



« Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19
chez des patients suivis au service de Médecine Interne et
Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/
immunosuppresseurs ou polychimiothérapie »
(VAC-MIOH).
A propos de 61 cas

MEMOIRE PRESENTE PAR

DOCTEUR MELIANI Kaoutar.

Né le 15/05/1991.

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : MEDECINE INTERNE

Sous la direction du Professeur BERRADY GHIZLA NE

Pr BERRADY GHIZLANE
Chef de service
Médecine Interne / Onco-Hématologie
Hôpital Mohammed VI - Fes

Session Juin 2023

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	3
II. Matériels et méthodes	6
III. Résultats	12
A. Données démographiques	12
1. Présentation globale.....	12
2. L'âge	13
3. Le sexe	14
4. Les comorbidités de la population	15
B. Données cliniques et biologiques	16
1. Répartition de la population en fonction des pathologies.....	16
2. Bilan Biologique	17
C. Données thérapeutiques.....	18
1. Les traitements reçus	18
2. Vaccination	20
3. Dosage moyens des ac IgG anti spike S	21
IV. Etude Analytique	23
1. La survie médiane	23
2. L'évolution des sérologies au cours de l'étude	26
3. Anti-TNF	30
4. Corticothérapie	30
5. Rituximab	30
6. Colchicine	31
V. EN PRATIQUE	32
VI. Discussion	34
VII. Conclusion	39
RÉSUMÉ.....	41
REFERENCES	44
Liste des figures	48
Les abréviations	48
Annexe	49

I. INTRODUCTION :

Lors la pandémie de la covid-19, des recommandations préliminaires ont été publiées sur l'anticipation des scénarios possibles de vaccination et les personnes à vacciner en priorité, qui ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'une décision sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner.

La vaccination est une prévention primaire, qui consiste à agir en amont de l'apparition de la COVID-19. Elle reste un des moyens les plus efficaces pour protéger contre la maladie le sujet vacciné, mais aussi, elle permettra de contrôler la propagation du virus et de réduire la mortalité et la morbidité liées à l'infection virale. Les vaccinations sont recommandées dans le cadre de soins et présentent une pierre angulaire dans la thérapie préventive pour les patients atteints d'hémopathies ou de maladies auto immunes. (1)

La glycoprotéine spike du SARS-CoV-2 est la cible moléculaire de la plupart des vaccins actuellement utilisés.

Le Maroc a opté initialement pour le vaccin recombinant contre le coronavirus chadox1 ncov-19 d'AstraZeneca dont l'efficacité est estimée à 70 %. A l'heure actuelle, les effets indésirables du nouveau vaccin sont très rares, de l'ordre de 1 sur 100 000. Puis les vaccins SINOPHARM, PFIZER ont rejoint l'arsenal disponible afin de promouvoir la campagne vaccinale.

Les personnes ayant une maladie nécessitant des immunosuppresseurs ou polychimiothérapies n'étant pas représentées suffisamment dans les essais cliniques de phase 3 sur les vaccins contre COVID 19, ce groupe de patients a fait l'objet de plusieurs études afin d'évaluer l'efficacité des vaccins et leur tolérance chez cette population particulière.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Et bien évidemment cela implique les vaccins récemment mis sur le marché contre covid 19. D'une part, par ce que ces patients représentent un groupe de patients particulièrement vulnérable. Et d'autre part, parce qu'ils courent un risque significativement plus élevé à la fois de contracter des infections par le SARS-CoV-2 et de souffrir d'une évolution plus grave de la COVID-19 par rapport aux personnes sans maladies chroniques. (2) (3)

Cependant, les connaissances sur l'efficacité des vaccins SARS-CoV-2 chez les patients atteints d'hémopathie ou maladies auto immunes activement traitées continuent d'émerger, car ces groupes de patients avaient été exclus des études pivots menant à l'approbation de ces vaccins. (4) (5)

Une vigilance particulière est donc mise en place dans les différents services au MAROC comme dans d'autres pays au profit de ces patients vulnérables.

A ce jour, la sérologie post vaccinale n'est pas recommandée pour les patients immunodéprimés et ne conditionne pas la 3^{ème} dose.

En attendant le résultat des recherches en cours, le ministère de la Santé et la protection sociale a ainsi mis en place l'administration d'une troisième dose pour les personnes immunodéprimées.

La question a dès lors été posée de savoir si une sérologie post-vaccinale pourrait permettre de décider de la pertinence de cette troisième dose.

