

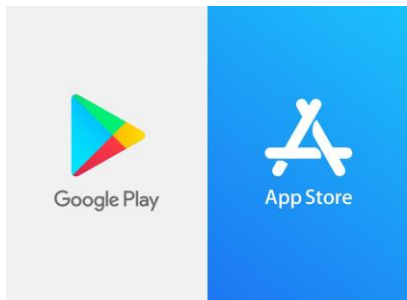


Vaccination Covid-19 et immunodépression

Dr Paul Loubet

Session interactive

Pour participer au vote, téléchargez l'application mobile JNI 2021 disponible sur l'App Store ou sur Google Play



L'application est également disponible en flashant ce QR Code







Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Paul Loubet

Titre : Vaccination Covid-19 et immunodépression

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique : **Astrazeneca, GSK, Pfizer** OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations **Pfizer, Sanofi** OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Introduction

- **Personnes ID sont à risque de forme grave et mortalité Covid-19**
- **Premières visées par recommandations vaccinales en France (18/01/2021)**
- **3^{ème} dose dans certaines situations**

Cas 1, Mr N.

- 54 ans, vascularite à ANCA et DT2, insuffisance rénale chronique terminale non dialysée sur néphropathie diabétique et lupique.
- A reçu du Rituximab jusqu'en avril 2019 et du Cyclophosphamide jusqu'en avril 2020. Actuellement traité par Azathioprine (50mg x2/j) et Corticoïdes (5mg/j prednisone)
- Vous le voyez pour faire le point sur le plan des vaccinations avant l'inscription sur liste d'attente de greffe rénale.
- Sa fille vous explique que toute la famille a eu la Covid-19 il y a 1 mois mais que seul son père ne semble pas l'avoir eu car ses RT-PCR SARS-CoV-2 nasopharyngées ont été négatives.
- Elle souhaite que vous lui fassiez une sérologie avant de décider la vaccination. La sérologie SARS-CoV-2 est positive.

1- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) Vous proposez un schéma vaccinal à 2 doses
- b) Vous proposez un schéma vaccinal à 3 doses
- c) Vous proposez d'utiliser un vaccin à ARNm
- d) Vous proposez d'utiliser un vaccin à vecteur viral
- e) Vous proposez de débiter le schéma vaccinal dans 1 mois

1- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) Vous proposez un schéma vaccinal à 2 doses
- b) Vous proposez un schéma vaccinal à 3 doses (Atcd Covid-19)
- c) Vous proposez d'utiliser un vaccin à ARNm (Pfizer/BioNtech ou Moderna)
- d) Vous proposez d'utiliser un vaccin à vecteur viral (Astrazeneca ou Janssen) (Non recommandés < 55 ans)
- e) Vous proposez de débuter le schéma vaccinal dans 1 mois

Immunodépression et nombre de doses

- **3 doses de vaccin aux personnes** (*DGS-Urgent 2021-52, 06/05/21*)
 - ayant reçu une transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques ;
 - sous chimiothérapie lymphopénisante ;
 - traitées par des médicaments immunosuppresseurs forts, comme les antimétabolites (cellcept, myfortic, mycophénolate mofétil, imurel, azathioprine) et les AntiCD20 (rituximab : Mabthera, Rixathon, Truxima) ;
 - dialysées chroniques après avis de leur médecin traitant qui décidera de la nécessité des examens adaptés ;
 - **atteintes de leucémie lymphoïde chronique ou de certains types de lymphomes traités par anti-CD20** ;
 - au cas par cas, les personnes sous immunosuppresseurs ne relevant pas des catégories susmentionnées ou porteuses d'un déficit immunitaire primitif.

Atcd de Covid-19 compte pour une dose (quelle que soit ancienneté)

- 2 doses → 1 dose
- 3 doses → 2 doses

Cas 2, Mr S

- 68 ans, cancer du poumon NPC métastase pleurales et hépatiques, EGFR M+, en cours de chimiothérapie par Afatinib (ITK ciblant EGFR) depuis 2 ans.
- Vaccinée par 2 doses de vaccin Pfizer/BioNTech

