Prévention et traitement de l'infection à SARS CoV2 chez le patient allogreffé

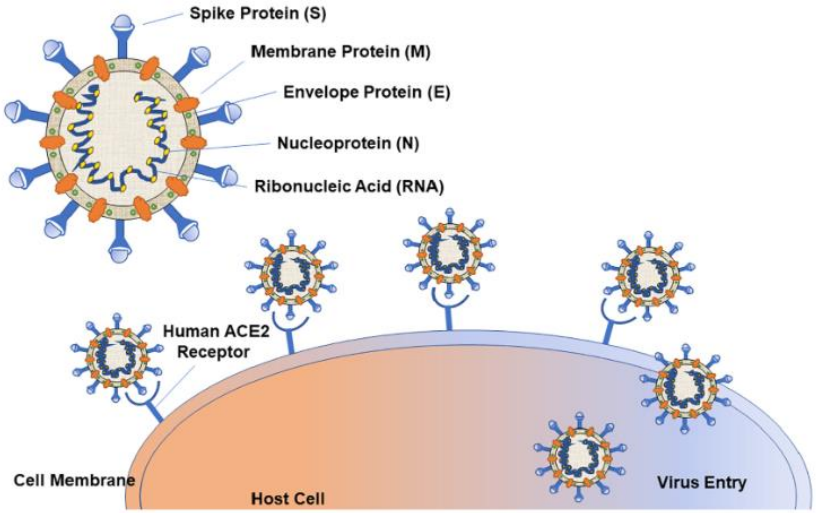
Amandine Le Bourgeois
PH hématologie CHU Nantes - 17/06/2022

introduction

- Le SARS Cov2…un peu de virologie
- Épidémiologie
- les méthodes diagnostics
- Epidémiologie chez le patient allogreffé

Le SARS Cov2…un peu de virologie

- Le VIRUS: SARS Cov2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2)
- Virus enveloppé à simple brin d'ARN
- La MALADIE: la COVID-19
- Détection: dec 2019, Wuhan, province de Hubei, Chine
- Pandémie: 11 mars 2020
- Origine?
- Tropisme respiratoire



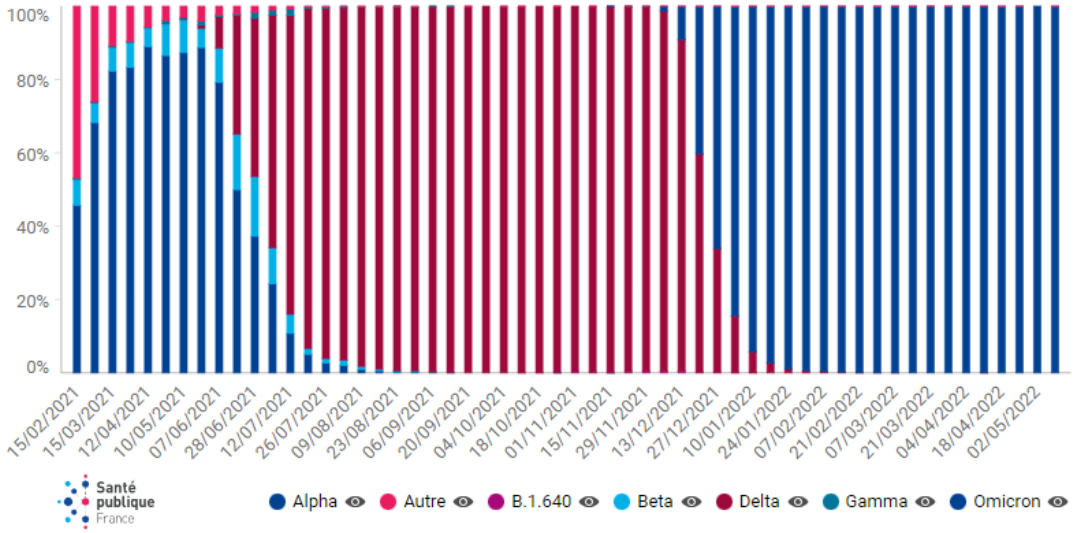
A.A.T. Naqvi, et al.

BBA - Molecular Basis of Disease 1866 (2020) 165878

épidémiologie

- Au 25/05/2022:
  - Cas : 525 M dans le monde et 28 M en France
  - Décès: 6 M décès dans le monde, dont 1/3 en Europe , France: 143 285
- Mutations permanentes et apparition de nouveaux variants:

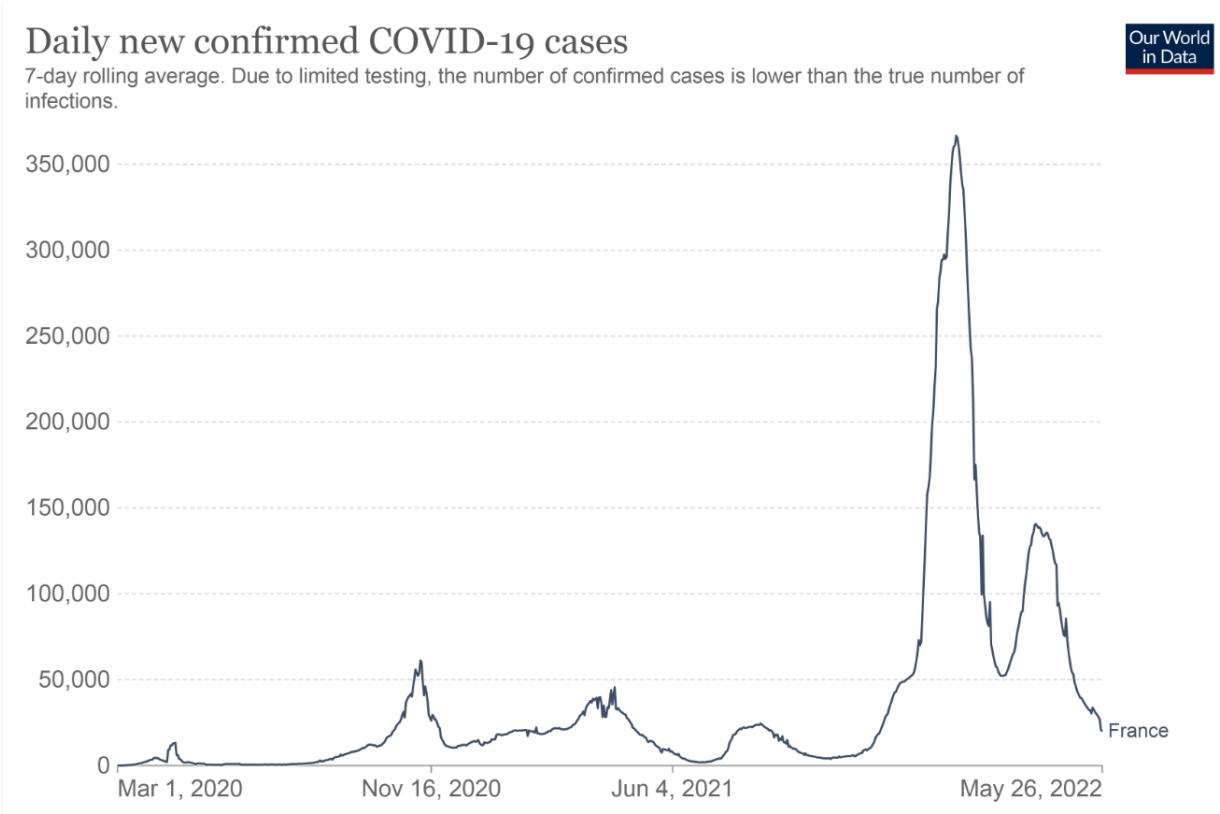
Évolution des différents variants en france



