

Réponse vaccinale sous biothérapie dans le cadre des maladies auto-immunes : l'exemple de la vaccination contre la Covid-19

Jérôme Hadjadj
Médecine Interne
Hôpital Cochin Paris

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

Intervenant : Hadjadj Jérôme

Titre : Réponse vaccinale sous biothérapie

L'orateur ne souhaite pas répondre

Consultant ou membre d'un conseil scientifique

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

OUI NON

Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

Contexte de la vaccination dans cette population

- **Patients avec maladies auto-immunes/inflammatoires (MAI) à risque de formes sévères (9 à 13%) et de décès (10,5%) de Covid-19 :**

- **Facteurs de risques communs avec la population générale**
- **Activité de la maladie**
- **Corticoïdes > 10mg/jour, Rituximab et immunosuppresseurs conventionnels**

→ Population prioritaire pour la vaccination

French RMD Cohort, ARD, 2020
Global Rheumatology Alliance, ARD, 2020
Strangfeld A, et al. Ann Rheum Dis 2021

- **40% de non-répondeur à la vaccination anti-pneumococcique chez les patients lupiques**

Sacre K. et al. Ann Rheum Dis 2018

- **Réduction importante de la réponse à la vaccination anti-grippale et anti-pneumocoque chez les patients avec PR sous MTX et RTX**

Oren S. et al, ARD, 2008
Ribeiro AC. et al. Ann Rheum Dis 2011
Park JK et al., ARD, 2018

- **Réponse relativement conservée sous anti-cytokines en monothérapie (anti-IL6 et anti-TNF)**

Mori S. et al, ARD, 2012
Mori S. et al, ARD, 2013
Fomin I. et al., ARD, 2006

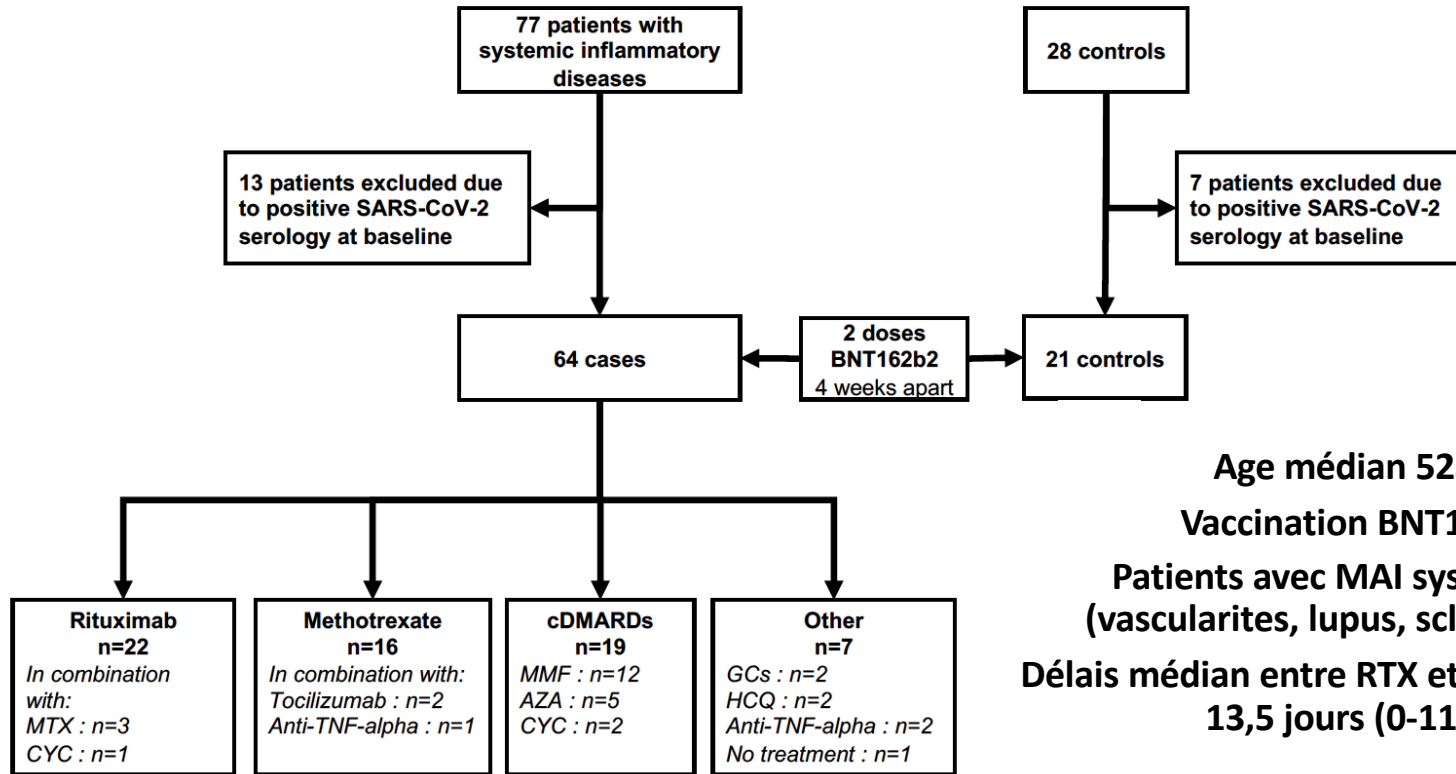
Etude de la réponse vaccinale sous biothérapie

- **Les biothérapies :**
 - **Anti-lymphocytes B** : rituximab++, obinutuzumab, belimumab
 - **Anti-cytokines** : anti-TNF α , anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab), anti-IL1 (anakinra), anti-IL17 (secukinumab), anti-IL12/IL23 (ustekinumab)
 - **Anti-lymphocyte T (co-stimulation)**: abatacept
 - **Inhibiteurs JAK** : ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib
- **Beaucoup d'études+++** : terrain des patients, maladie sous jacente, type de vaccin, délais sérologie-vaccination...