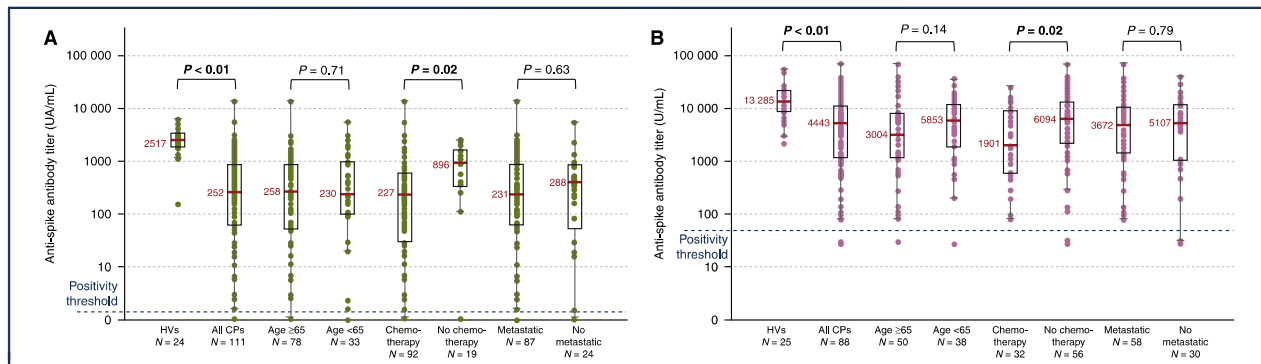
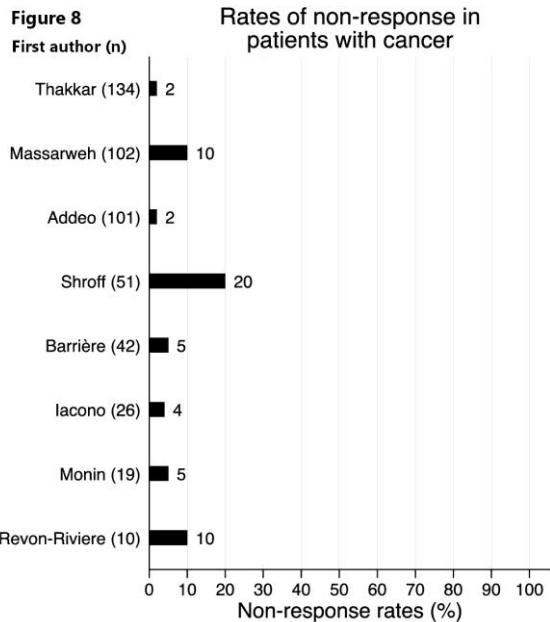
2- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 5-10%
- b) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 30-40%
- c) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 80-90%
- d) Le traitement par anti-EGFR est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale
- e) Il est recommandé de réaliser une 3^{ème} dose de vaccin

2- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) La probabilité de séroconversion de cette patiente est de 5-10%
- b) La probabilité de séroconversion de cette patiente est de 30-40%
- c) La probabilité de séroconversion de cette patiente est de 80-90%
- d) Le traitement par anti-EGFR est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale
- e) Il est recommandé de réaliser une 3^{ème} dose de vaccin

Vaccins Covid-19 et cancer solide : 2 doses



Palich, Annals Oncol 2021

223 K solides vs 49 contrôles sains, France
60% chimio, 35% thérapies ciblées, 13% immunothérapie

94% séroconversion vs 100%

Médiane Ac 3-10x plus basse

Impact de la chimiothérapie sur taux Ac (2-3x plus bas)

Pas impact thérapie ciblée (Anti-EGFR) ou immunothérapie (Anti-PD1 ou PD1-L) seules

Galmiche et al. (en révision)

Cas 3, Mme D.

- 62 ans, PR (CCP+) mal équilibrée sous HCQ + MTX
- Vaccinée 2 dose Pfizer il y a 2 mois
- Exacerbation de sa pathologie qui serait concomitante de la 2eme dose de vaccin
- Actuellement hospitalisée en rhumatologie pour bilan et début corticothérapie. Sérologie Sars-CoV-2 négative.
- Traitement par Rituximab envisagé dans la semaine

3- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

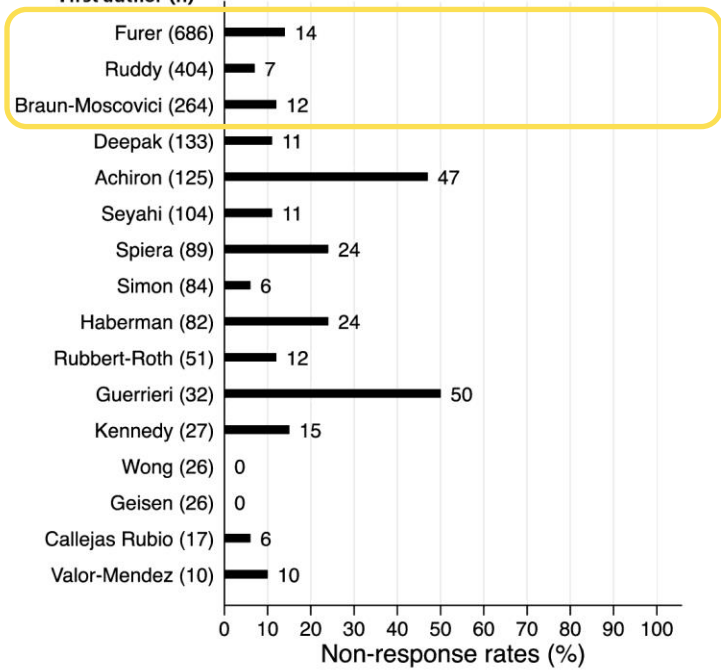
- a) Il existe un lien entre vaccination covid-19 et poussée de MAI
- b) Une 3ème dose était recommandée du fait de l'HCQ
- c) Une 3ème dose était recommandée du fait du MTX
- d) Une 3ème dose serait indiquée immédiatement
- e) Une 3ème dose serait indiquée à distance du rituximab

3- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) Il existe un lien entre vaccination covid-19 et poussée de MAI
- b) Une 3ème dose était recommandée du fait de l'HCQ
- c) Une 3ème dose était recommandée du fait du MTX
- d) Une 3ème dose serait indiquée immédiatement
- e) Une 3ème dose serait indiquée à distance du rituximab

Vaccins Covid-19 et MAI

Figure 10 Rates of non-response in patients with autoimmune inflammatory diseases



Vaccins Covid-19 et MAI

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

AAIRD = 686
Contrôles = 121

Sérologie 2 à 6 semaines après la 2eme dose

Table 3 Immunogenicity of the BNT162b2 messenger RNA vaccine in patients with AIIRD and controls

Study participants, n	Seropositivity rate, n (% of total)	Serum anti-S1/S2 IgG titre, mean±SD, BAU/mL
Controls, n=121	121 (100)	218.6±82.06
Patients with AIIRD, n=686	590 (86.0)*	132.9±91.7*
RA, n=263	216 (82.1)	108.7±84.7
PsA, n=165	160 (96.9)	162.0±71.7
AxSpA, n=68	67 (98.5)	173.1±90.1
SLE, n=101	93 (92.1)	161.9±105.2
IIM, n=19	7 (36.8)	42.9±62.6
LVV, n=21	20 (95.2)	143.3±84.6
AAV, n=26	8 (30.8)	40.3±73.2
Other vasculitis, n=23	19 (86.6)	122.7±87.9

Table 5 Unadjusted and adjusted logistic regression models examining the factors associated with seropositivity

