



Intérêt du dosage des CD19 pour les patients traités par anti-CD20?

Pr Jacques MOREL

Centre de référence MAISR : CERAINOM

Service de Rhumatologie

CHU et Université de Montpellier

UMR CNRS 9214 – Inserm U1046 et Labex MablImprove

Réseau F-CRIN: iREIVAC et CRI-IMIDIATE

G2I et FHU TIE: infection et Inflammation

Liens d'intérêts

Jacques MOREL

Intérêts financiers

Aucun

Liens durables ou permanents

Aucun

Essais cliniques: coordonnateur, investigateur principal, co-investigateur

Biogen, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier

Conférences: invitations en qualité d'intervenant

Abbvie, , Amgen, Biogen, BMS, Fresenius Kabi, Galapagos, Lilly, Médac, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi

Intérêts indirects: activités de conseil

Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, Galapagos, GSK, Lilly, Novartis, Sanofi

Rituximab et infections Covid-19 sévère

French RMD cohort : Covid-19 sévère X3 sous RTX vs non RTX ($p < 0,05$)

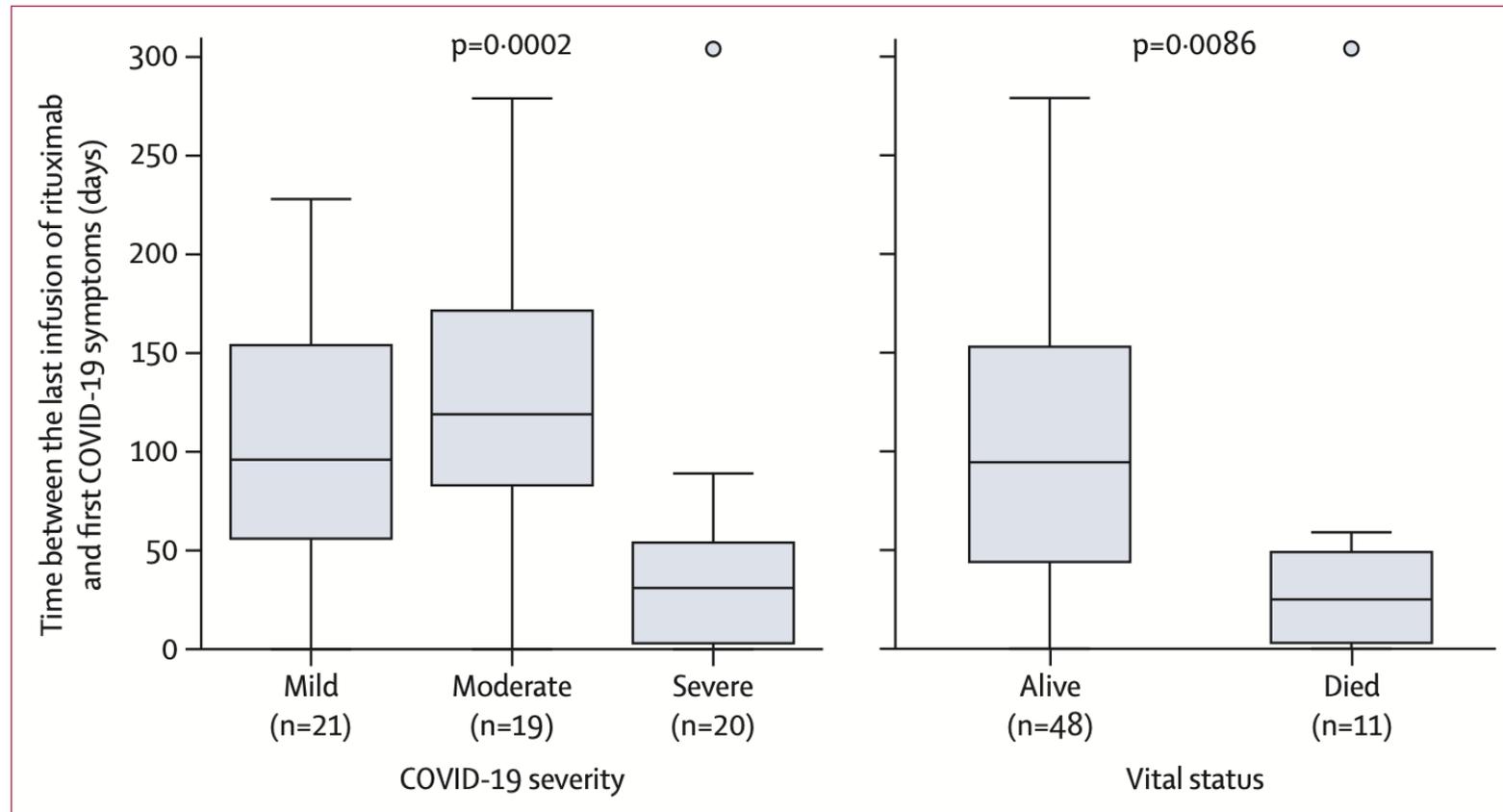
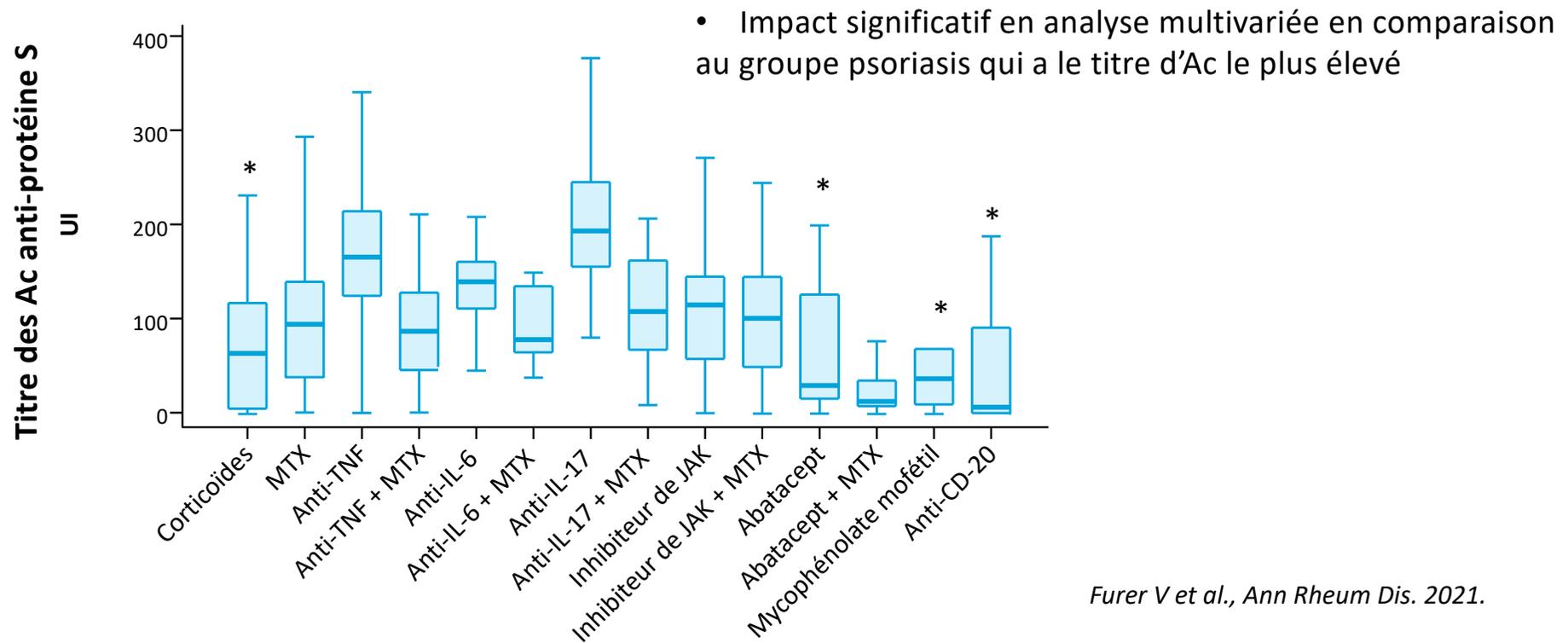