Etude de la réponse vaccinale sous biothérapie

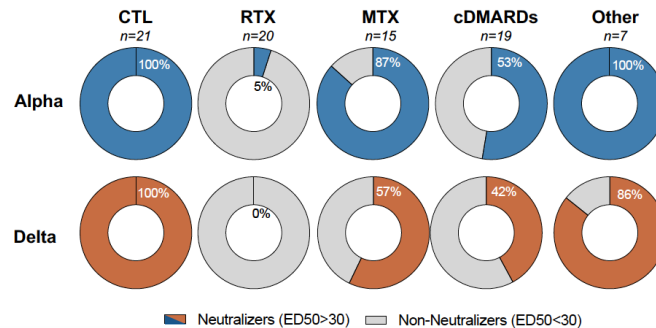
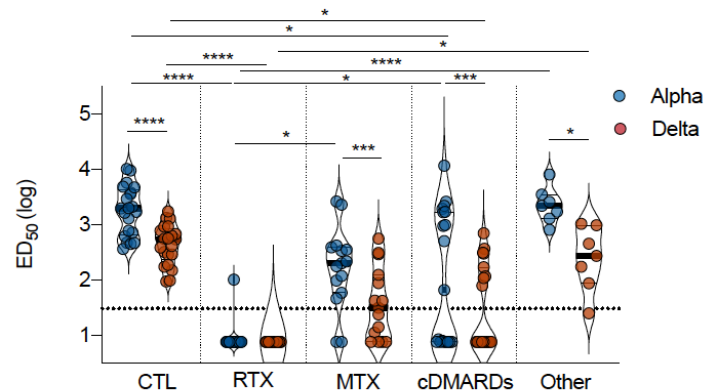
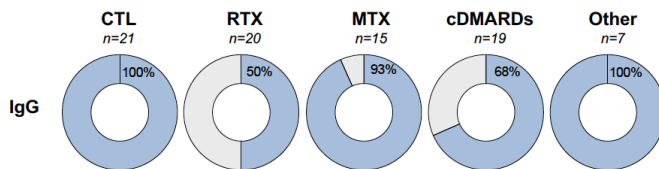
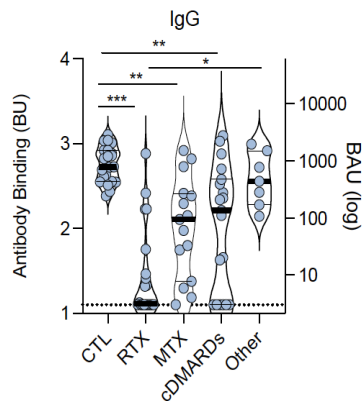
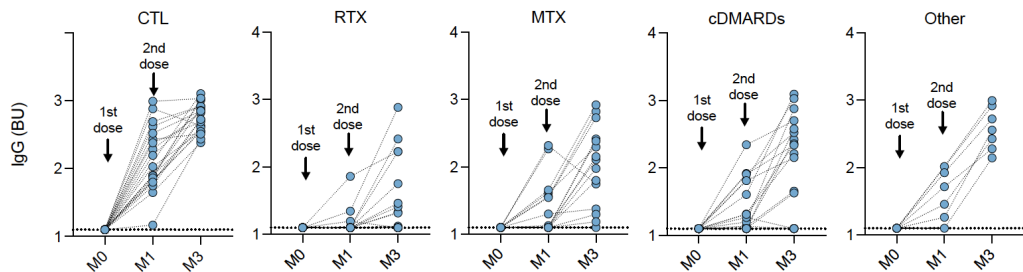
- **Evaluation de la réponse vaccination :**
 - **Réponse humorale :**
 - Taux de séroposivité et/ou titre d'anticorps anti-Spike mesurés en ELISA (seuil de protection 264 BAU/ml)
 - Activité neutralisante des anticorps (test la sensibilité des variants)
 - **Réponse cellulaire :** mesure de la production d'IFN γ par des lymphocytes T spécifiques (Elispot) et/ou étude fonctionnelle (activation des LT, production de cytokines) → pas de corrélat de protection
 - **Cas incidents d'infection post-vaccination :** impact des variants