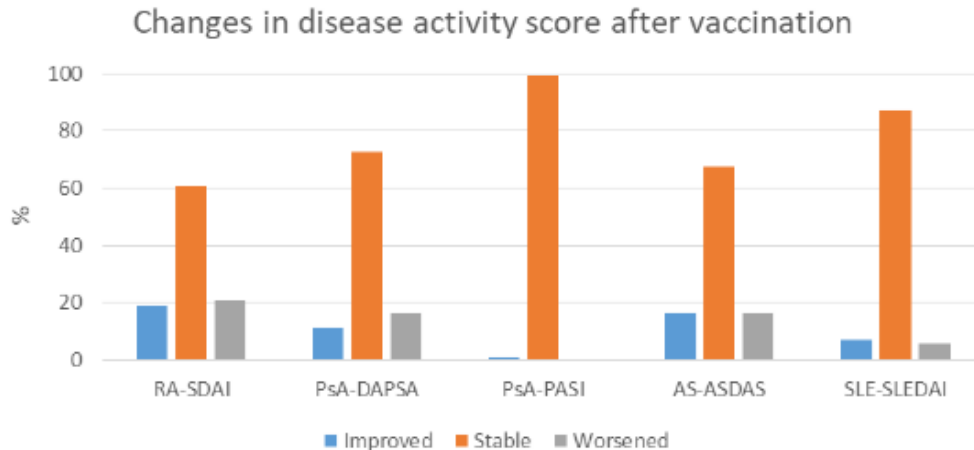
	Seropositivity rate, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Age >65 years, n=246	195 (79.27)	0.33 (0.22 to 0.52)	0.43 (0.25 to 0.75)	0.002
AIIRD diagnosis				
PsA, n=165	160 (96.97)	Reference	Reference	
RA, n=263	216 (82.13)	0.14 (0.06 to 0.37)	0.31 (0.11 to 0.82)	0.02
AxSpA, n=68	67 (98.53)	2.09 (0.24 to 18.26)	2.01 (0.23 to 17.72)	0.52
SLE, n=101	93 (92.08)	0.36 (0.12 to 1.14)	0.35 (0.11 to 1.16)	0.08
IIM, n=19	7 (36.84)	0.02 (0.01 to 0.07)	0.06 (0.02 to 0.27)	<0.001
LVV, n=21	20 (95.24)	0.63 (0.07 to 5.63)	0.82 (0.09 to 7.54)	0.86
AAV, n=26	8 (30.77)	0.01 (0.004 to 0.05)	0.04 (0.01 to 0.17)	<0.001
Other vasculitis, n=23	19 (82.61)	0.15 (0.04 to 0.6)	0.26 (0.06 to 1.22)	0.09
AIIRD treatments				
Anti-CD20, n=87	36 (41.38)	0.05 (0.03 to 0.08)	0.13 (0.07 to 0.24)	<0.001
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39.29)	0.07 (0.03 to 0.16)	0.92 (0.33 to 2.57)	0.87
Anti-CD20 +MTX, n=14	5 (35.71)	0.07 (0.02 to 0.21)	0.94 (0.23 to 3.89)	0.93
MTX, n=176	148 (84.09)	0.64 (0.4 to 1.03)	0.58 (0.31 to 1.07)	0.08
MTX monotherapy, n=41	38 (92.68)	1.75 (0.53 to 5.79)	1.84 (0.5 to 6.74)	0.36
GC, n=130	86 (66.15%)	0.16 (0.1 to 0.29)	0.48 (0.26 to 0.87)	0.02
TNFi, n=172	167 (97.09)	5.6 (2.24 to 14.0)	1.89 (0.68 to 5.24)	0.22
TNFi monotherapy, n=121	119 (98.35)	9.46 (2.3 to 38.87)	2.58 (0.56 to 11.94)	0.22
TNFi +MTX, n=29	27 (93.1)	1.86 (0.44 to 7.94)	1.46 (0.31 to 6.91)	0.63
IL6i, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA	NA	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA	NA	NA
IL17i, n=48	47 (97.92)	6.73 (0.92 to 49.32)	1.42 (0.16 to 12.83)	0.75
IL17 monotherapy, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL17 +MTX, n=7	6 (85.71)	0.81 (0.1 to 6.8)	0.25 (0.02 to 2.7)	0.25
Abatacept, n=16	10 (62.5)	0.21 (0.08 to 0.6)	0.14 (0.04 to 0.43)	<0.001
Abatacept monotherapy, n=7	5 (71.43)	0.33 (0.06 to 1.74)	0.2 (0.033 to 1.16)	0.073
Abatacept+MTX, n=5	2 (40)	0.09 (0.01 to 0.53)	0.07 (0.01 to 0.48)	0.007
JAKi monotherapy, n=21	19 (90.48)	1.29 (0.3 to 5.63)	0.72 (0.15 to 3.48)	0.68
JAKi+MTX, n=24	22 (91.67)	1.5 (0.35 to 6.48)	1.78 (0.38 to 8.35)	0.46
MMF, n=21	18 (86.29)	0.22 (0.1 to 0.5)	0.1 (0.03 to 0.34)	0.0013
MMF monotherapy, n=5	3 (60)	0.2 (0.03 to 1.21)	0.11 (0.02 to 0.83)	0.03

Vaccins Covid-19 et MAI

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

AAIRD = 686

Activité de la maladie avant/après 2eme dose
3 mois avant (dossier médicaux) / 2- 6 semaines après (Examen clinique)



Furer et al. Ann Rheum Dis 2021

AAIRD = 1377

Nombre poussées estimé par questionnaire en ligne à 1 mois post D2

11% de poussées ayant nécessité traitement (60% après D2).