La HAS considère que les conclusions qu'on peut tirer d'une sérologie post-vaccinale chez les immunodéprimés sont aujourd'hui très incertaines. Un test positif pourrait notamment s'avérer faussement rassurant sur la protection effective.(2)

En effet, il n'est pas aujourd'hui possible de définir une valeur-seuil de taux d'anticorps permettant d'assurer une protection. De plus, ces corrélats de

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

protection pourraient reposer sur le taux d'anticorps neutralisants, anticorps qui ne peuvent être quantifiés par une sérologie simple (même si dirigée contre le domaine RBD de la protéine virale Spike). Enfin, la réponse humorale n'est pas la seule à entrer en jeu, la réponse immune cellulaire étant également déterminante dans la réponse aux vaccins contre la Covid-19. (2)

Objectifs de l'étude :

1. Evaluer l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapies.
2. Comparer l'immunogénicité du vaccin anti COVID-19 chez ces patients en fonction du traitement reçus et la pathologie sous-jacente.

II. Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective étalée sur 1 an de janvier 2021 à décembre 2021, menée au service de Médecine Interne et Onco -Hématologie, en collaboration avec le laboratoire central du CHU Hassan II de Fès, et le Service d'Epidémiologie, recherche clinique et santé communautaire.

Nous avons inclus 94 patients initialement, puis 61 patients ont rempli les conditions jusqu'à la fin de l'étude. Ils étaient tous sous immunosuppresseurs ou poly chimiothérapie, ayant reçu la vaccination anti covid 19.

Nous avons réalisé une série de sérologies au nombre de neuf, répartis comme suit :

- Sérologie 1 (S1) : Avant la vaccination.
- Sérologie 2 (S2) : 21 jours après le premier vaccin.
- Sérologie 3 (S3) : J+49 après le premier vaccin.
- Sérologie 4 (S4) : 3 mois après le premier vaccin.
- Sérologie 5 (S5) : 6 mois après le premier vaccin.
- Sérologie 6 (S6) : 9 mois après le premier vaccin.
- Sérologie 7 (S7) : 12 mois après le premier vaccin.

Des visites présentielle ont été programmées régulièrement pour évaluer l'évolution de la maladie et l'adhérence du traitement pendant cette période de

l'étude.

Le paramètre étudié dans notre étude est le dosage SARS-COV-2 IgG qualitatif et quantitatif qui est un dosage immunologique micro particulaire par chimio-luminescent utilisé pour la détection qualitative et la détermination quantitative des anticorps IgG dirigés contre le SARS-COV-2 dans le sérum et le plasma humains sur l'analyseur ARCHITECT i System, la détection des IgM n'était pas effectuée.

Le dosage SARS-COV-2 IgG II quantitatif est utilisé comme aide dans le diagnostic d'une infection par le SARS-COV-2 en association avec le tableau clinique et d'autres tests. Le dosage est également utilisé comme aide pour l'évaluation du statut immunitaire d'individus avec la mesure quantitative des anticorps IgG dirigés contre le domaine de fixation du récepteur RDB de la protéine Spike du SARS-COV 2.

Dans notre étude les patients avaient bénéficié de différents vaccins disponibles aux centres de vaccination notamment, Sinopharm, Astra Zeneca et Pfizer, que ce soit des vaccins à ARNm, à vecteur viral ou vaccin vivant atténué, tous les participants ont bénéficié des deux doses, afin d'évaluer la réactivité de l'immunité et la variabilité de la cinétique des sérologies effectués, 21% ont reçu leur 3 ème dose.

Afin de mieux étudier notre population, on l'a divisé en 4 grands groupes selon les traitements reçus :

- Un premier groupe de patients suivis pour pathologie auto-immunes sous immunosuppresseurs en médecine interne :

Cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, Azathioprine et les anti-TNF alpha (influximab, adalimumab).

Les Antimétabolites méthotrexate, et les immunomodulateurs type antipaludéen de synthèse, et la colchicine ont été inclus aussi.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

- Un 2ème groupe de patients suivis pour hémopathies malignes sous polychimiothérapies type : Thalidomide lenalidomide, polychimiothérapie (ABVD, BEACOPP, VDT, CDT, LITAK, Inhibiteur de thyrosine kinase)
- Un 3ème groupe de patients sous corticothérapie sup à 10mg/jr seuls.
- Un 4ème groupe de patients sous anticorps monoclonal type anti CD20 ciblant les lymphocytes B seul ou en association avec une polychimiothérapie. (Rituximab+/- Polychimiothérapies).

1. Recueil des données :

Les données ont été recueillies de façon prospective, elles concernent les données socio-démographiques, les antécédents d'infection par COVID 19, la pathologie ainsi que le traitement en cours, et les données biologiques (la numération formule sanguine +Vitesse de sédimentation +CRP+ Electrophorèse des protéides sériques).

2. Le suivi des participants :

Le suivi des sujets de la cohorte a été assuré de deux façons :

- Un recueil et un suivi téléphonique régulier des effets secondaires dans les suites de vaccination. En cas de détection d'un effet indésirable, une fiche de pharmacovigilance a été remplie (Voir annexe) selon les recommandations du ministère de la santé et de la protection sociale.
- Un suivi par les sérologies tout au long de l'étude. Le patient a été informé régulièrement de ses résultats.