Réponse vaccinale chez MAI: étude COVADIS

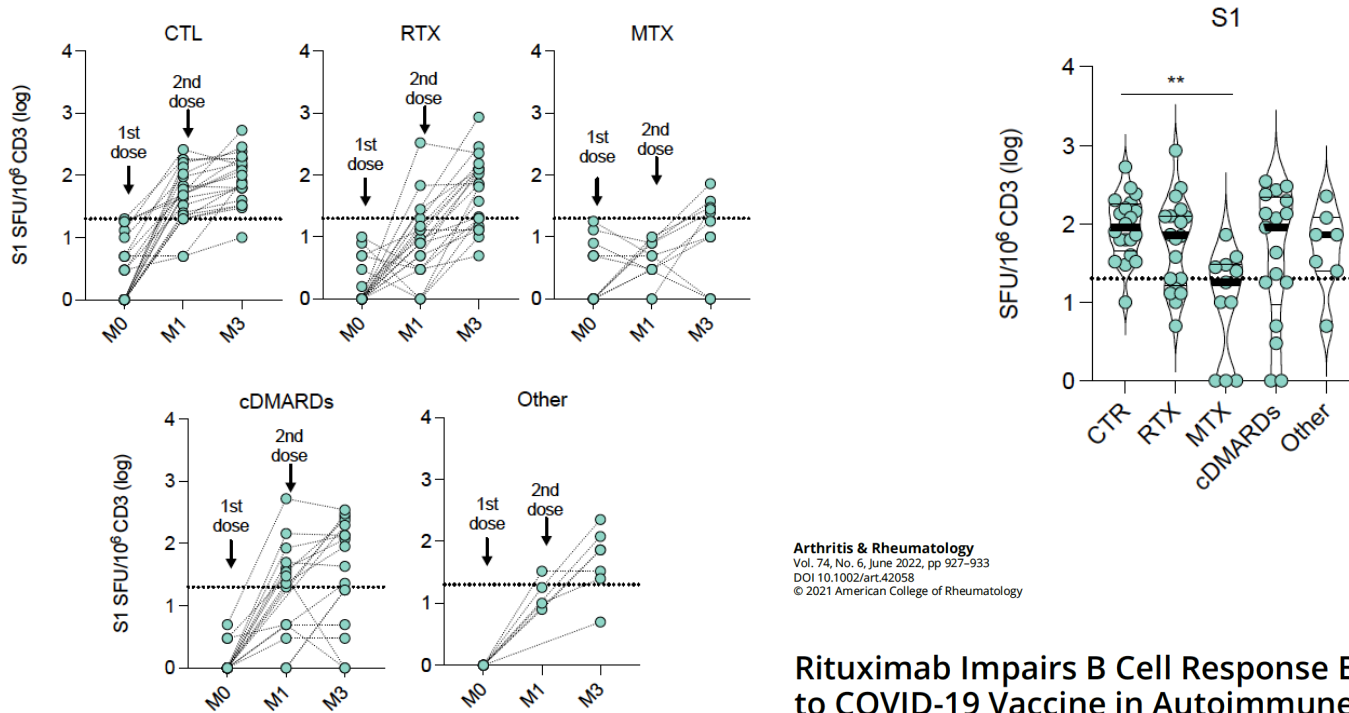


Age médian 52ans
Vaccination BNT162b2
Patients avec MAI systémiques (vascularites, lupus, sclérodermie)
Délais médian entre RTX et vaccination de 13,5 jours (0-117,5)

Réponse humorale à M3 post-vaccination



Réponse cellulaire à M3 post-vaccination



Arthritis & Rheumatology
 Vol. 74, No. 6, June 2022, pp 927-933
 DOI 10.1002/art.42058
 © 2021 American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
 of RHEUMATOLOGY
 Empowering Rheumatology Professionals

Rituximab Impairs B Cell Response But Not T Cell Response to COVID-19 Vaccine in Autoimmune Diseases

Samuel Bitoun,¹ ID Julien Henry,² Delphine Desjardins,³ Christelle Vauloup-Fellous,⁴ Nicolas Dib,² Rakiba Belkhir,² Lina Mouna,⁴ Candie Joly,³ Marie Bitu,³ Bineta Ly,³ Juliette Pascaud,³ Raphaële Seror,¹ ID Anne-Marie Roque Afonso,⁴ Roger Le Grand,³ and Xavier Mariette,¹ ID

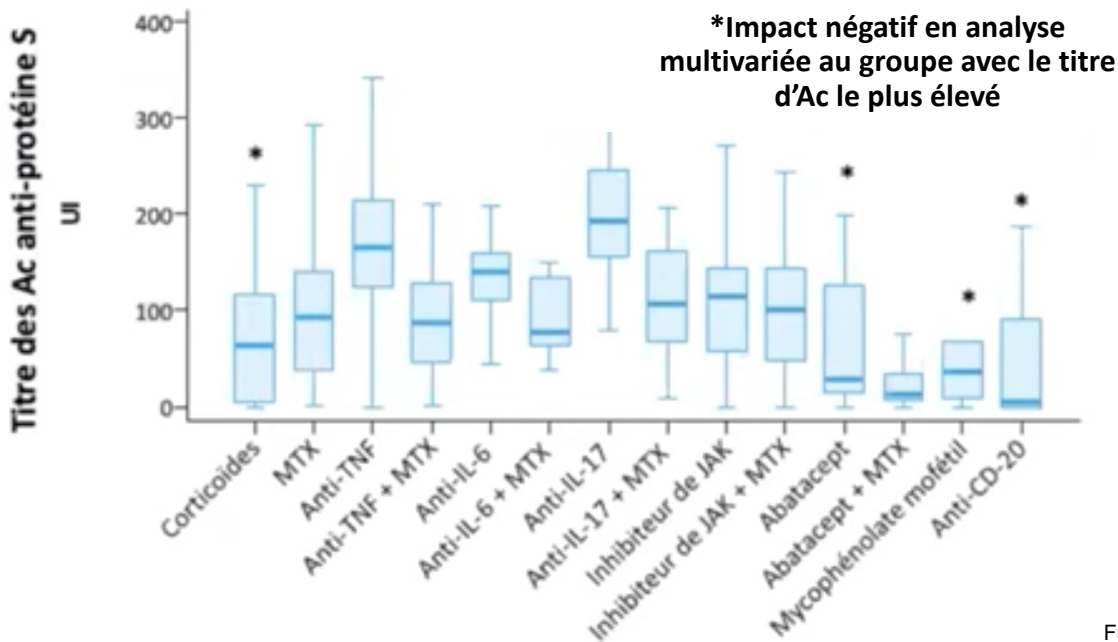
Réponse humorale aux biothérapies

Etude prospective en Israël

686 patients avec MAI et 121 contrôles

Ac anti-S1/S2 2-6 semaines après la seconde dose de BNT162b2

Séropositivité définie par IgG>15 BAU/ml



GC, n=130	86 (66)	<0.0001
GC monotherapy, n=13	10 (77)	<0.0001
MTX, n=176	148 (84)	<0.0001
MTX monotherapy, n=41	38 (92)	0.02
HCQ, n=133	120 (90)	0.001
HCQ monotherapy, n=50	49 (98)	0.65
LEF, n=28	25 (89)	0.004
LEF monotherapy, n=11	11 (100)	NA
TNFi, n=172	167 (97)	0.15
TNFi monotherapy, n=121	119 (98)	0.48
TNFi +MTX, n=29	27 (93)	0.04
IL6i, n=37	37 (100)	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA
Anti-CD20, n=87	36 (41)	<0.0001
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39)	<0.0001
Rituximab+MTX, n=14	5 (36)	<0.0001
IL17i, n=48	47 (98)	0.63
IL17i monotherapy, n=37	37 (100)	NA
IL17i+MTX, n=7	6 (85)	0.05
Abatacept, n=16	10 (62)	<0.0001
Abatacept monotherapy, n=7	5 (71)	<0.0001
Abatacept+MTX, n=5	2 (40)	<0.0001
JAKi monotherapy, n=21	19 (90)	0.02
JAK+MTX, n=24	22 (92)	0.03
Belimumab, n=9	7 (77)	0.0001
MMF, n=28	18 (64)	<0.0001