Aucune grave

ATCD Covid-19 (aIRR 2.1 (1.2-3.6))

ATCD poussée < 6 mois (aIRR 2.4 (1.7-3.3))

Multithérapie (aIRR 2.0 (1.4-2.7))

Connelly et al. Arthritis Rheumatol 2021

Rituximab et vaccination

Vaccins inactivés

Le plus loin possible d'une cure et 2-4 semaines avant la suivante (≈ 5 mois)

Cas 4, Mr E

- 34 ans, greffé rénal depuis 12 ans, sous Ciclosporine et MMF.
- DFG 38 ml/min
- Vaccinée par 2 doses de vaccin Moderna

4- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 10-20%
- b) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 40-50%
- c) La probabilité de séroconversion de ce patient est de 70-80%
- d) Le traitement par MMF est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale
- e) Le délai depuis la transplantation est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale

4- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) **La probabilité de séroconversion de ce patient est de 10-20%**
- b) **La probabilité de séroconversion de ce patient est de 40-50%**
- c) **La probabilité de séroconversion de ce patient est de 70-80%**
- d) **Le traitement par MMF est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale**
- e) **Le délai depuis la transplantation est un facteur pronostique de mauvaise réponse vaccinale**

Vaccins Covid-19 et TOS : 2 doses

Figure 2 Rates of non-response in patients with solid organ transplantation

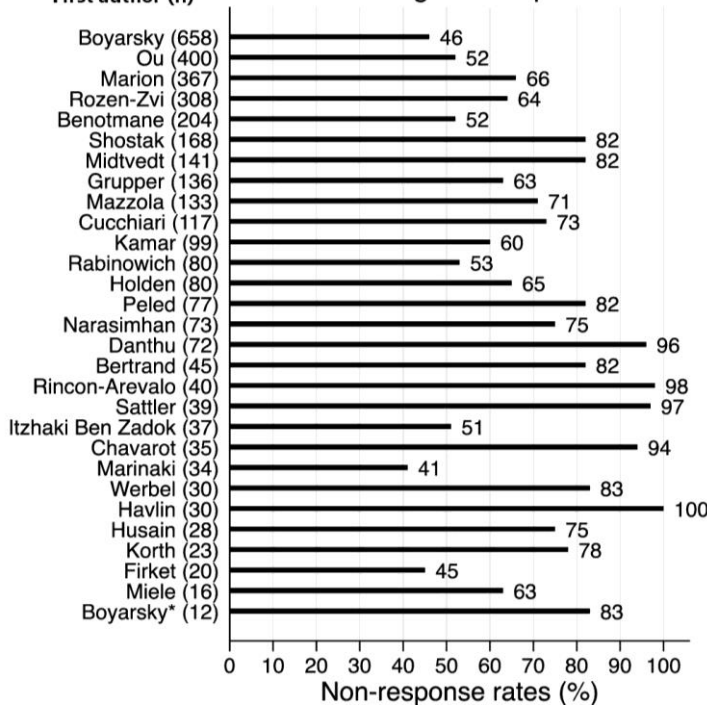


Figure 3 Rates of non-response in kidney transplant recipients

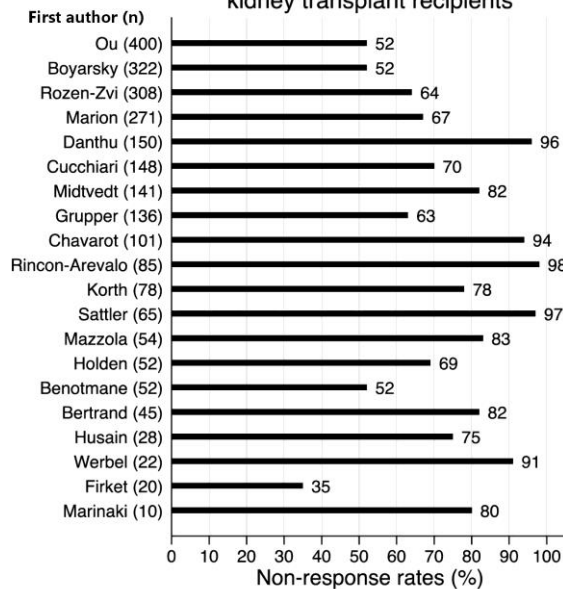


Figure 5 Rates of non-response in liver transplant recipients

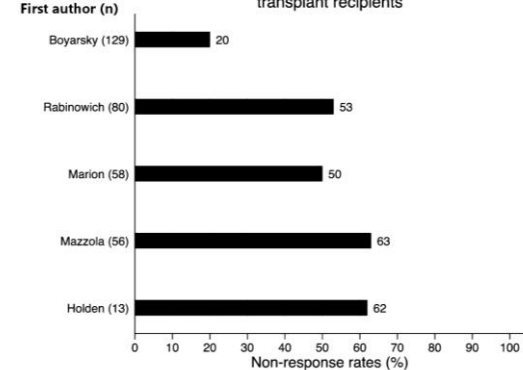
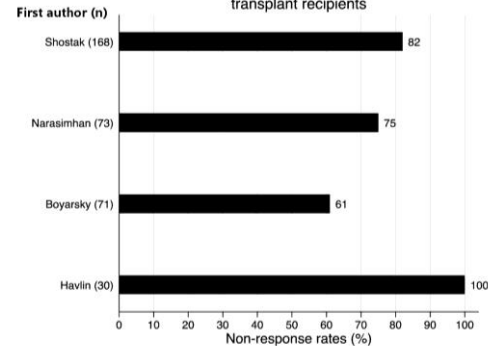