Figure: Distribution (Tukey's box plot) of time between last infusion of rituximab according to disease severity and vital status

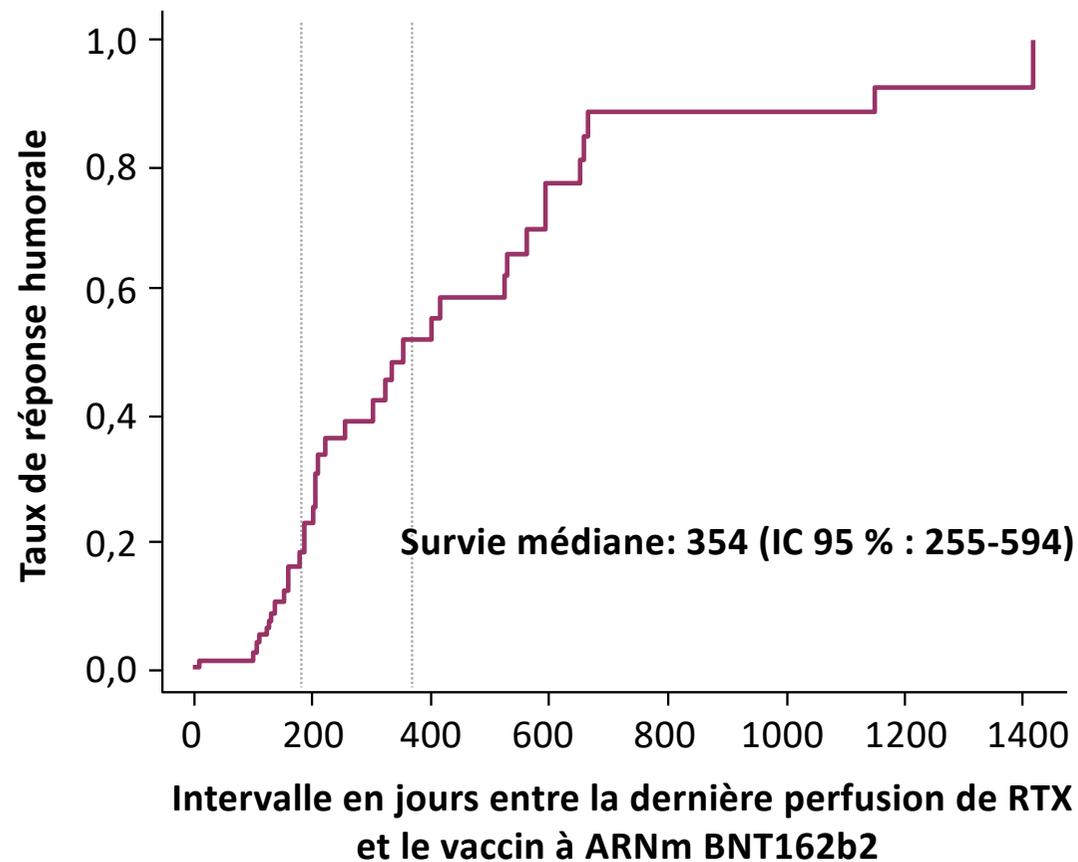
Vaccin anti-covid-19 et réponse humorale sous DMARDs

Étude prospective, 263 PR, 167 Rh Pso, 74 SpA, 102 lupus, 19 myosites, 20 connectivites et 73 vascularites et 121 témoins sains vaccinés avec deux doses de vaccin ARNm BNT162b2 Pfizer/BioNTech

Titres moyens des anticorps anti-protéine S selon le traitement de fond chez des patients atteints de maladie inflammatoire à médiation immune



Séroconversion sous rituximab après vaccination avec le vaccin à ARNm BNT162b2



L'intervalle de temps entre l'injection de rituximab et celle du vaccin jouait un rôle très important dans la probabilité de séroconversion : 1 % à 90 jours, 18 % à 180 jours et 52 % à 365 jours

Réponse cellulaire et humorale sous rituximab

TABLE 2 Study results of humoral and cellular response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune diseases treated with anti-CD20 agents.