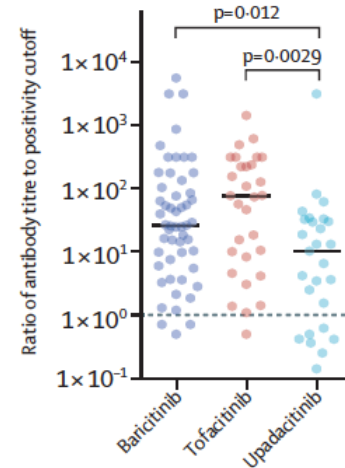
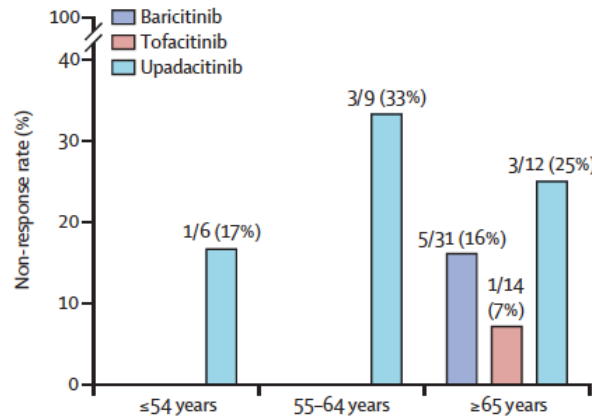
Effet des inhibiteurs de JAK

Etude prospective multicentrique en France

113 patients : baricitinib 50%, tofacitinib 27%, upadacitinib 24%

Sérologie 8 semaines après la dernière dose

Au total, 88% de séropositivité



1^{ère} solution pour améliorer la réponse : délais vaccination-traitement

EXTENDED REPORT

Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial

Jin Kyun Park,¹ Yun Jong Lee,² Kichul Shin,³ You-Jung Ha,² Eun Young Lee,¹
Yeong Wook Song,¹ Yunhee Choi,⁴ Kevin L Winthrop,⁵ Eun Bong Lee¹

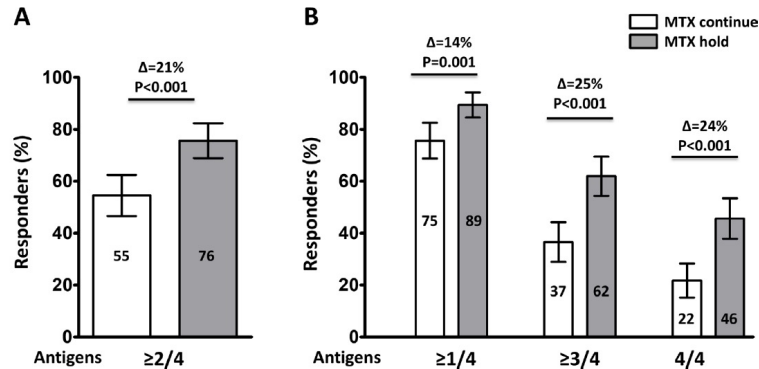
WITHDRAWING METHOTREXATE AFTER BOTH VERSUS ONLY SECOND DOSE OF THE CHADOX1 NCOV-19 VACCINE IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE INFLAMMATORY ARTHRITIS: TWO INDEPENDENT RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (MIVAC I AND II)

Etude randomisée en simple aveugle

Comparaison de l'arrêt du MTX pendant 2 semaines après chaque dose (158 patients) ou après la 2^{ème} dose (157 patients)