Figure 6 Rates of non-response in lung transplant recipients



Vaccins Covid-19 et TOS : facteurs non réponse

- 308 KT, Israël, 64% de non répondeurs à la 2eme dose

Table 2

Factors associated with adequate antibody response^a by univariate and multivariate analyses

Variable	Univariate			Multivariate				
	Odds ratio (OR)	95%CI for OR		OR	95%CI for OR		p	
Younger age (per year decrease)	1.032	1.015	1.050	<0.001	1.038	1.018	1.059	<0.001
Female gender	0.764	0.468	1.248	0.282	—	—	—	—
Time from transplantation (per year)	0.999	0.969	1.030	0.949	—	—	—	—
Living donor	1.606	0.909	2.839	0.103	—	—	—	—
eGFR (per mL/min/1.73 m ² increase)	1.025	1.014	1.037	<0.001	1.032	1.018	1.045	<0.001
eGFR <60 mL/min/1.73 m ²	0.393	0.243	0.637	<0.001	—	—	—	—
Diabetes mellitus	0.643	0.336	1.230	0.182	—	—	—	—
Time from second vaccine dose (per day)	0.993	0.969	1.018	0.575	—	—	—	—
BMI (per kg/m ²)	0.995	0.946	1.047	0.852	—	—	—	—
Lower mycophenolic acid dose (per 360 mg decrease)	1.763	1.422	2.187	<0.001	2.347	1.782	3.089	<0.001
Cyclosporine yes/no	0.928	0.381	2.263	0.870	—	—	—	—
No mTOR inhibitor	0.907	0.397	2.072	0.816	2.870	1.058	7.781	0.038
Low CNI level ^b	1.865	1.164	2.990	0.010	1.987	1.146	3.443	0.014
High-dose CS ^c	0.293	0.098	0.873	0.028	—	—	—	—
Treatment with ATG ^b	0.463	0.126	1.696	0.245	—	—	—	—

Vaccins Covid-19 et TOS : 3eme dose

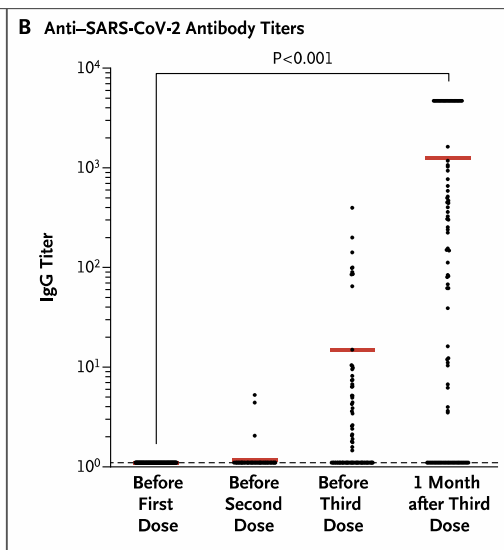
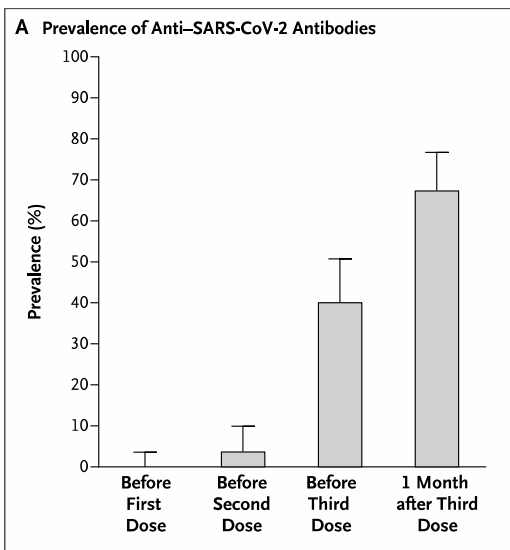
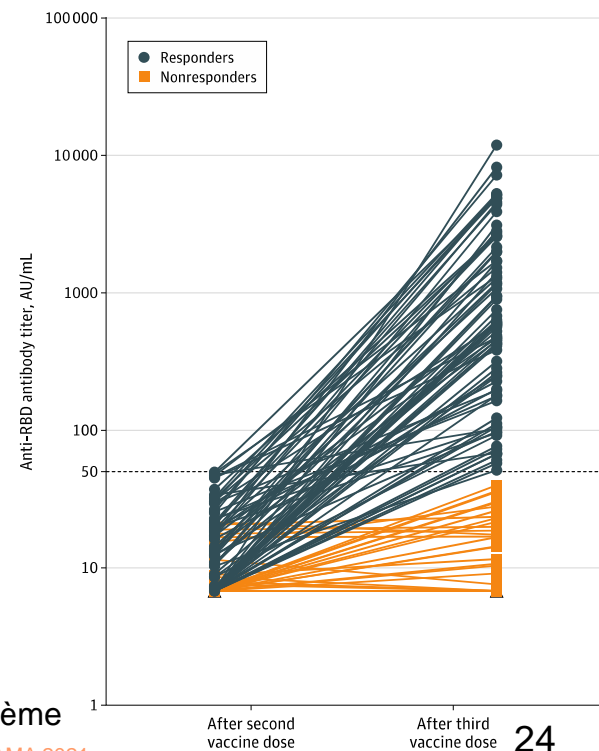