	N patients	Anti-CD20 agent used	Autoimmune disease	Time from last anti-CD20 dose (months)	Vaccine type	Number of vaccine doses	Time from vaccine to response evaluation (days)	Humoral response %	Cellular response %
Fabris et al. (33)	11	Rituximab	AAV, MCTD, ASS, DM	3.3 ± 2	BNT162b2	2 doses	21-28	9.1	72.7
Stefanski et al. (34)	19	Rituximab	RA, AAV	9 (IQR 6-13.5)	BNT162b2	2 doses	21-28	68.4	73.7
Bitoun et al. (31)	24	Rituximab	RA, SSj, SLE, Myositis, SSc	5.4 (0-9.8)	BNT162b2	2 doses	28-56	29*	100
Bonelli et al. (35)	5	Rituximab	AAV, myopathy, SLE, MCTD	5 (4-12)	BNT162b2	2 doses	12-23	40	100
Westhoff et al. (36)	9	Rituximab	AAV, IgAV, MGN	2.5 (2-7)	BNT162b2	2 doses	21	22.2	86
Firinu et al. (30)	18	Rituximab, ocrelizumab	MS, SLE, RA, MCTD	3.3 (IQR 1.4)	BNT162b2	2-3 doses	21-28	50-55	64-79
Zabalza et al. (37)	175**	Rituximab, ocrelizumab, ofatumumab	MS and other autoimmune diseases**	3 (1.6-4.8)	8 BNT162b2/164 mRNA-1273	2 doses	60 ± 18	45.6	86.4#
Gadani et al. (38)	38	Ocrelizumab (n=37), rituximab (n=1)	MS	5.5 ± 3.6	23 BNT162b2/10 mRNA-1273	2 doses	71.5 ± 14	56.4	96.9
Apostolidis et al. (39)	20	Ocrelizumab (n=19), rituximab (n=1)	MS	NS	BNT162b2/mRNA-1273	2 doses	105‡	50	100
Bajwa et al. (40)	54	Ocrelizumab	MS	4 (0.2-11)	BNT162b2	2-3 doses	14-28	33.3	100
Present series	10	Rituximab	AAV, UAD	4.5 ± 2.8	3 BNT162b2/7 mRNA-1273	2-3 doses	19 ± 10 16 ± 2	60-80	100

AAV, Antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis; ASS, Antisynthetase syndrome; DM, Dermatomyositis; IgAV, Immunoglobulin A-associated vasculitis; IgG4-related disease; MCTD, mixed connective tissue disease; MGN, membranous glomerulonephritis; MS, Multiple sclerosis; NS, Not stated; NT, Not tested; RA, Rheumatoid arthritis; SSc, Systemic sclerosis; SSj, Sjögren's syndrome; UAD, Undifferentiated autoimmune disease.

All values are provided as median (range or interquartile rate [IQR]) or mean ± standard deviation.

* No humoral response was seen in any patients who received rituximab 6 months prior SARS-CoV-2 vaccine.

** 139 patients with MS and 36 patients with other autoimmune diseases were treated with anti-CD20 agents (rituximab, ocrelizumab, or ofatumumab). The latter group included neurologic autoimmune disorders (other than MS), IgG-4-related disease, and different types of vasculitis and nephropathies.

Overall cellular response in patients on anti-CD20 agents was 86.4%, but 91.4% of patients without humoral response had a detectable T cellular response.

‡ This value has been estimated from a published figure (39).

Une réponse cellulaire plus souvent obtenue sous RTX

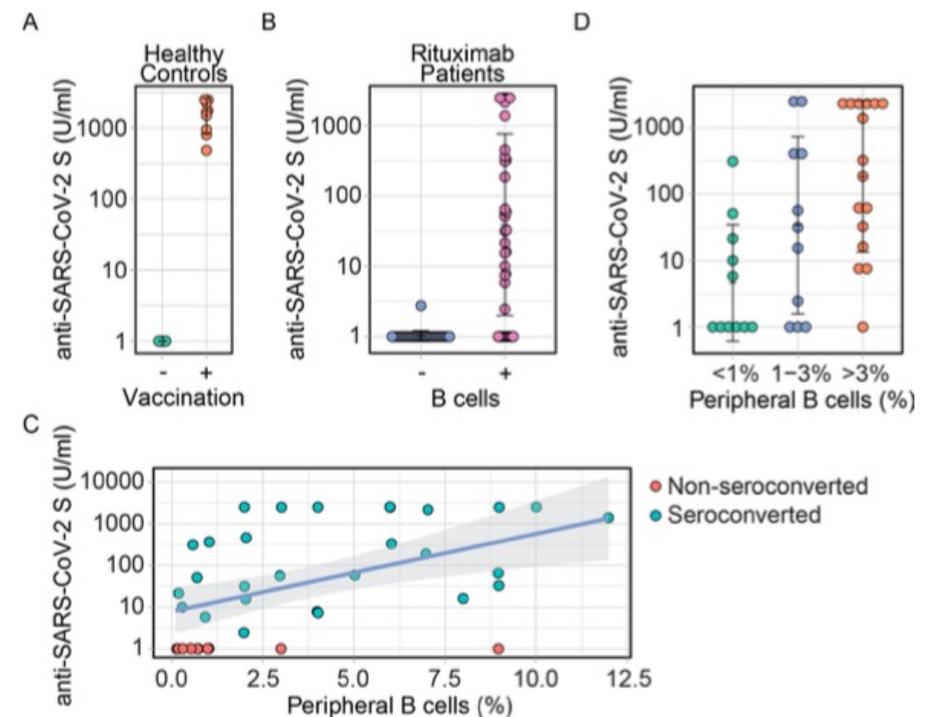
Une réponse humorale sous RTX: 9-68%

Les meilleurs taux de répondeurs observés pour les délais les plus longs entre RTX et vaccination

Réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 sous rituximab

Réponse humorale après deux doses de vaccins à ARNm et taux de CD19

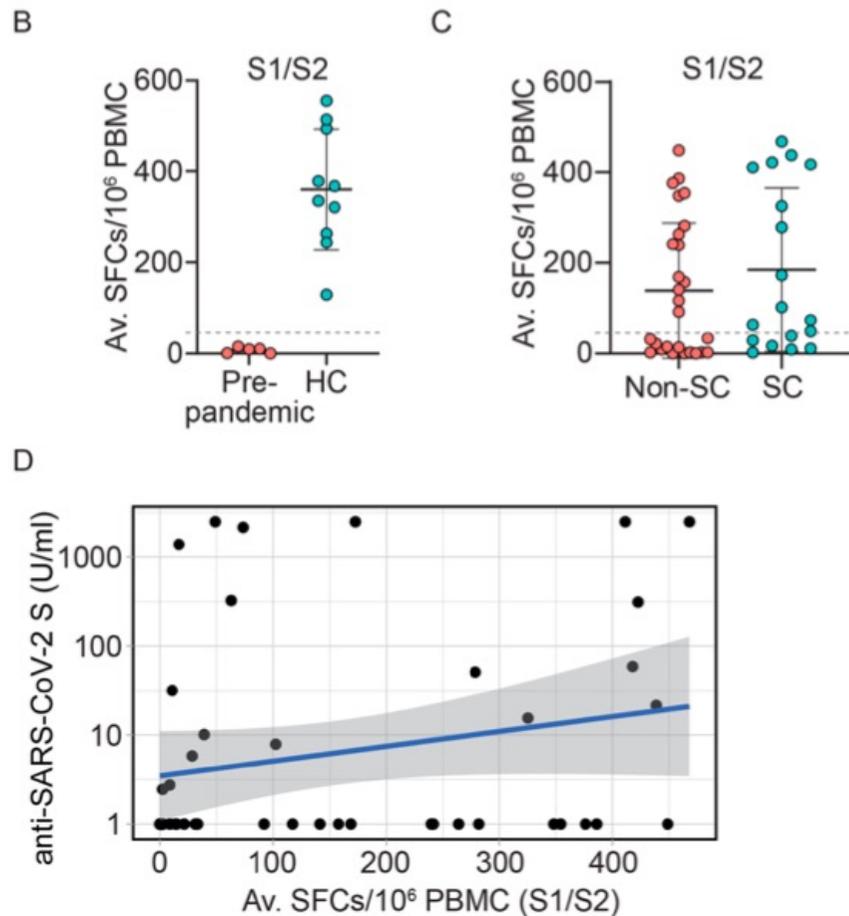
Table 1 Patient characteristics at baseline	
n	74
Age (mean (SD))	61.7 (13.3)
Gender: woman (%)	57 (77.0)
Diagnosis, n (%)	
IgG4-related disease	2 (2.7)
Connective tissue diseases	22 (29.7)
Rheumatoid arthritis	33 (44.6)
Vasculitis	17 (23.0)
Peripheral B cells, absolute (median (IQR))	2.00 (0.00, 32.50)
Detectable B cells, n (%)	38 (51.4)
IgG (median (IQR)) (mg/dL)	820 (646, 1052)
IgM (median (IQR)) (mg/dL)	47 (26, 69)
Months between RTX and vaccination (mean (SD))	6.9 (6.0)
Days between vaccine and laboratory assessment (mean (SD))	21.9 (16.6)



Mrak D *et al.* *Ann Rheum Dis* 2021;**80**:1345–1350.

Réponse vaccinale anti-SARS-CoV-2 sous rituximab

Réponse cellulaire après deux doses de vaccins à ARNm et taux de CD19



N=45 sous RTX

	Positive	négative	Total
Réponse cellulaire	26 58%	19 42%	45
Réponse humorale +	14/26 54%	6/19 32%	20/45
Réponse humorale -	12/26 46%	13/19 68%	25/45

Mrak D *et al.* *Ann Rheum Dis* 2021;**80**:1345–1350.

CD19 et réponse vaccinale sous rituximab

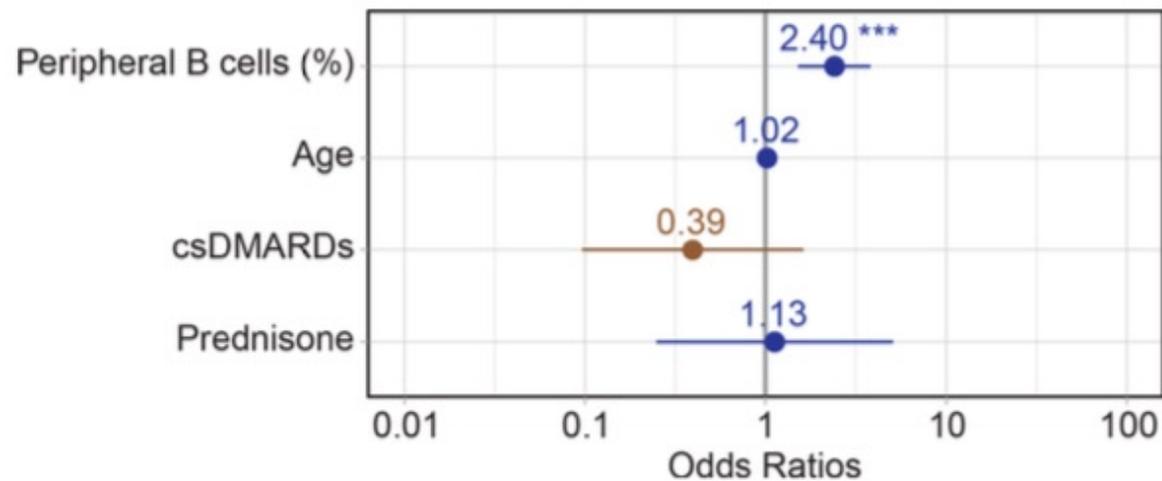
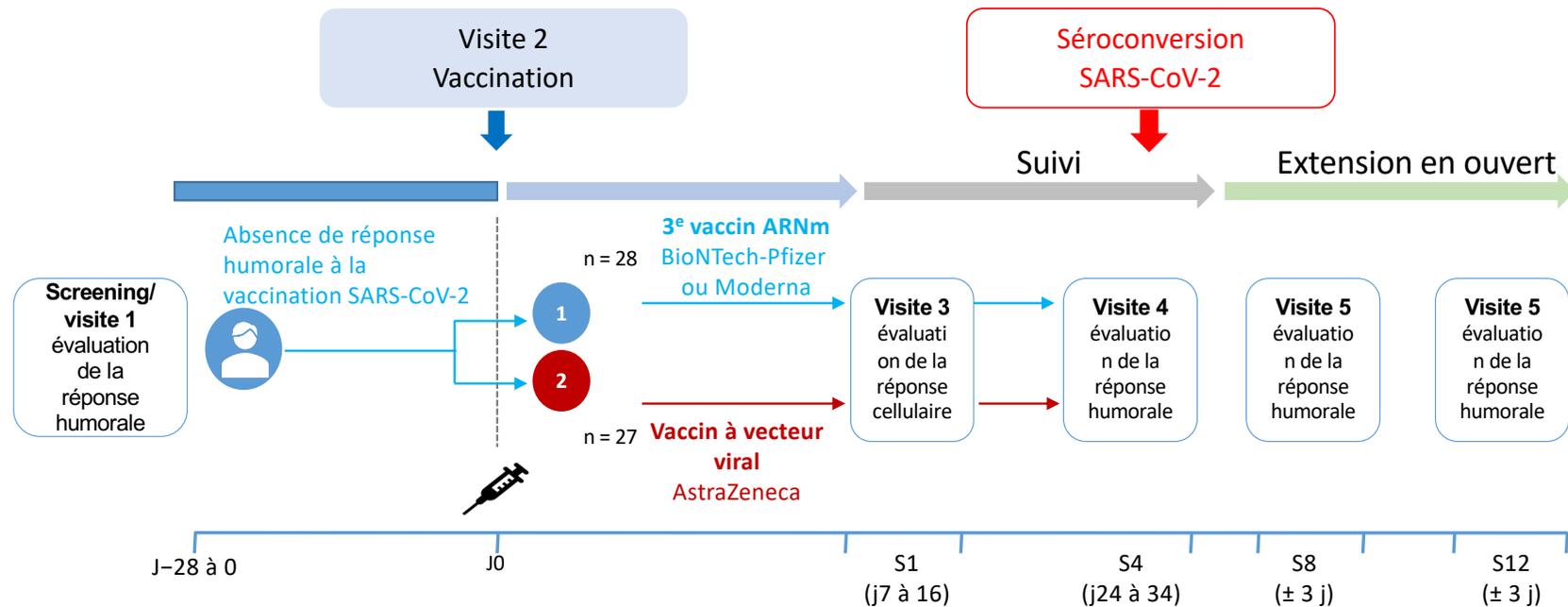