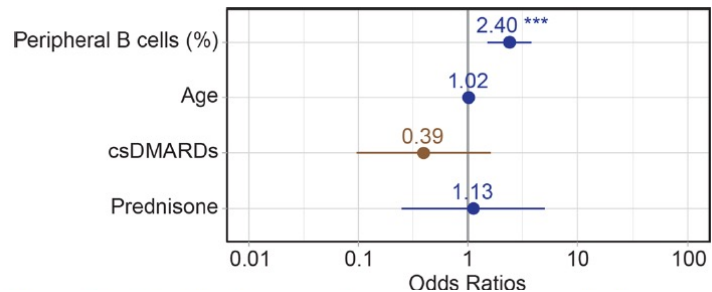
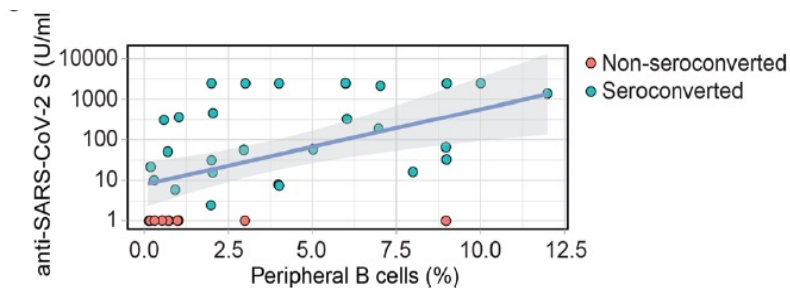
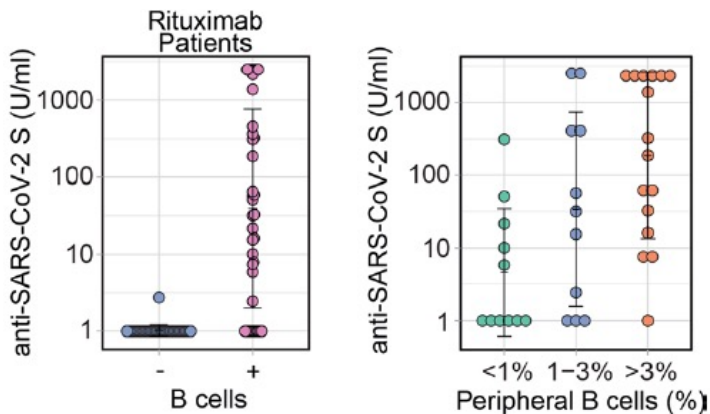
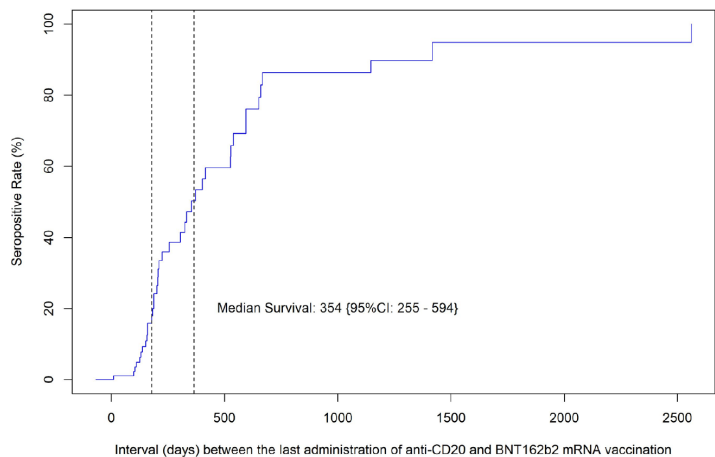
Taux d'anticorps augmenté (>facteur 2) de façon équivalente en suspendant après chaque dose ou uniquement après la 2^{ème}

Pas de poussée de la maladie si arrêt uniquement après la deuxième dose



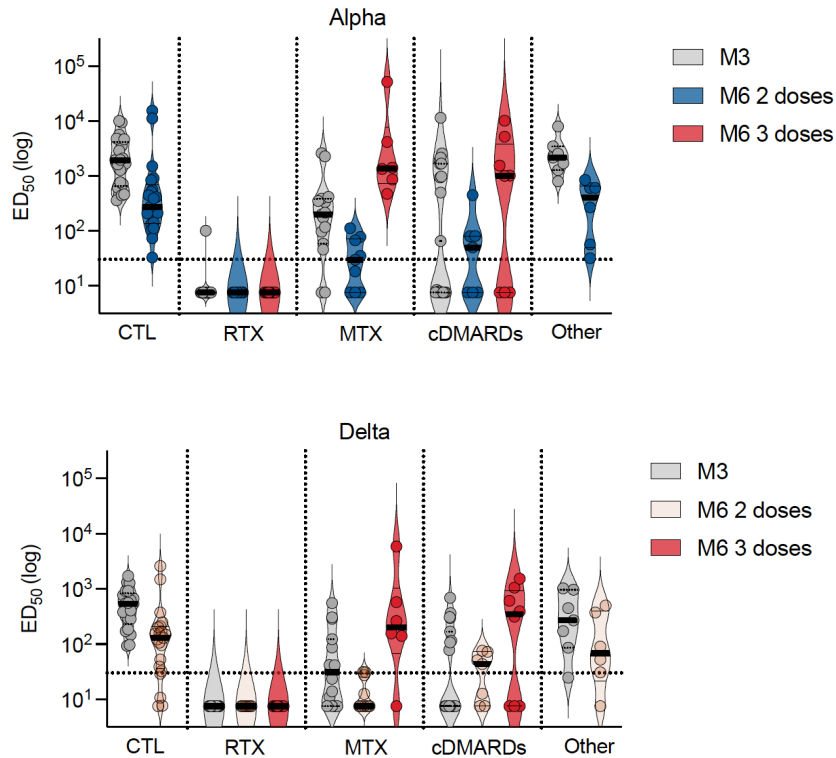
Pas d'augmentation de l'activité de la PR