1/variant Alpha: introduction fin 2020, majoritaire en mars 2021.
2/variants Beta et Gamma: premier semestre 2021 minoritaires
3/variant Delta: apparu en mai 2021, majoritaire juillet 2021
4/variant Omicron: apparu novembre 2021, majoritaire janvier 2022 (BA,1; 2)
5/Sous-variant omicron (BA,4 BA,5) en expansion

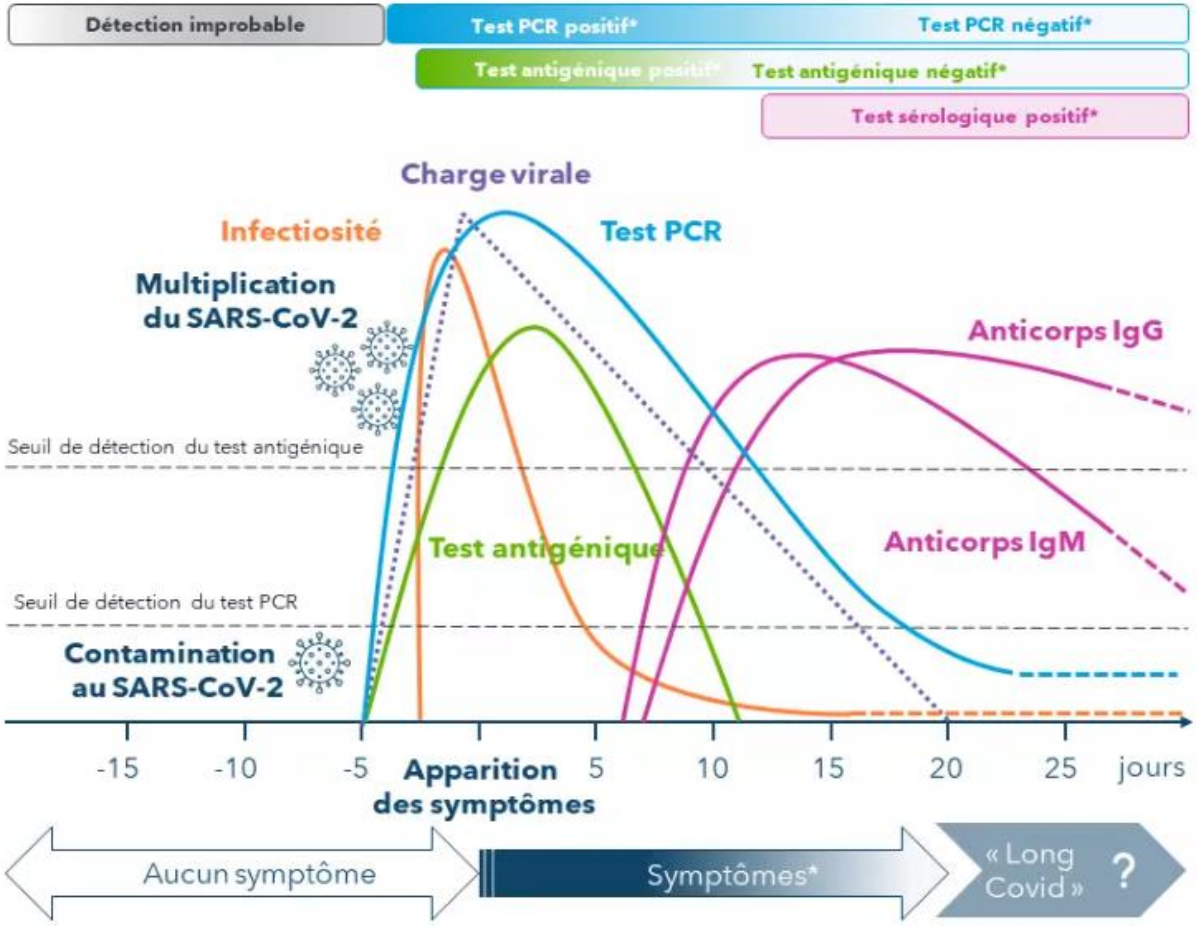
épidémiologie

- Pic d'incidence en fonction de l'émergence des différents variants

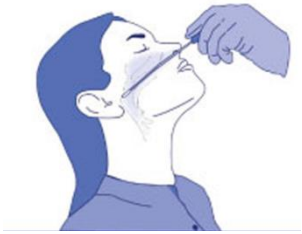


Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

les méthodes diagnostics



les méthodes diagnostics



Tests virologiques

Diagnostic de l'infection en cours

Test sérologique

Détection des anticorps: confirmation d'une infection/protection vaccinale

Test PCR

Détection de l'ARN virale

Test antigénique à réalisé par un tiers ou autotest

Détection de protéines virales

sensibilité	Moins sensible, Risque de faux négatif (+++ **autotest**)
lent	rapide
Permet quantification	

Epidémiologie chez le patient allogreffé

- 1ere vague:

  *étude SFGM TC: 54p entre mars et mai 2020

25% de décès

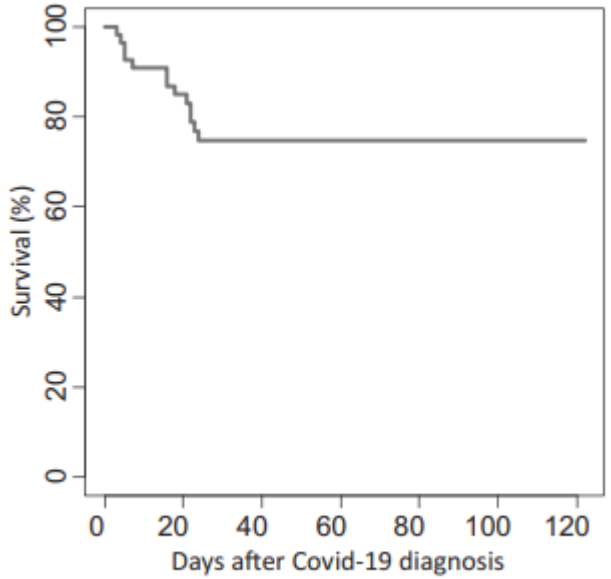


Fig 1. Survival curve after COVID-19 diagnosis.