Figure 2 ORs of logistic regression assessing seroconversion in vaccinated rituximab-treated patients. csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

La séroconversion après vaccination est corrélée aux taux de lymphocytes B CD19+ dans le sang!

Troisième dose de vaccin anti-SARS-CoV-2 sous rituximab (1)

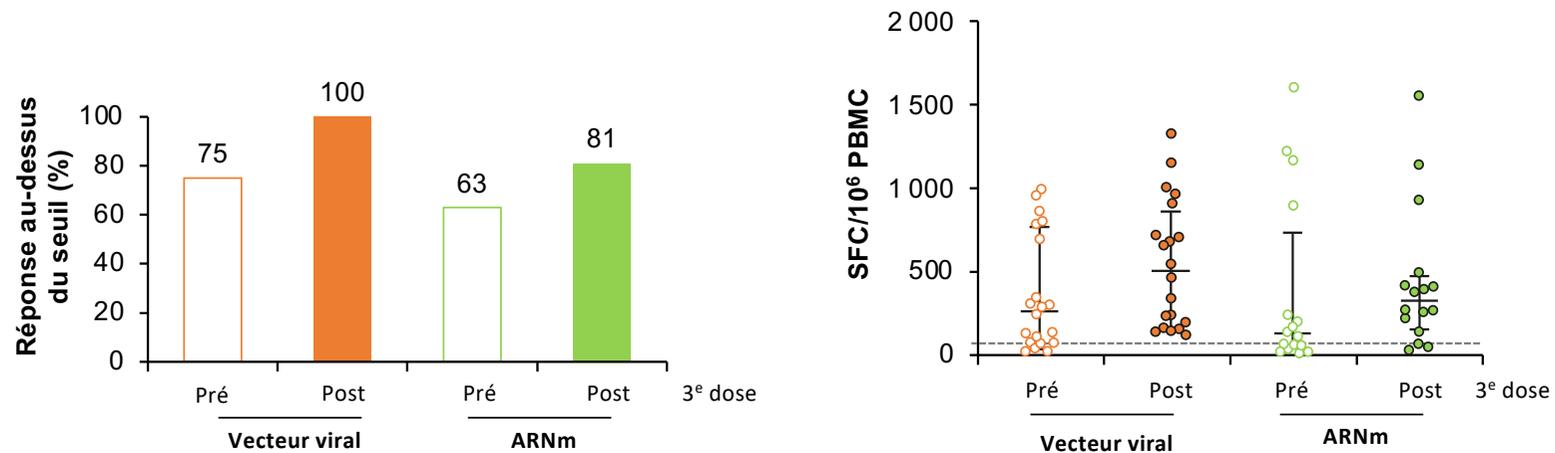
Essai contrôlé randomisé chez les patients sous rituximab sans Ac anti-SARS-CoV-2 après 2 doses de vaccin ARNm



ACR 2021 - D'après Bonelli M et al., abstr. L17, actualisé

Troisième dose de vaccin anti-SARS-CoV-2 sous rituximab (3)

- Réponse cellulaire T spécifique



- Une réponse humorale et/ou cellulaire est induite par la 3^e dose chez 9/11 patients (82 %) qui n'avaient ni séroconverti, ni de réponse cellulaire
- Pas d'effet indésirable sévère rapporté