1^{ère} solution pour améliorer la réponse : délais vaccination-traitement

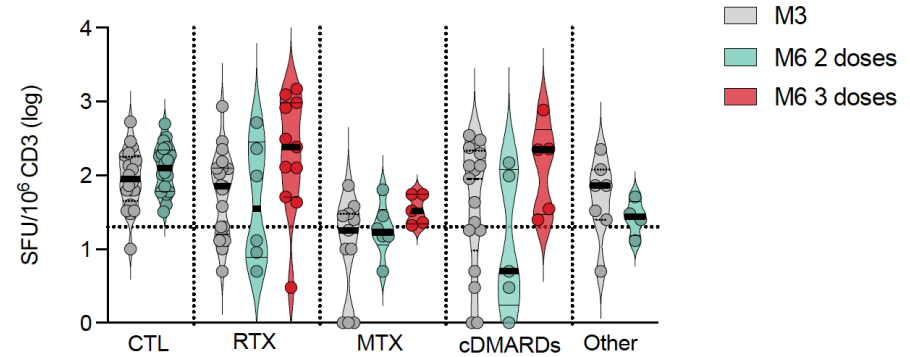


2^{ème} solution pour améliorer la réponse : doses supplémentaires

Réponse humorale : neutralisation



Réponse cellulaire



2^{ème} solution pour améliorer la réponse : doses supplémentaires

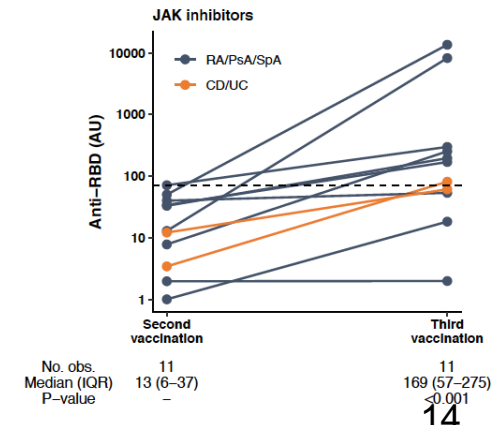
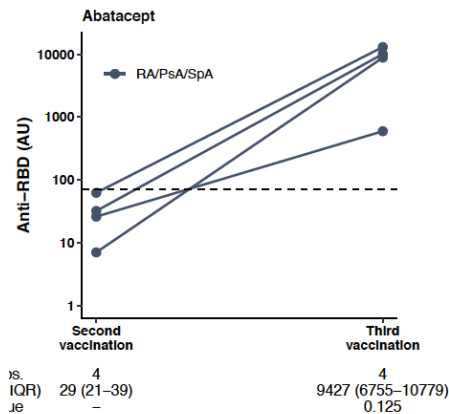
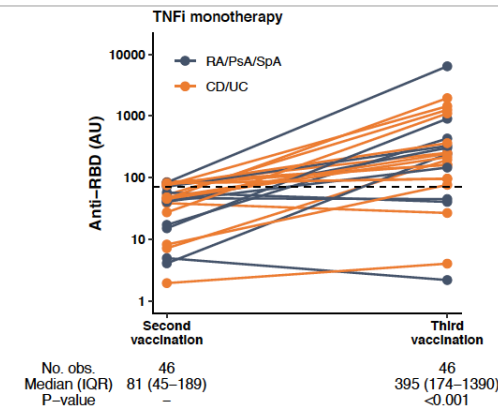
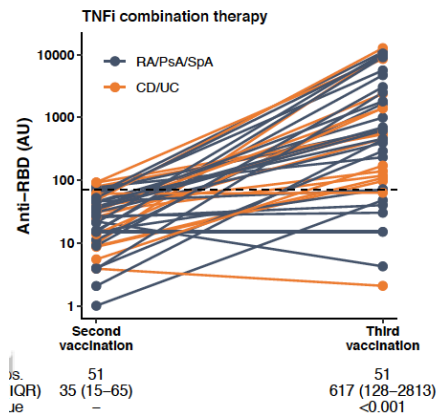
Etude prospective en Norvège
Effet d'une 3^{ème} dose chez les faiblement répondeurs