Facteur de risque de décès:

-âge élevé
-infection précocement après allo
-co-infection
-thrombopénie profonde

Xhaard A, BJH 2021

Epidémiologie chez le patient allogreffé

- 1ere vague:

  *étude EBMT : 231 allo et 146 auto, avant 31/07/20

25% de mortalité liée

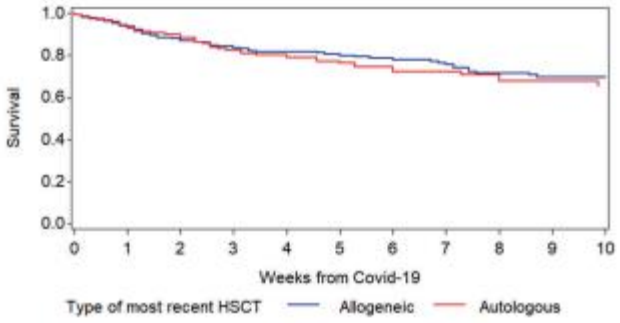


Fig. 1 Overall survival after diagnosis of COVID-19 infection in allogeneic and autologous HCT recipients.

Facteur de risque de décès pour les allo:

-âge élevé

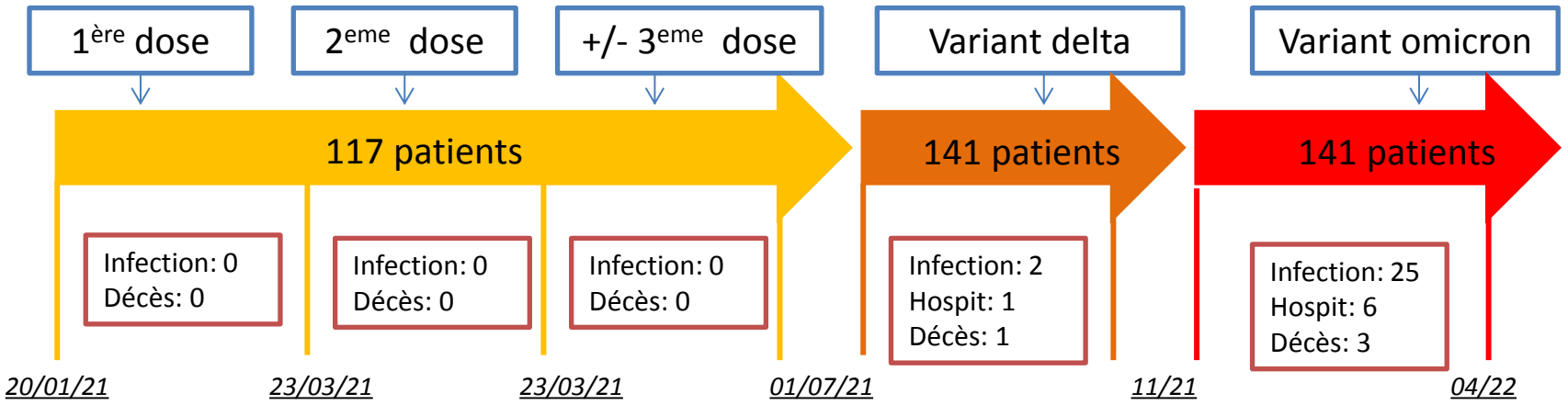
Ljungman P, leukemia 2021

Epidémiologie chez le patient allogreffé

- <u>Les vagues suivantes:</u>

  -études en cours de soumission

- <u>Étude local au CHU de Nantes chez les patients adultes allogreffés vaccinés</u>



Epidémiologie chez le patient allogreffé

- <u>Impact du COVID 19 sur les allogreffes en Europe:</u>

  -↘ 6,5% du nombre d'allogreffes

  -difficulté d'accès aux donneurs de fichier: ↗USP, ↗haplo

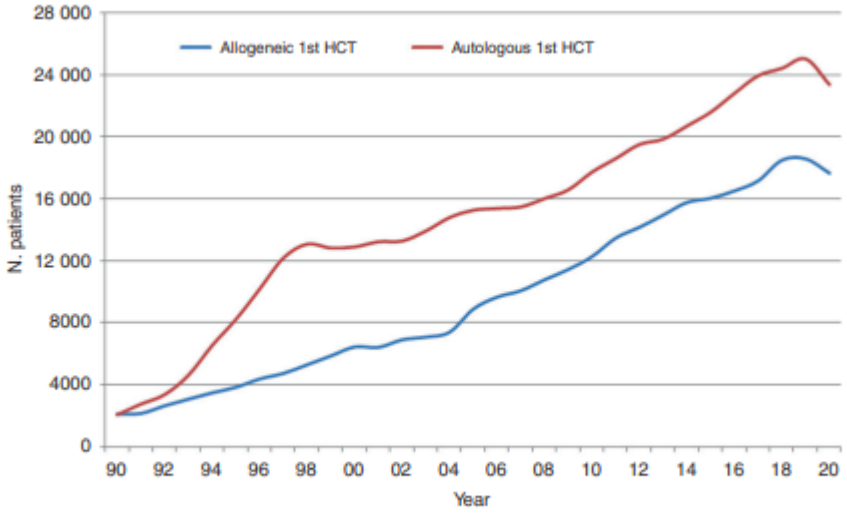


Fig. 1 The absolute numbers of patients who received their first transplant during the years 1990–2020. Absolute number of patients receiving a 1st HCT 1990–2020.