► Intérêt majeur d'une 3^e dose de vaccin anti-SARS-CoV-2

Intérêt de la 4^e dose sous RTX

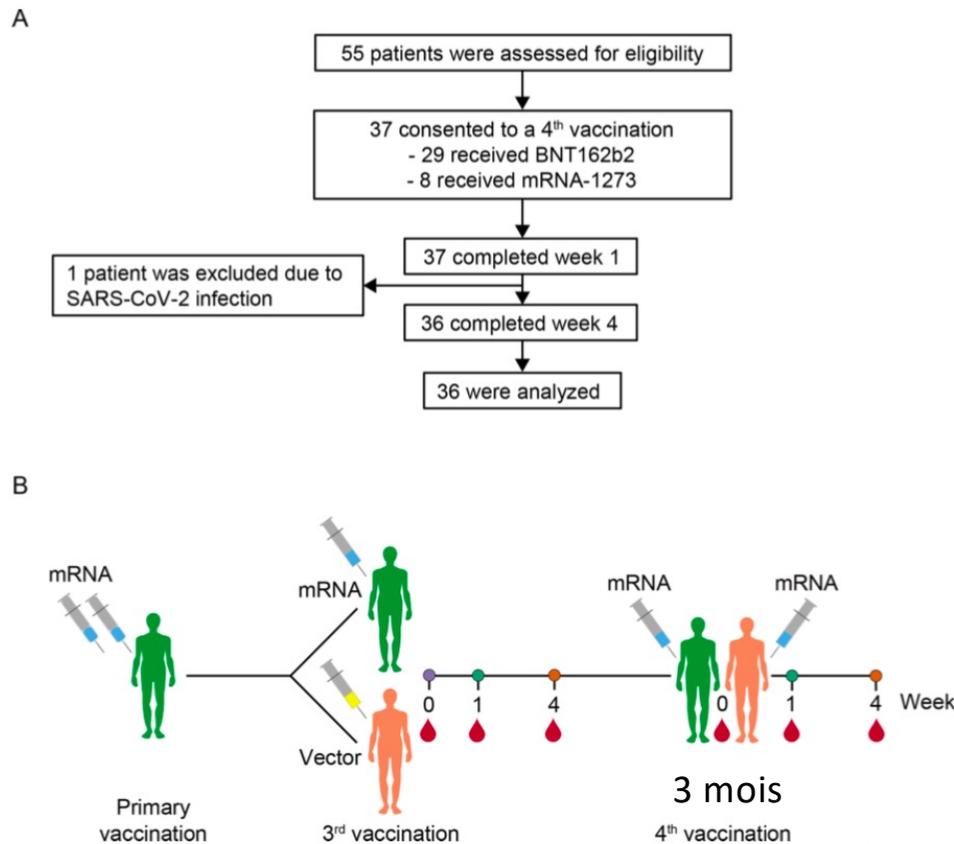
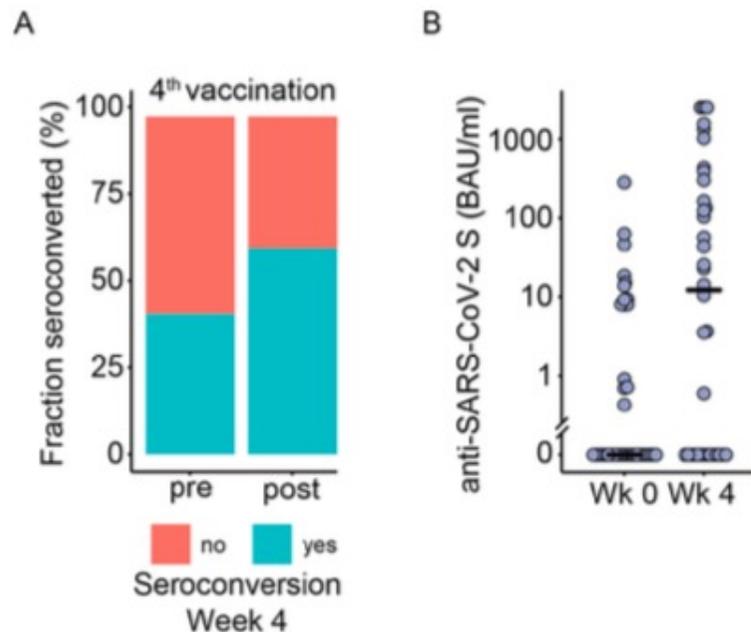


Figure 1 Study flow diagram. (A) Indicating screening, randomisation and follow-up of patients and (B) summary of the trial design.

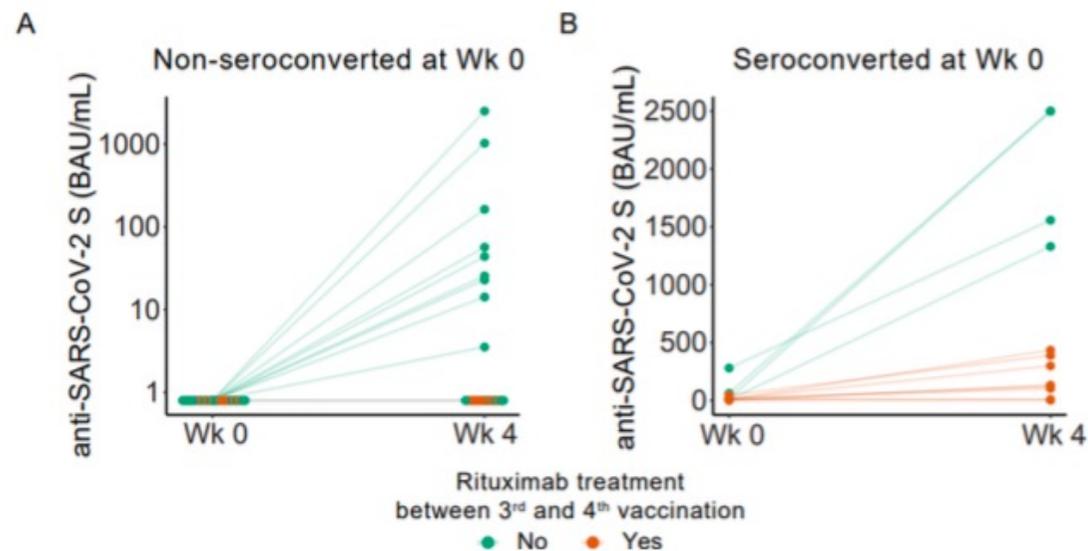
n	36
Age, years	62.1 (14.0)
Sex: female	25 (69.4%)
Diagnosis	
Rheumatoid arthritis	14 (38.9%)
Connective tissue disease	12 (33.3%)
IgG4-related disease	1 (2.8%)
Multiple sclerosis	2 (5.6%)
Vasculitis	7 (19.4%)
Patients with detectable B-cells	14 (38.9%)
Months between last RTX and fourth dose	7.4 (5.8)
Concomitant medication	
Any csDMARD	18 (50.0)
Mycophenolate mofetil	4 (11.1)
Leflunomide	3 (8.3)
Hydroxychloroquine	1 (2.8)
Methotrexate	6 (16.7)
Azathioprine	5 (13.9)
Immunoglobulin therapy	3 (8.3)
Prednisone	10 (27.8)
Third vaccine dose	
ChAdOx1 nCoV-19	18 (50.0%)
BNT162b2	13 (36.1%)
mRNA-1273	5 (13.9%)
Patients with SARS-CoV-2 -S AB at screening	12 (33.3%)
Level of SARS-CoV-2 -S AB at screening	0.4(0.4, 8.1)

Intérêt de la 4^o dose sous RTX

Réponse humorale



Réponse humorale et administration du RTX



Intérêt d'une 4^{ème} dose pour les patients sous RTX
Surtout en l'absence de RTX entre 3^o et 4^o dose

La réponse vaccinale est d'autant meilleure que:

- le délai entre la dernière injection d'anti-CD20 et la dose de vaccin est important
- le taux de CD19 est élevé

En pratique:

- A partir de quel jour post RTX, la vaccination est envisageable avec un taux de répondeur >50%?
- A partir de quel taux de CD19, la vaccination est envisageable avec un taux de répondeur >50% le taux de CD19 est élevé?