Figure. Anti-Receptor-Binding Domain (RBD) IgG Antibody Titers Measured 28 Days After the Third Dose of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in 159 Kidney Transplant Recipients



101 TOS (rein ++), Toulouse

45% des séro- après 2eme dose → Séro + après 3ème
 Chez les sero + après 2eme dose, augmentation significative
 moyenne Ac après 3 eme dose 36 vs 2676 (*Wentai EIA*)

Kamar, NEJM 2021

159 KT, Strasbourg

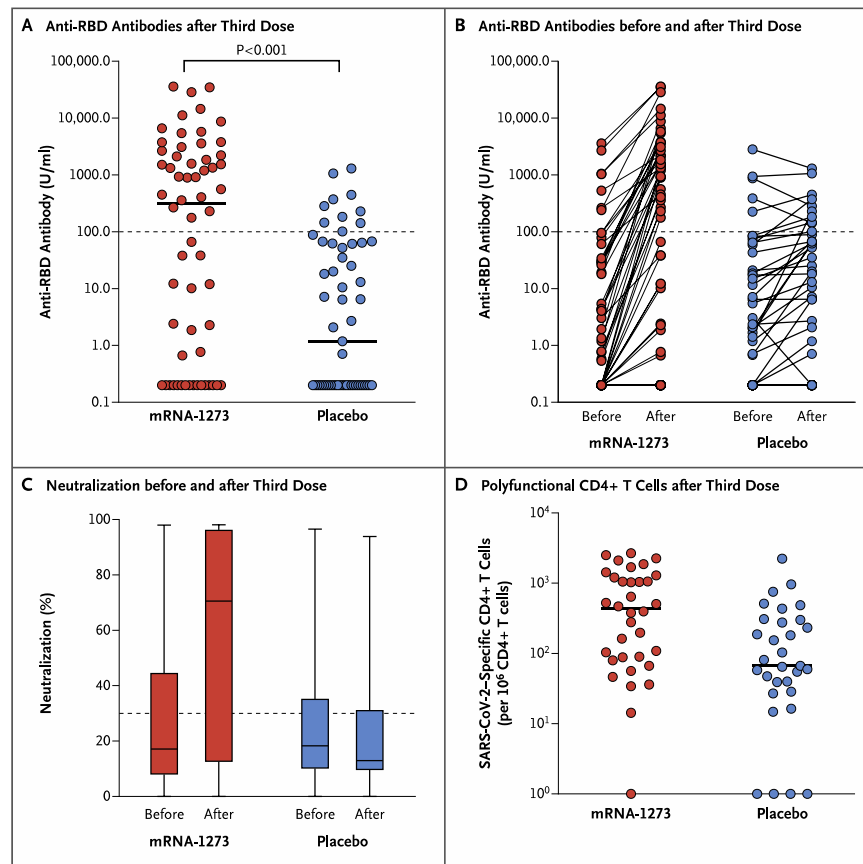
49% des séro- après 2eme dose → Séro + après 3ème
 (*Abbott Architect*)

Benotmane, JAMA 2021

Vaccins Covid-19 et TOS : 3eme dose

117 TOS, USA

RCT, 3eme dose vs Placebo



Cas 4, Mr E

- Vous avez recommandé une 3^{ème} dose de vaccin Moderna.
- Le patient vous appelle car il a réalisé comme vous lui aviez demandé une sérologie à 1 mois de sa 3^{ème} dose qui est négative.

5- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) Vous lui proposez une 4^{ème} dose de vaccin à ARNm
- b) Vous lui proposez une 4^{ème} double dose de vaccin à ARNm
- c) Vous lui proposez une 4^{ème} dose avec un autre vaccin
- d) Vous lui proposez l'utilisation d'Ac monoclonaux
- e) Vous terminez le cycle vaccinal

5- Quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- a) Vous lui proposez une 4^{ème} dose de vaccin à ARNm
- b) Vous lui proposez une 4^{ème} double dose de vaccin à ARNm
- c) Vous lui proposez une 4^{ème} dose avec un autre vaccin
- d) Vous lui proposez l'utilisation d'Ac monoclonaux
- e) Vous terminez le cycle vaccinal

4ème dose simple ou double ?

- Même gain qu'après la 3ème dose ?
- Double mieux que simple ? (cf VHB)



Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial

Stijn F.H. Raven, Christian J.P.A. Hoebé, Ann C.T.M. Vossen, Leo G. Visser, Jeannine L.A. Hautvast, Anna H.E. Roukens, Jim E. van Steenberghe

Raven, Lancet Inf Dis 2020

Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1
A Randomized Controlled Trial

Launay, JAMA 2011

Vaccination hétérologue

- **Vaccins vecteur viral réplicatif ?**
 - Moins bonne immunogénicité

- **Vaccin adjuvanté**

- VHB (AS04) chez IC



Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial

Stijn F H Raven, Christian J P A Hoebé, Ann C T M Vossen, Leo G Visser, Jeannine L A Hautvast, Anna H E Roukens, Jim E van Steenberghe

Raven, Lancet Inf Dis 2020

- Grippe (MF59) chez TOS

Randomized Controlled Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Influenza Vaccine in Kidney Transplant Recipients

Kumar, Transplantation 2016

Ac monoclonaux en prophylaxie pré-exposition

- **Avis HAS et ANSM (06/08/2021)**
 - Autorisation RONAPREVE (Casirivimab + Indevimab)/4 semaines chez le non répondeur à schéma vaccinal complet
 - Extrapolation à partir données étude de post-exposition + PK/PD

AZD7442 (PROVENT) (CP Astrazeneca 20/08/21)
 Phase 3, RCT vs Placebo, 87 sites, 5197 participants, Rando 2:1
 1 injection AZD7442 IM vs Placebo.
 > 75% à risque forme grave de Covid-19
 Réduction risque développer Covid-19 à J28 = 77% (46-90)
 0 Covid sévère ou DC vs 3 dont 2 DC

C

	B.1.1.7 (UK)	B.1.351 (South Africa)	P.1 (Brazil)	B.1.429 (California)	B.1.1.258 (Scotland)	B.1.525 (Nigeria)	B.1.526 (New York)	B.1.617.1 (India)
Casirivimab	Green	Red	Red	Green	Green	Red/White	Red/White	Green
Imdevimab	Green	Green	Green	Green	Red	Green/White	Green/White	Green
Bamlanivimab	Green	Red	Red	Red	Green	Red/White	Red/White	Red
Etesevimab	Green	Red	Red	Green	Green/White	Red/White	Red/White	Green
Sotrovimab	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Brii-196	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
Brii-198	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
AZD8895	Green	Green	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
AZD1061	Green	Green	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
Regdanvimab	Green	Red	Red/White	Red	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
ADG-20	Green	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
BGB-DXP593	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
ABBV-47D11	Green	Green	Green	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Green/White
ABBV-2B04	Green	Red	Red	Green	Green/White	Green/White	Green/White	Red/White

■ Neutralized (<10-fold loss of neutralization)
■ Poorly or not-neutralized (>10-fold loss of neutralization)
 Predicted to be neutralized
 Predicted to be weakly or to not be neutralized
 Unknown
 *Prediction of neutralization coverage is based on the presence of mutations in available epitope of each mAb

Conclusions

- Réponses immunitaires hétérogènes
- Manquent :
 - Données efficacité clinique (Efficacy/Effectiveness)
 - Corrélats protection
 - Schéma alternatif chez les non répondeurs à 3 doses
- Vaccination de l'entourage