Passweg JR, BMT 2022

Prévention

- Les mesures générales

- La vaccination
  - Les vaccins à ARNm
  - Impact de la vaccination chez le patient allogreffé
  - Les facteurs de risque d'échec vaccinal

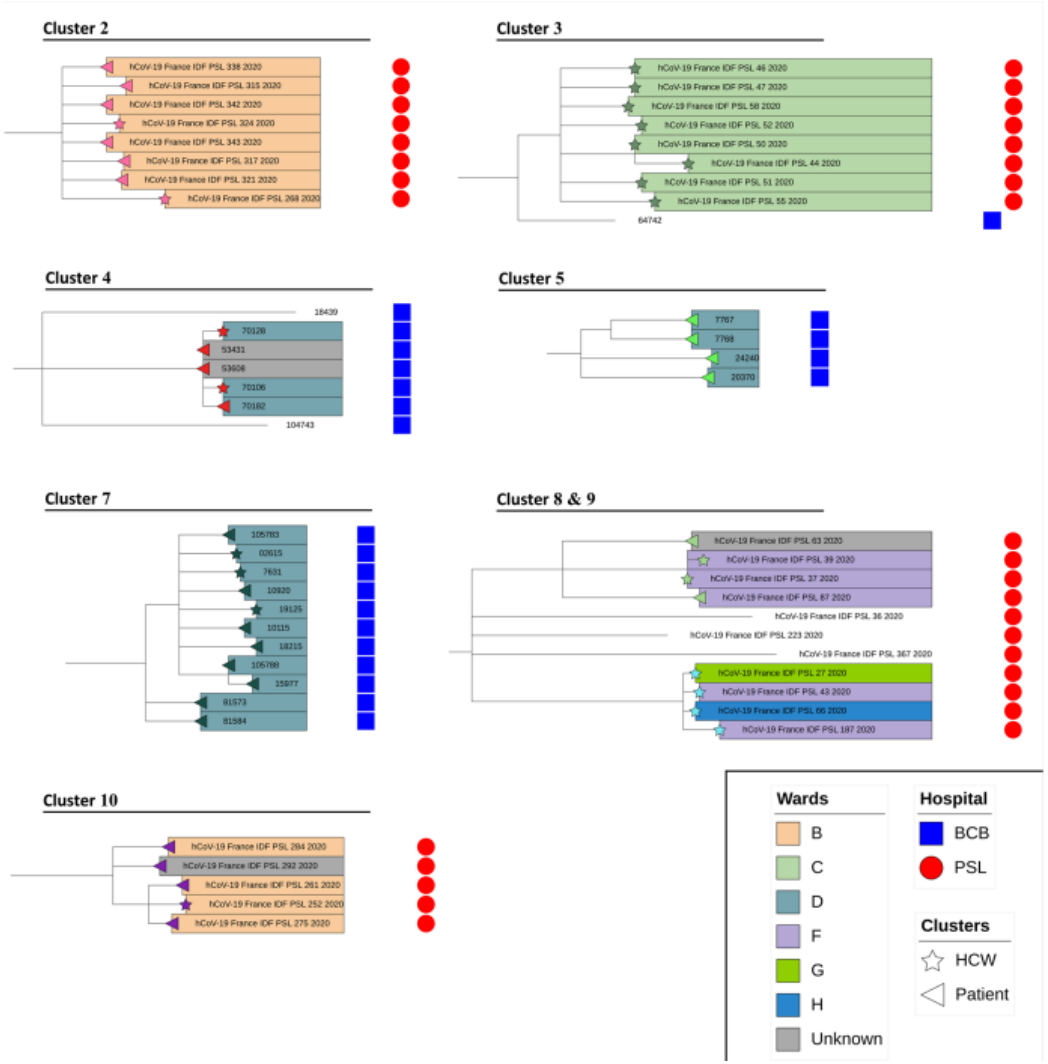
- Les anticorps monoclonaux
  - L'Evusheld®

- Stratégie globale de protection contre le COVID

Les mesures générales

- La peur de la transmission nosocomiale

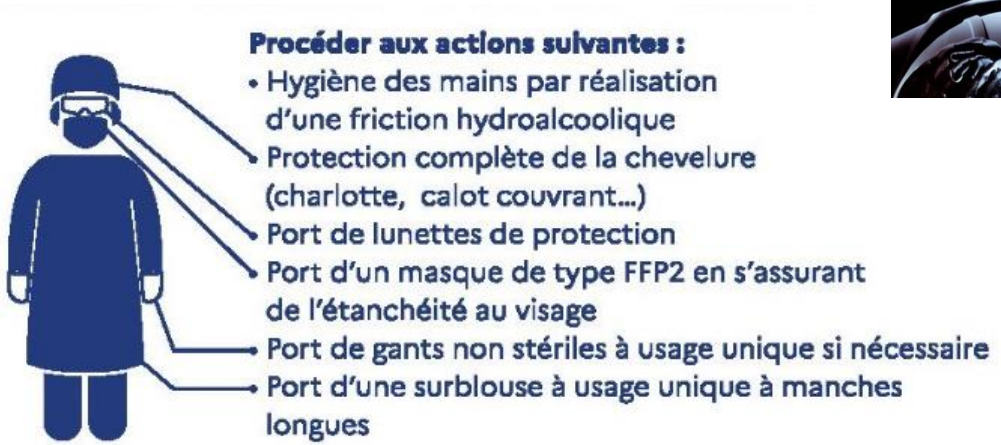
Clusters au sain de 2 hôpitaux parisiens lors de la première vague



Leducq V, Sci Res 2022

Les mesures générales

- Limiter les risques de transmission
  - Habillage des soignants

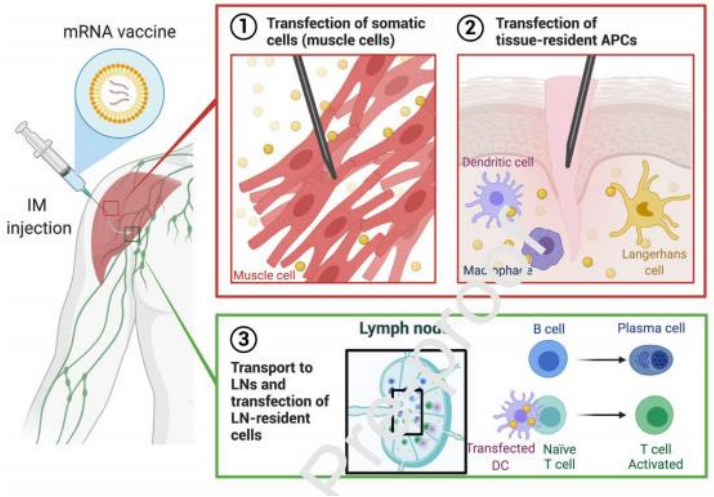


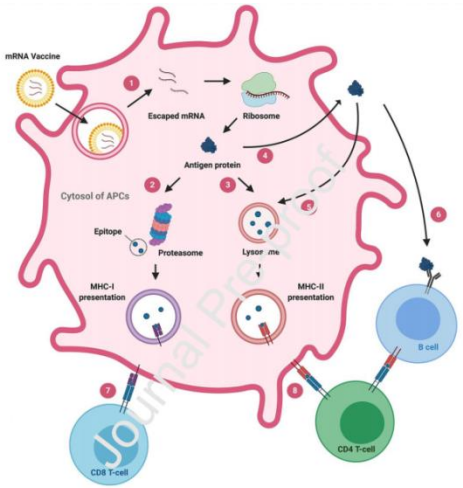
  - Limiter les visites
  - Pass sanitaire
  - Pas de covid dans les chambres à pression positive