Taux de CD19 et réponse humorale

Etude rétrospective sur 34 patients atteints de néphropathie auto-immune sous anti-CD20

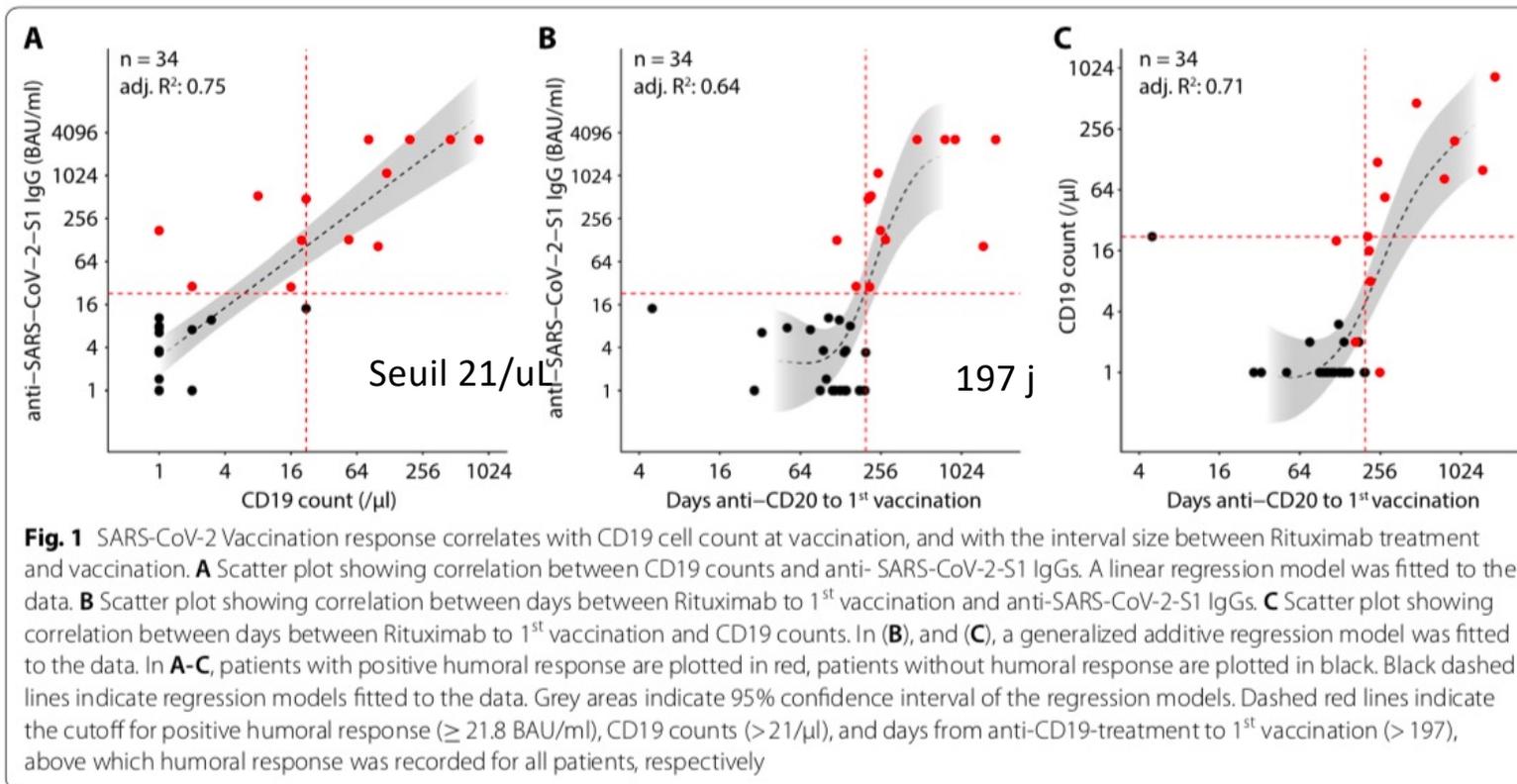
Table 1 Humoral and cellular vaccination response

	Humoral		P	Cellular		p
	No response	Response		No response	Response	
Patients, n (%)	21 (61.8)	13 (38.2)		2 (8.0)	23 (92.0)	
Female, n (%)	8 (38.1)	7 (54.8)		0 (0.0)	9 (39.1)	
Mean Age at vaccination (SD)	62.6 (15.7)	53.5 (18.5)	0.07	66.0 (22.6)	55.7 (16.9)	†
Vaccination characteristics						
Days anti-CD20 antibody to 1st vaccination (SD)	111.2 (51.7)	553.5 (553.8)	< 0.01	131.0 (50.9)	327.4 (453.5)	†
CD19 counts at vaccination, cells/ μ l (SD)	1.2 (4.6)	146.1 (241.1)	< 0.01	0.5 (0.7)	74.4 (191.9)	†
Days between 1st and 2nd vaccine (SD)	44.8 (17.6)	42.3 (22.2)	0.26	30.0 (7.1)	46.6 (21.0)	†
Days full vaccination to laboratory analysis (SD)	35.7 (29.6)	46.6 (36.7)	0.30	83.0 (49.5)	40.0 (32.9)	†

P-values were calculated using Wilcoxon-Mann-Whitney test. †P-values not reported, as n = 2 in cellular no-response group. AAV ANCA-associated vasculitis, FSGS Focal segmental glomerulosclerosis, MGN Membranous glomerulopathy, MC Minimal Change disease, SD Standard deviation, TMA Thrombotic microangiopathy

Taux de CD19 et réponse humorale

Réponse humorale après 1 dose de vaccin anti-Covid19
34 patients atteints de néphropathie auto-immune



Intérêt de doser le taux de CD19 pour optimiser l'efficacité vaccinale

Etude de cohorte prospective de 67 patients atteints de SEP (60 sous anti-CD20)