1647 patients et 1114 contrôles
Sérologie 2-4 semaines après vaccination

91% versus 98% de bon répondeurs

153 patients ont reçu une 3^{ème} dose après 70 jours en médiane

Augmentation du taux d'anticorps chez 84% des patients



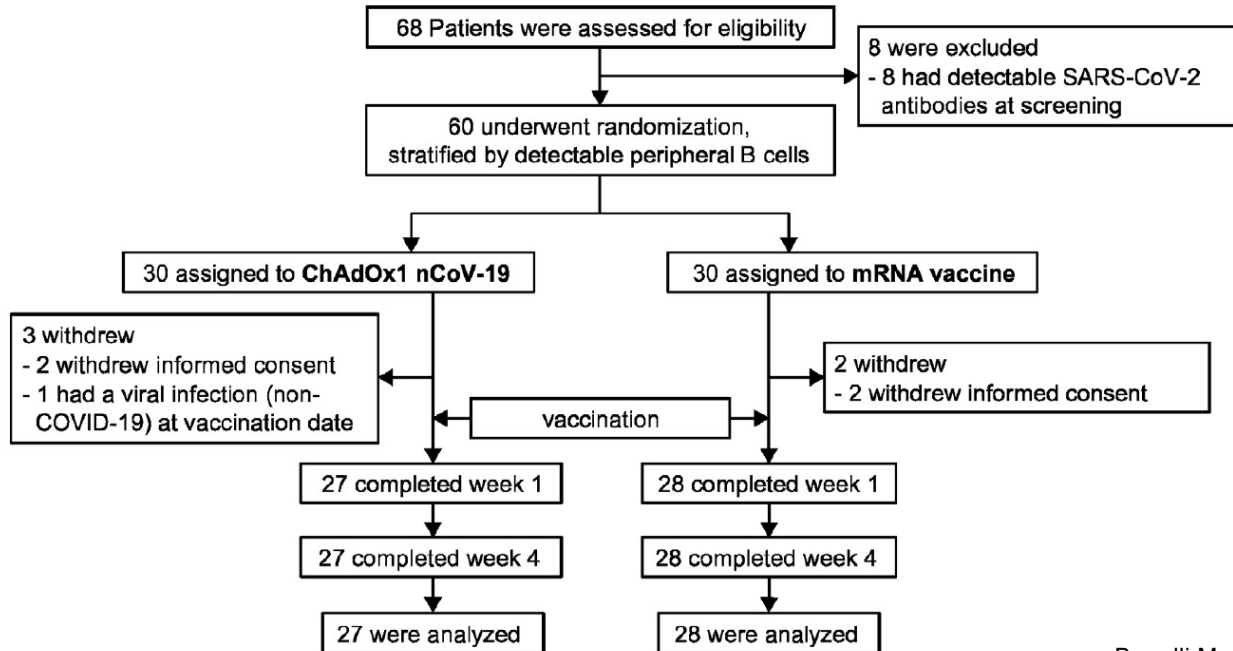
Syversen W et al. Arthritis Rheum, 2022

3^{ème} solution pour améliorer la réponse : modifier la stratégie vaccinale

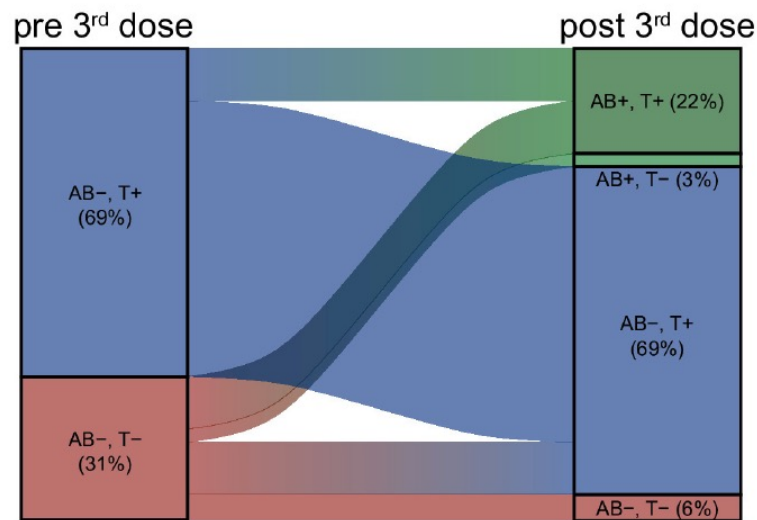
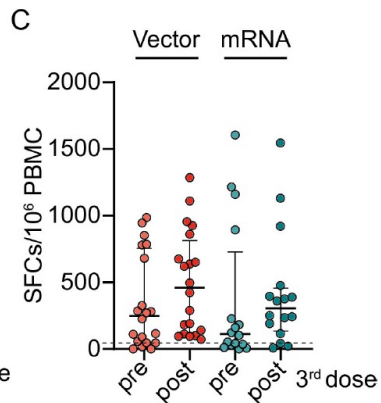
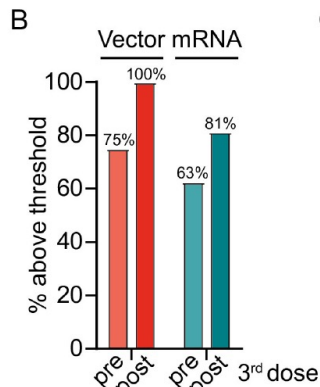
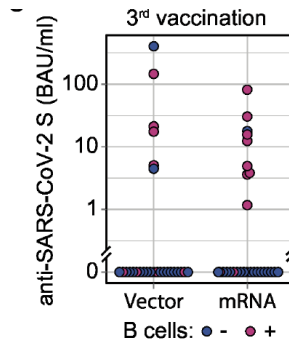
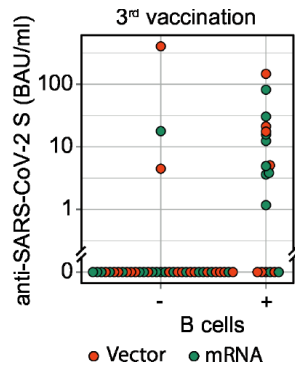
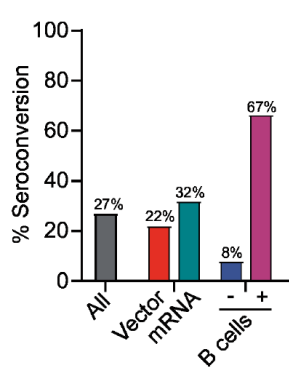
Essai randomisé en double aveugle

60 patients sous Rituximab avec absence de réponse après 2 doses de vaccin ARNm

Etude la réponse humorale et cellulaire

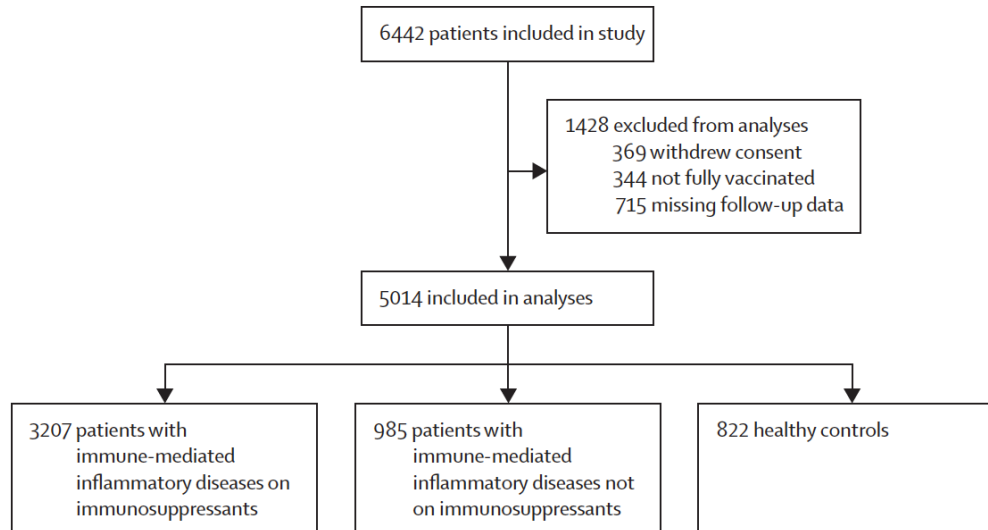


3^{ème} solution pour améliorer la réponse : modifier la stratégie vaccinale



Incidence et sévérité des infections post-vaccination chez les patients avec MAI

Breakthrough SARS-CoV-2 infections with the delta (B.1.617.2) variant in vaccinated patients with immune-mediated inflammatory diseases using immunosuppressants: a substudy of two prospective cohort studies