La vaccination

- Le rôle des vaccins : Stimuler les défenses immunitaires
  - Production d'anticorps anti-COVID= <u>Réponse humorale</u> (sérologie, ROUTINE)
  - Production de cellules anti-COVID= <u>Réponse cellulaire</u> RECHERCHE)

- <u>Les vaccins à ARN:</u>
  - BNT162b1, Pfizer BioNTech®
  - mRNA-1273, Moderna ®



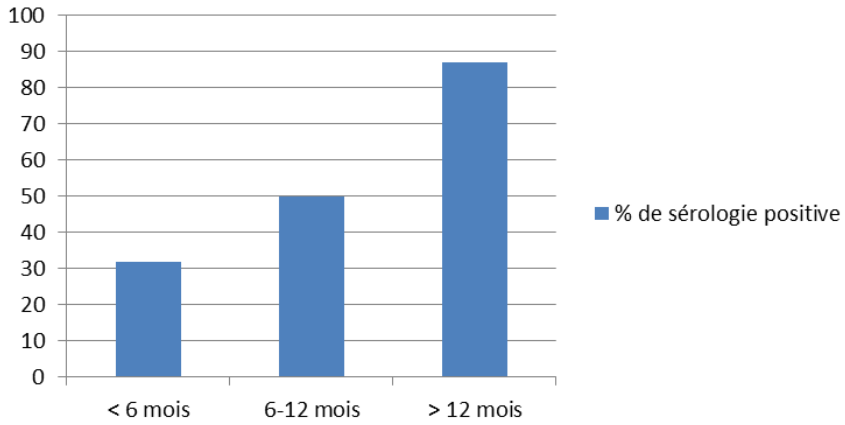


Kim, adv drug deliv rev 2021

La vaccination

- Production d'Ac après <u>1 dose de vaccin à ARN:</u>
  - N=112, CHU de Nantes
  - Sérologie + chez 62 patients (55.35%)

- Production d'Ac après <u>2 doses de vaccin à ARN:</u>
  - N= 687, 15 centres français
  - Sérologie + chez 538 patients (78%)
  - Tôt median Ig G : 749 BAU/mL, **> 250 BAU/ml: 61%**



Chevalier P, EJH 2021
Maillard A, Blood 2022

La vaccination

- Evaluation de la réponse cellulaire après vaccination
  - 45 adultes allogreffés au CHU de Nantes

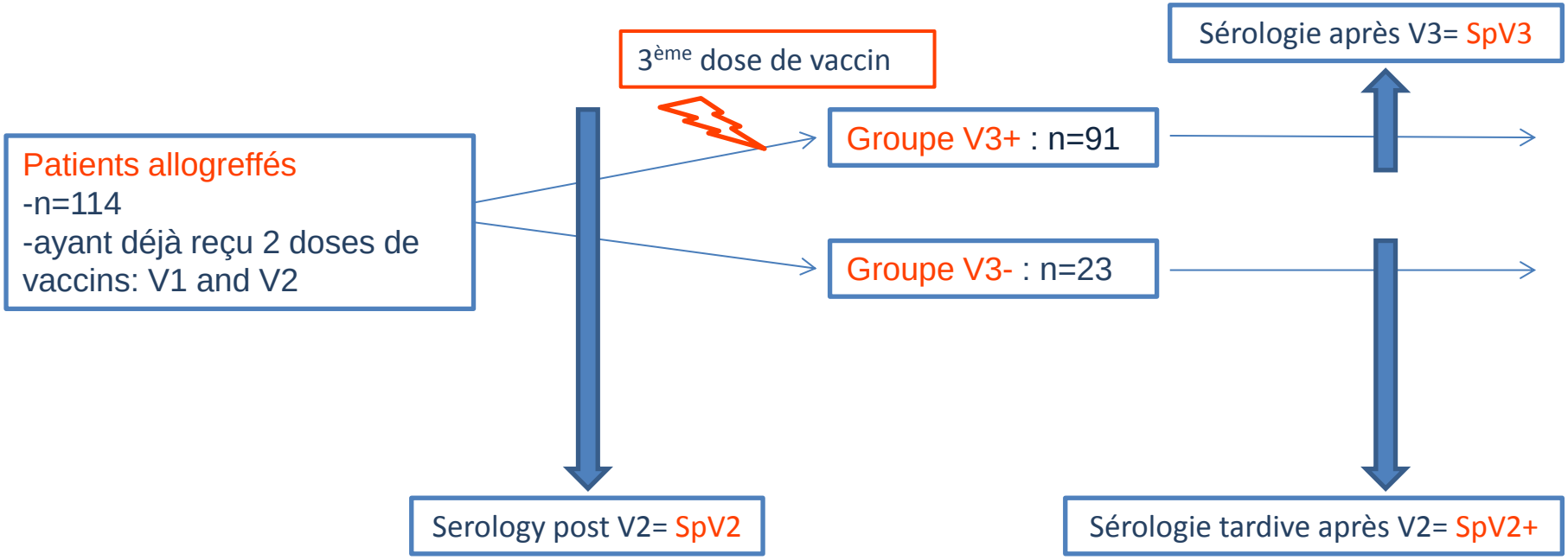
	Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Recipients (*N* = 45)				Healthy Controls (*N* = 16)
Antibody response after two doses of BNT162b2 vaccination	Yes (HR) [a] 35 (78%)		No (NHR) [b] 10 (22%)		Yes 16 (100%)
T-cell response after two doses of BNT162b2 vaccination	Yes 31 (89%)	No 4 (11%)	Yes 4 (40%)	No 6 (60%)	Yes 16 (100%)
Median time from transplant to vaccination (days) Range	1026 (126–3796)	523 (471–914)	236 (208–384)	237 (112–372)	NA