Efficacité de 2 doses de vaccin anti-Covid19 espacées de 3 semaines sous RTX

Recommandation de la réalisation des vaccins si taux de CD19 > 20/uL ou délai de 6 mois entre RTX

Table 1. Patient Demographic and Clinical Data at the Time of the First SARS-CoV-2 Vaccine Dose

Characteristic	No. (%)		CD19 ⁺ B-cell count before vaccination	
	Ongoing rituximab (n = 60)	Anti-CD20 naive (n = 7)	Median (range), /μL	
Age, mean (SD), y	43 (10)	36 (10)	38 (0-348)	NA
Sex			≥40	NA
Female	49 (82)	5 (71)	30-39	NA
Male	11 (18)	2 (29)	20-29	NA
Time since MS diagnosis, median (range), y	9.4 (1.2-28.9)	0.2 (0.0-9.1)	10-19	NA
Ongoing rituximab therapy			0-9	NA
Infusion interval of 6 mo	52 (87)	NA	Time from infusion to test before vaccination, median (range), wk	NA
Infusion interval of 12 mo	8 (13)	NA	Time from test before vaccination to test after vaccination, median (range), d	NA
Duration of treatment, median (range), y	2.8 (0.5-8.3)	NA	Participants with ≥1 positive SARS-CoV-2 PCR or IgG test results	2 (29)
Accumulated dose, median (range), mg	2750 (500-10 000)	NA	Participants with only negative SARS-CoV-2 PCR test results	2 (29)

Etude de cohorte prospective sur 67 patients atteints de SEP

Suivi: 7,3 mois (4,3-10)

Table 2. Humoral and Cell-Mediated Response With Various Cutoff Values for B-Cell Count

Response	No. (%)					
	CD19 ⁺ B-cell count used as cutoff for vaccination, / μ L					
	>0	>10	>20	>40	>60	>80
No. of patients	60	55	47	29	18	14
Antibody response, BAU/mL						
Patients with anti-S >264	43 (72)	43 (78)	38 (81)	26 (90)	16 (89)	13 (93)
Anti-S, mean (SD)	683 (634)	744 (627)	809 (650)	962 (709)	938 (664)	1008 (711)
Patients with anti-RBD >506	34 (57)	34 (62)	30 (64)	21 (72)	14 (78)	11 (79)
Anti-RBD, mean (SD)	988 (1102)	1077 (1109)	1186 (1158)	1457 (1307)	1445 (1297)	1601 (1426)
ACE-2 inhibition assay (% inhibition)						
Patients with ACE-2-S inhibition >90%	45 (75)	45 (82)	40 (85)	27 (93)	17 (94)	13 (93)
Inhibition ACE-2-S, mean (SD)	90 (17)	94 (10)	95 (9)	96 (9)	97 (10)	96 (12)
Patients with ACE-2-RBD inhibition >90%	44 (73)	44 (80)	39 (83)	27 (93)	17 (94)	13 (93)
Inhibition ACE-2-RBD, mean (SD)	86 (25)	92 (15)	93 (13)	95 (13)	95 (16)	94 (18)
Patients with positive T-cell response (%)						
No.	52	48	42	25	16	13
IFN- γ Mabtech peptide pool	48 (92)	44 (92)	38 (90)	22 (88)	13 (81)	11 (85)
IFN- γ in-house peptide pool	44 (85)	40 (83)	36 (86)	21 (84)	12 (75)	10 (77)

Abbreviations: ACE-2, angiotensin-converting enzyme 2; anti-RBD, anti-receptor-binding domain antibodies; anti-S, anti-spike antibodies; BAU, binding antibody units; IFN- γ , interferon gamma; S, spike.

Tolf A et al. JAMA Network Open. 2022;5(5):e2211497

Arrêt temporaire des traitements ciblés et vaccins anti-Covid-19



Tableau - Délai entre l'administration des vaccins ARNm anti-Covid et les tDMARD, selon les recommandations américaines (ACR)

Traitement	Ac anti-TNF Ac anti-IL6R Ac anti-IL-1Ra	Ustékinumab Ac anti-IL-17 Ac anti-IL23	Bélimumab	JAKi	Abatacept	Rituximab
Délai entre vaccin et traitement	Pas de consensus	Pas de consensus	Arrêt 1 à 2 semaines après chaque dose de vaccin	Arrêt 1 semaine après chaque dose	- Sous cutanée : arrêt 1 à 2 semaines après chaque dose de vaccin - IV : dose 1 semaine avant l'administration de l'abatacept IV	Discuter du moment le plus opportun pour réaliser le vaccin (dosage CD19 ou 1 mois avant le prochain RTX)

tDMARD : traitement de fond ciblé ; Ac : Anticorps; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; IL-1R : récepteur de l'interleukine 1
 JAKi : inhibiteur des Janus Activated Kinases; ACR : American College of Rheumatology; IV: intra-veineux

Faut-il arrêter les traitements pour vacciner contre la Covid-19?



8.	In patients with RMDs not using immunomodulatory or immunosuppressive treatment, SARS-CoV-2 vaccination should precede a treatment start with such therapy if clinically feasible.	9.6 (1.1)	93
9.	In patients with RMDs using rituximab or another B-cell depleting therapy, SARS-CoV-2 vaccination should be scheduled in a way to optimise vaccine immunogenicity.	9.6 (1.1)	96

En pratique

- Pour les vaccins qui peuvent être programmés sur une période > 6mois: DTPc, Pneumocoque, HPV

Avant RTX si 1° cycle de traitement

PROGRAMMER LES VACCINS A PARTIR DU 5° MOIS, AU MIEUX 4 SEMAINES AVANT LE PROCHAIN RTX EN CAS DE RETRAITEMENT

- Pour les vaccins à réaliser sur une période courte (octobre-mars): grippe et Covid-19

Prendre en considération l'activité et la sévérité de la maladie

Si RTX < 5 mois: dosage de B CD19+. Taux de B CD19+ > 20/ul : réaliser le vaccin, sinon différer la vaccination. Réaliser la sérologie anti-protéine S, 1 mois après

Ne pas oublier la vaccination de l'entourage, et les traitements anti-viraux curatifs en cas d'infection (ex: Covid-19)

eular

***Centre of Excellence in Rheumatology
2014 – 2019 et 2019-2024***

Department of Rheumatology
University Hospital Montpellier-Nîmes

