informer ces patients notamment en ce qui concerne la vaccination.

**Conflits d'intérêt : Le Dr F. VANDERGHEYNST a été membre de l'Advisory Board et orateur à des congrès pour les firmes Roche (2015-2021) et Sanofi (2019-2021) et orateur pour Pfizer.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L *et al.* ; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. 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.* 2021 Jul;80(7):930-42.
2. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD *et al.* Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology.* 2020;159(2):481-91.e3.
3. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet.* 2020;395(10223):473-5.
4. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet.* 2020;395(10225):683-4.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
6. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
7. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, Davidson M, Graña C, Schmucker C *et al.* Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD013881.
8. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altanir M *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):215-27.

9. Tleyjeh IM, Kashour Z, Riaz M, Hassett L, Veiga VC, Kashour T. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis-first update. *Clin Microbiol Infect.* 2021;10.1016/j.cmi.2021.04.019
10. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, Spiga F *et al.* Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021:e2111330.
11. Abizanda P, Calbo Mayo JM, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Taberero Sahuquillo MT, Romero Rizos L *et al.* Baricitinib reduces 30-day mortality in older adults with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2021;10.1111/jgs.17357.
12. Calabrese LH, Calabrese C. Baricitinib and dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2021;10.3949/ccjm.88a.ccc073.
13. Chen CX, Wang JJ, Li H, Yuan LT, Gale RP, Liang Y. JAK-inhibitors for coronavirus disease-2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Leukemia.* 2021;10.1038/s41375-021-01266-6:1-5.
14. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807.
15. Satarker S, Tom AA, Shaji RA, Alosious A, Luvis M, Nampoothiri M. JAK-STAT Pathway Inhibition and their Implications in COVID-19 Therapy. *Postgrad Med.* 2021;133(5):489-507.
16. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, Connor-Schuler R, Moanna A, Cribbs SK *et al.* Use of Baricitinib in Patients With Moderate to Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1247-50.
17. Marconi V, Ramanan A, de Bono S *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. <https://www.medrxiv.org/content/101101/2021043021255934v1> 2021
18. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807.
19. Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, Werbel WA, Christopher-Stine L, Garonzik-Wang J *et al.* High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;10.1136/annrheumdis-2021-220656.
20. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL *et al.* Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 2021;325(21):2204-6.
21. Boyarsky BJ, Chiang TP, Ou MT, Werbel WA, Massie AB, Segev DL *et al.* Antibody Response to the Janssen COVID-19 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* 2021;10.1097/TP.0000000000003850.
22. Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C *et al.* Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1535-44.
23. 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.* 2021;10.1136/annrheumdis-2021-220408
24. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2021;10.1056/NEJMc2108861.
25. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-51.
26. Group RC, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G *et al.* Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021; 2021.06.15.21258542

Travail reçu le 26 juillet 2021 ; accepté dans sa version définitive le 28 juillet 2021.

CORRESPONDANCE :

F. VANDERGHEYNST

Hôpital Erasme

Service de Médecine interne

Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles

E-mail : Frederic.Vanderghheynst@erasme.ulb.ac.be