Clémenceau B, Vaccine 2022

La vaccination

- Intérêt de la 3ème dose de vaccin à ARN

V3 vs pas V3: Étude au CHU de Nantes



Le Bourgeois A, BJH 2022

La vaccination

- Intérêt de la 3ème dose de vaccin à ARN

V3 vs pas V3: Étude au CHU de Nantes

	Allotransplanted V3 received (n=91)	Allotransplanted V3 not received (n=23)
IgG titers: SpV2 vs SpV2+/SpV3		
NN	11 (12%)	4 (17%) p=0.74
Increase (NP)	22 (24%) (NP:3)	1 (4%) (NP: 1) p=0.06°
Decrease/stable	4 (4%)	7/1 (35%) p=0.0001°
HH	54 (59%)	10 (43%) p=0.25°
H at SpV2+/SpV3	73 (80%)	10 (43%) p=0.001°
Median delay V1- SV2+/SV3: days (range) = follow-up	106 (76-151)	138 (63-155)
Covid 19 infection after V1	0	0

H: >250 BAU/ml

Le Bourgeois A, BJH 2022

La vaccination

- Intérêt de la 3ème dose de vaccin à ARN

Protection vaccinale à 6 mois de la 3ème dose:

-Étude au CHU de Nantes, période variant delta (07-12/2021)

-141 adultes allogreffés: **82% taux IgG >250 BAU/ml**

-2 infections à COVID, 1 décès

Comparison of IgG titers between S1 and S2 n = 96[b]	
Negative/negative	10 (11%)
Decrease (<250 BAU/ml/≥250 BAU/ml at S2)	28 (9/19) (29%)
Increase (conversion)	4(1) (4%)
≥250 BAU/ml at S1 S2	54 (56%)

→ Intérêt de la ***4eme dose***

S1: sérologie precoce après V3, S2: sérologie à 6 mois de V3

Le Bourgeois A, BJH 2022

La vaccination

- Le vaccin ça marche mais pas chez tout les allogreffés!
  - **Les facteurs de risque d'échec:**
    - Greffe < 1an
    - GVH
    - Patient toujours sous IS
    - Taux lymphocyte < 1G/L
    - Rituximab

Autre méthode de protection:

Les Ac monoclonaux: Evusheld®

Cesaro S, Leukemia 2022

Les anticorps monoclonaux

- Bloquent l'entrée du covid dans la cellule hôte en se fixant à la protéine spike

Prophylaxie pré-exposition

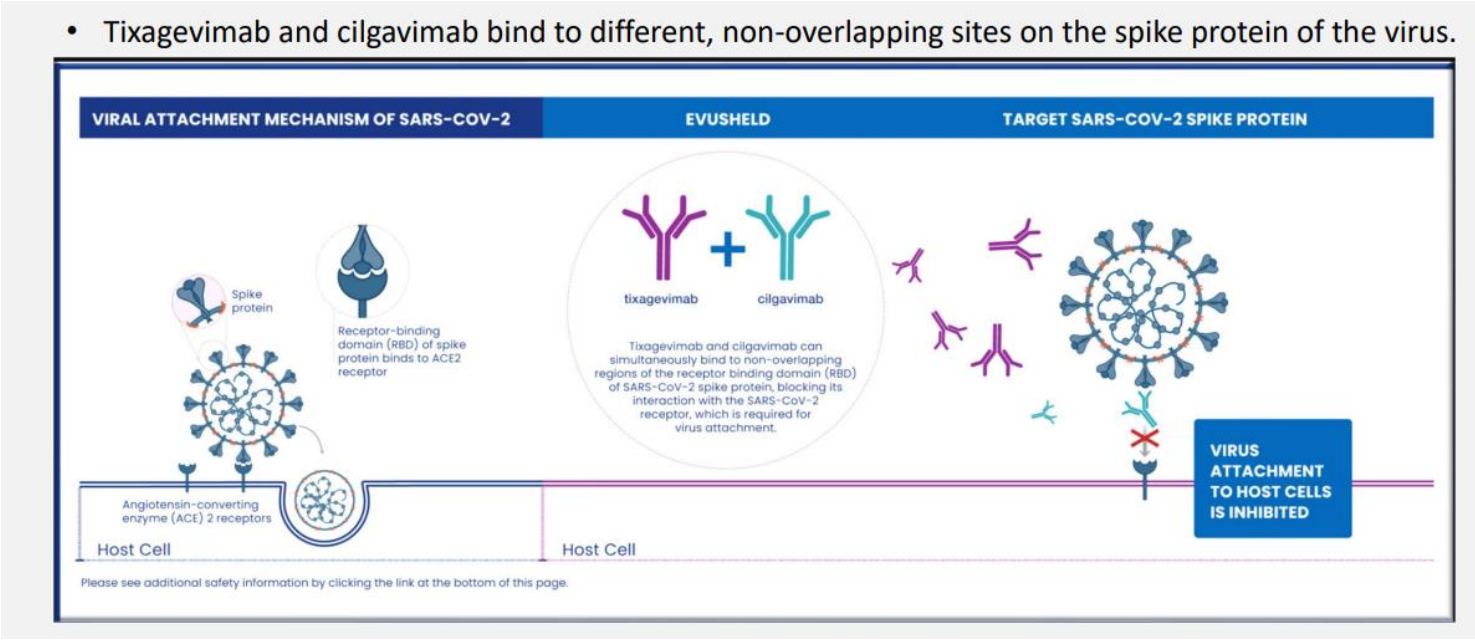
- alternative/complément de la vaccination
  - **Evusheld®**
  - ~~Ronapreve :~~ *Perte d'efficacité avec variant omicron*

Prophylaxie Post-exposition

- Ronapreve: uniquement si delta

L'Evusheld®

- Evusheld = association de 2 Ac monoclonaux (tixagevimab et cilgavimab) qui se bloquent l'interaction entre la proteine S et l'ACE → pas d'entrée du SARS CoV2 dans la cellule hôte



- Posologie: 600mg soit 300 mg de tixagevimab et 300 mg de cilgavimab en IM ou IV

L'Evusheld®

- Étude PROVENT: étude de phase III randomisée (2;1), adultes à risque de COVID grave ou CI vaccinale

Table 6 Incidence of Symptomatic COVID-19 in Adults (PROVENT)

	N*	Number of events, n (%)	Relative Risk Reduction, % (95% CI)
EVUSHELD†	3,441	8 (0.2%)	77% (46, 90)
Placebo	1,731	17 (1.0%)	

N = number of subjects in analysis; CI = Confidence Interval
* subjects were censored after receiving the vaccine or being unblinded to consider the vaccine, whichever occurred earlier
† EVUSHELD dose (150 mg tixagevimab and 150 mg cilgavimab)

- Etude spécifique chez les allogreffés: PRECOVIM

- EI: augmentation du risque d'évènement CV: limiter l'indication chez les patients ayant des Fdr CV et surveillance 30 min après l'administration

Levin MJ, NEJM 2022

L'Evusheld®

- Médicament accessible en accès précoce depuis 01/2022 pour les indications:

L'association de tixagévimab et de cilgavimab est indiquée en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Faiblement[1] ou non répondeurs[2] après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de COVID-19 tels que définis par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :
  - Receveurs de greffes d'organes solides,
  - Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques,
  - Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques,
  - Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil,
  - Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif.

- OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de COVID-19.

- Efficacité sur les variants émergents BA4 BA5?

Stratégie globale de protection contre la COVID

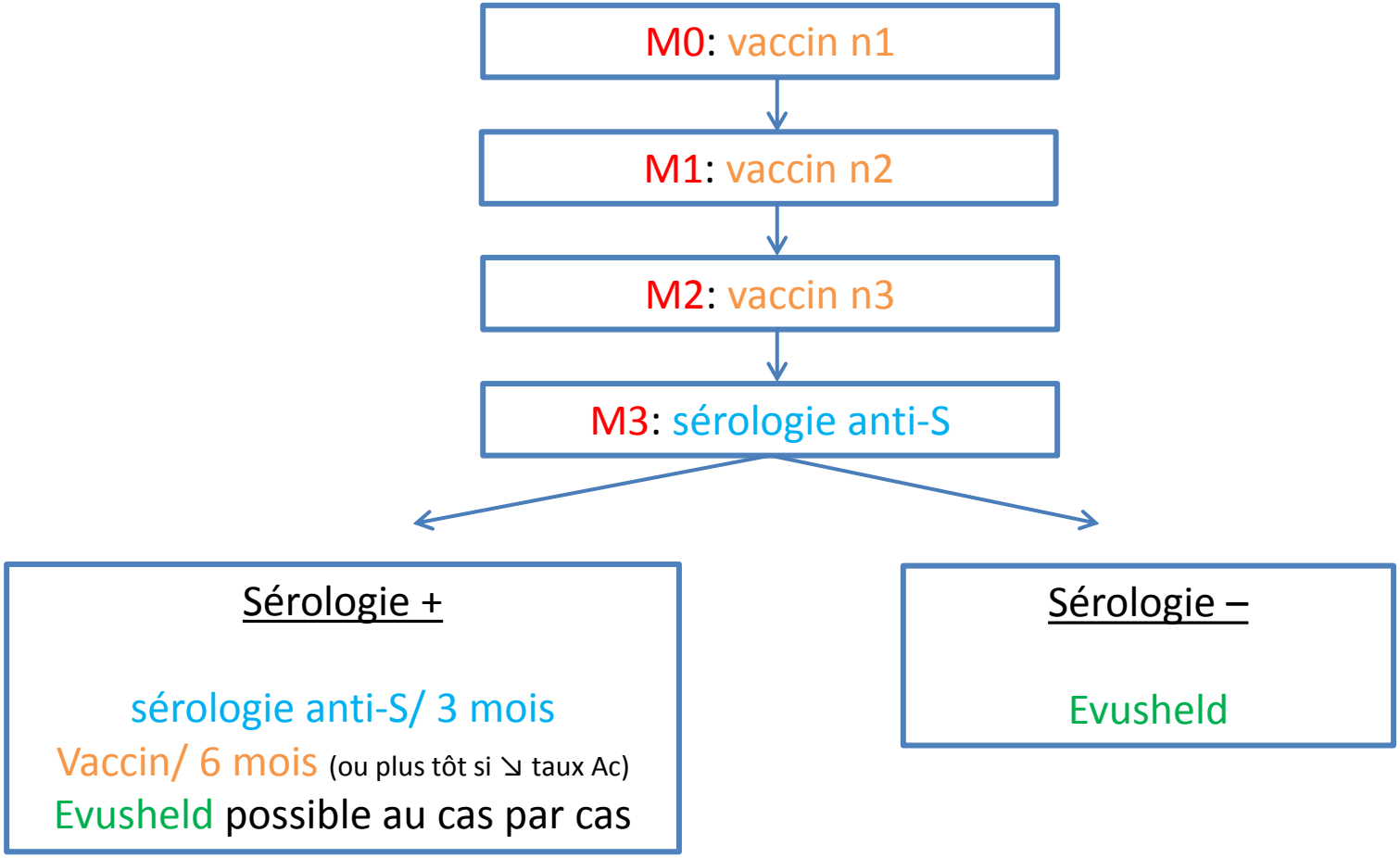
- Tout patient allogreffé doit être vacciné après la greffe quelque soit son statut (ATCD de vaccination, infection à COVID) ou /et celui de son donneur.

- La vaccination est faisable dès 6 mois post allogreffe (voir 3 mois en période épidémique)…
  - quid de l'efficacité si précocement? → place des Ac monoclonaux

Cesaro S, Leukemia 2022

Stratégie globale de protection contre la COVID

CAT pour la protection anti-SARS coV2 n'ayant pas reçu d'Ac monoclonaux



Stratégie globale de protection contre la COVID

CAT pour la protection anti-SARS coV2 après Evusheld

M0: injection d'evusheld

<u>patients ayant une chance très faible de répondre à la vaccination:</u>

= majorité des nouveaux greffés

Ex: ritu< 6 mois, GVHD en cours de traitement, encore sous IS, chimiothérapie

→2eme evusheld à M6

<u>patients ayant une chance de répondre à la vaccination:</u>

→ Revaccination M1 M2 M3

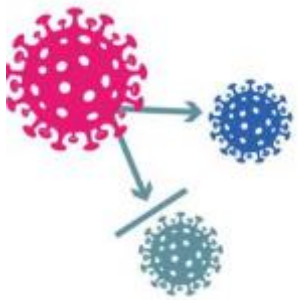
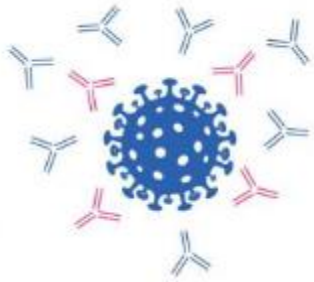
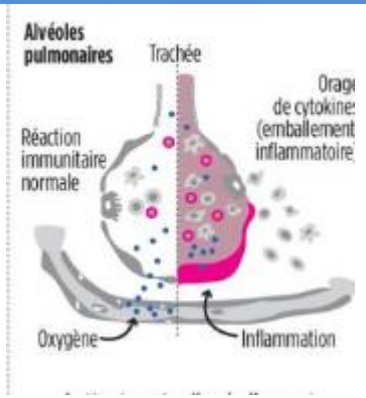
→ Surveillance sérologique à 1 mois 3ème dose puis /3 mois