MTX 31%
Anti-TNF 29%
RTX 8%
MMF 3%
Autres 15%

**Infection confirmée par PCR
ou test antigénique au
moins 14 jours après
vaccination complète**

Incidence des infections post-vaccination chez les patients avec MAI

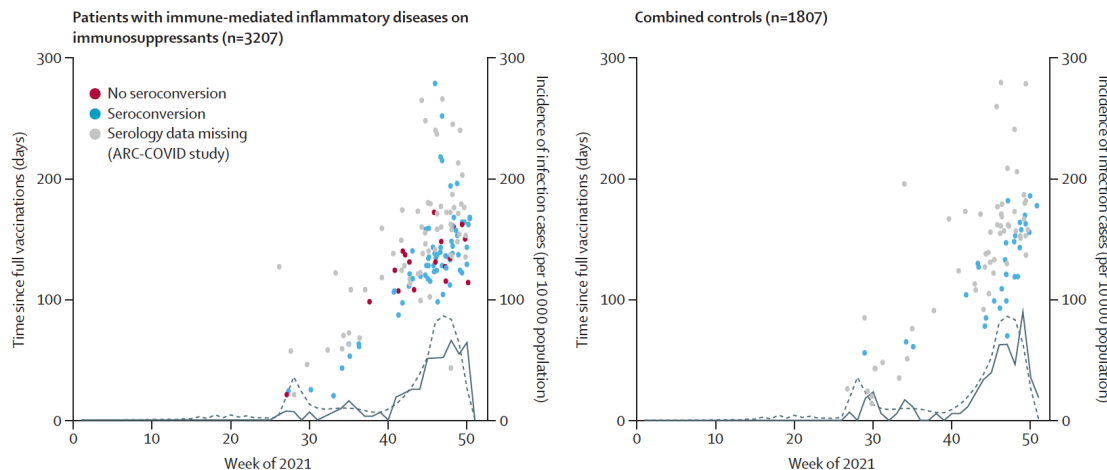
	Patients with immune-mediated inflammatory diseases on immunosuppressants (n= 3207)	Patients with immune-mediated inflammatory diseases not on immunosuppressants (n=985)	Healthy controls (n=822)
SARS-CoV-2 breakthrough infection			
Cumulative incidence	148 (5%)	52 (5%)	33 (4%)
Incidence rate, events per 1000 person-months	8.0	9.2	6.6
Time at risk, days	172 (157-193)	174 (154-195)	182 (165-201)

Facteurs protégeant de l'infection en analyse multivariée :

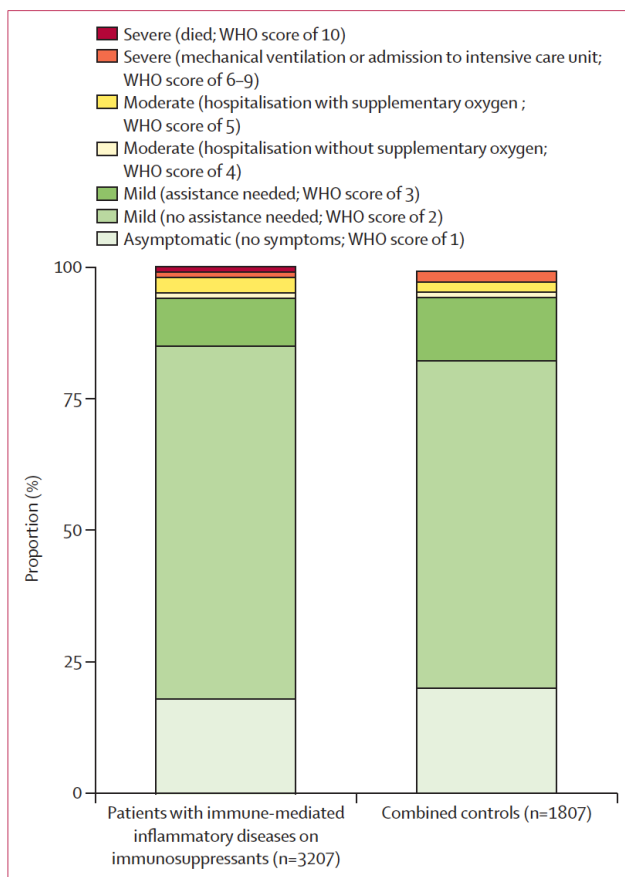
1) Covid-19 pré-vaccination

2) Séroconversion post vaccination

Pas d'influence des traitements



Sévérité des infections post-vaccination chez les patients avec MAI



Taux d'hospitalisation plus important sous RTX en comparaison avec les autres traitement (19% versus 4%)

Pas de données solides sur les autres biothérapies

Conclusions

- **Réponse vaccinale altérée sous immunosuppresseurs, impact différent selon les traitements**
 - **Absence de neutralisation du virus sous RTX mais réponse cellulaire satisfaisante**
 - **Réponse humorale diminuée sous IS conventionnels et abatacept, réponse intermédiaire sous inhibiteur de JAK**
 - **Réponse cellulaire sévèrement altérée sous MTX**
 - **Réponse plutôt conservée sous traitement anti-cytokines**
- **Incidence d'infection post vaccination semble similaire à la population générale, signal sur la sévérité sous RTX (Abatacept et inhibiteurs de JAK?)**

Conclusions

- **Adaptation individuelle de la stratégie de vaccination**
 - **Timing de la vaccination : suspension du MTX (abatacept?), lymphocytes B circulants sous RTX**
 - **Doses supplémentaires chez les faiblement répondeurs (sérologies ++)**
 - **Pas d'intérêt démontré actuellement d'une modification du type de vaccin**
- **Questions en suspens :**
 - **Impact des derniers variants qui diminuent la réponse humorale dans la population générale**
 - **Gravité des infections selon les biothérapies**
 - **Impact des traitements chez les patients naïfs et vaccinés**

Merci pour votre attention