→ Si Ac anti S< 250BAU/ml: evusheld ou 4eme dose en fonction du délai/ 3eme dose

Le traitement

- Différer la greffe si diagnostic de COVID chez le donneur ou le receveur, y compris asymptomatique
- Patient de patient dans les chambres à pression positive

- <u>Principales stratégies thérapeutiques contre le SARS Cov2:</u>

Antiviraux	Ac monoclonaux	Immunomodulateurs
		
<u>Action direct sur le virus en diminuant sa multiplication</u> -paxlovid® -remdesivir®	<u>Bloque l'entrée du virus</u> -evusheld® -xevudy®	<u>Lutte contre l'emballement de l'immunité</u> -tocilizumab® -dexamethasone

Le traitement

Covid non sévère

- Paxlovid
- Ac monoclonaux:
  - evusheld®
  - ~~Xevudy~~® *(perte d'efficacité sur le BA2)*

-<u>but éviter l'évolution en forme grave</u>
→ **ttt uniquement chez les personnes à risque**
-limiter les risque de transmission,
-téléconsultation

COVID nécessitant une hospitalisation

- Tocilizumab®
- dexamethasone
- remdesivir®

-hospitalisation
-oxygénothérapie
-prévention risque thromboembolique

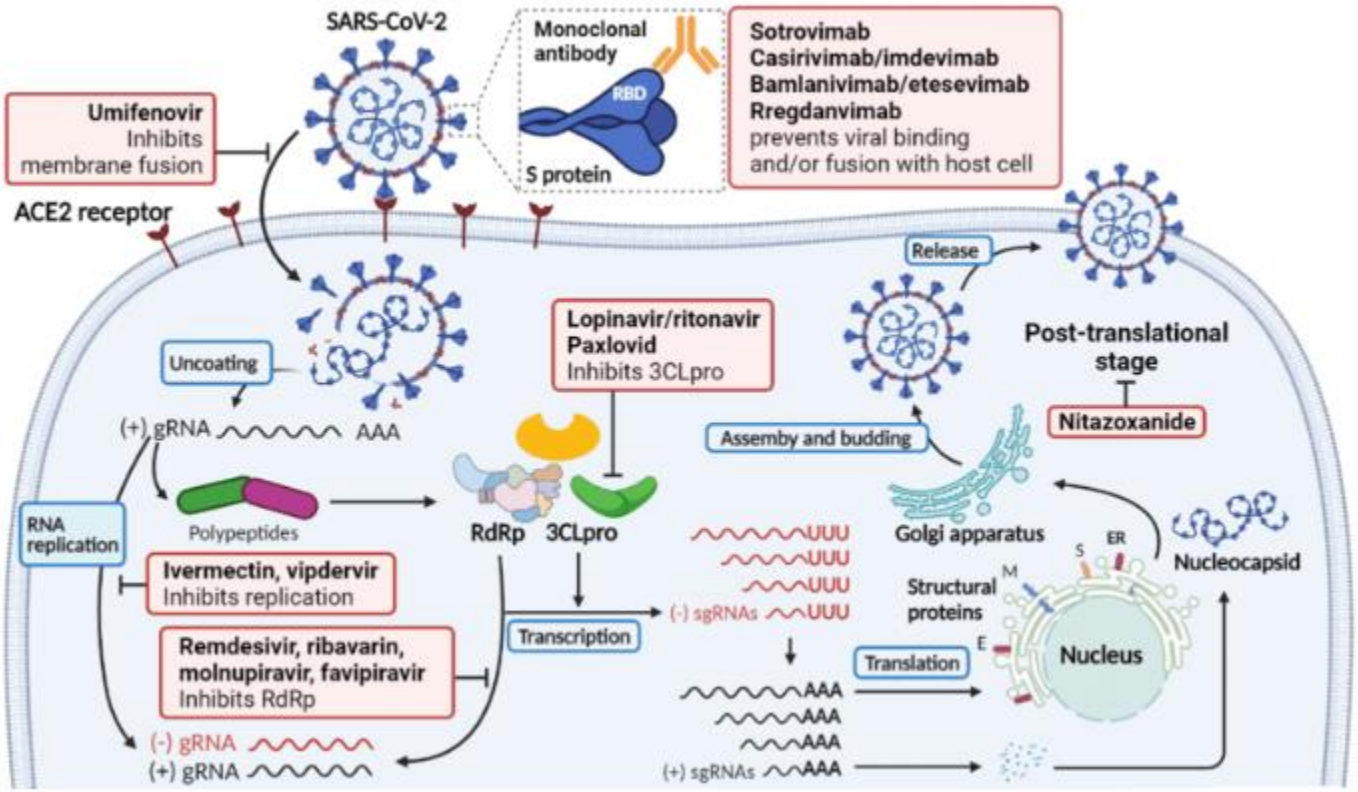
COVID en ICU

- Tocilizumab®
- dexamethasone
- remdesivir®

-hospitalisation
-IOT, DV, ECMO
-prévention risque thromboembolique

Le Paxlovid

- paxlovid: = PF-07321332/ritonavir: inhibition de la production de l'enzyme 3CL: le virus ne libère pas son matériel génétique, la réplication virale n'a pas lieu



Le Paxlovid

- Réduction du risque de progression vers une forme grave de 85,2% (étude EPIC-HR)
- Pas de donnée spécifique chez l'allogreffé
- PO, 5 jours
- À débuter dans les 5 jours suivant le début des symptômes
- Attention: interaction médicamenteuses +++ notamment néoral /anti infectieux

conclusion

- Problématique toujours d'actualité
- Mortalité persistante y compris à l'ère vaccin et Ac monoclonaux
- Vigilance +++ vis-à-vis de l'émergence de nouveau variant → risque de perte d'efficacité ttt préventif
- Surveillance sérologique rapprochée: Perte d'efficacité plus rapide protection vaccinale
- Besoin d'étude spécifique vis-à-vis de la protection des allogreffés par les Ac monoclonaux et des ttt anti-viraux