3. Analyse biologique :

Les tests sérologiques étaient effectués sur des échantillons frais, le préleveur établie une prise de sang dans un tube sec déjà identifié, les prélèvements sont acheminés au laboratoire au niveau de l'unité de sérologie. Nous avons réalisé un dépistage systématique de l'infection COVID-19 par une sérologie qualitative avant la première dose de vaccin.

Le test sérologique utilisé en premier lieu dans le cadre d'études pré vaccinales de séroprévalence est un test qualitatif qui détecte les IgG dirigées contre la protéine nucléocapside N (anti-N).

Le second test sérologique dans le cadre des études post vaccinales d'immunogénécité utilisé est quantitatif, détectant les IgG dirigées contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (anti-S) avec un taux d'anticorps supérieur à 50, conformément aux recommandations d'usage du kit.

4. Les analyses statistiques:

La saisie des données a été réalisée sur un registre électronique :

- ✓ Une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques a été faite en premier temps.
- ✓ Une analyse univariée a été réalisée par l'intermédiaire du test de Student (t-test) pour comparer les moyennes et par l'intermédiaire du Chi -test pour comparer le pourcentage

5. Considérations éthiques :

➤ Confidentialité des données

La confidentialité des informations concernant les participants est maintenue tout au long de l'enquête. Tous les sujets qui ont participé à l'étude ont reçu un numéro d'identification dans l'étude qui a été noté sur le dossier médical et les échantillons. Les données reliées à l'identité d'une personne, sont tenues confidentielles et anonyme, et elles sont traitées de façon séparée des informations faisant l'objet de l'étude.

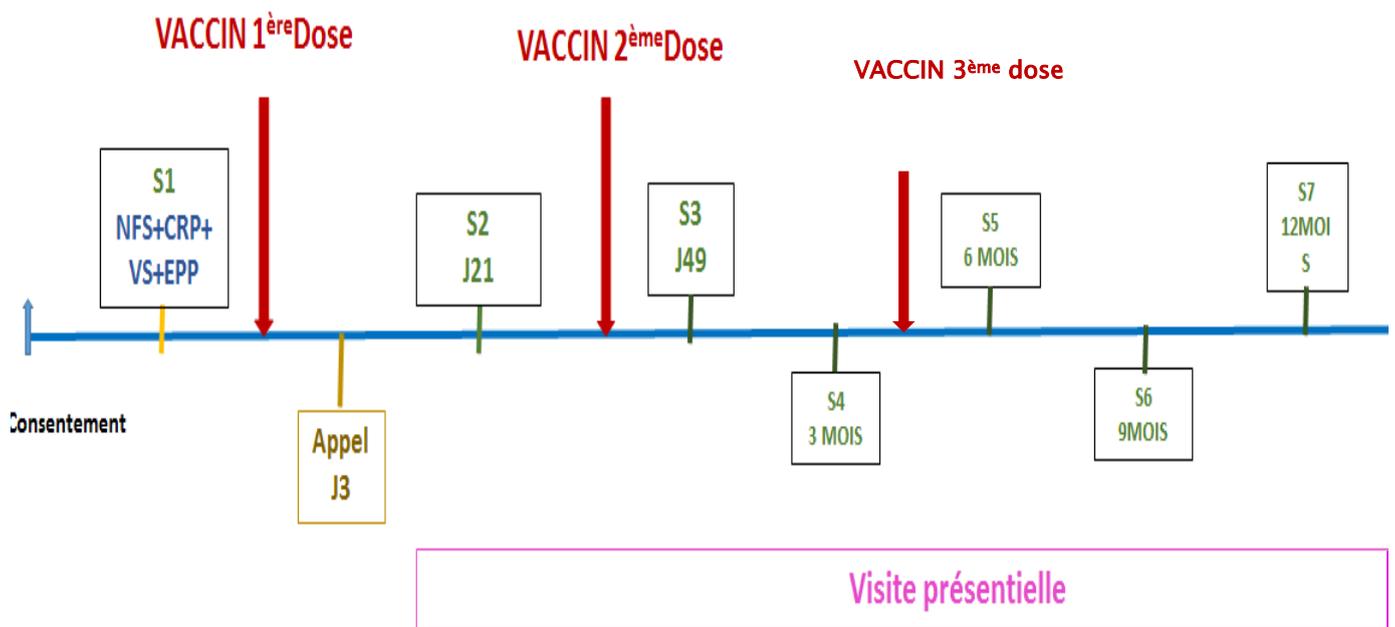
L'avis favorable sur l'ensemble du protocole et des documents d'information est obtenu auprès du Comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. (N= 09/21)

➤ Consentement éclairé

Les personnes participantes à l'étude ont reçu une lettre d'information décrivant les objectifs, le déroulement de l'étude, les moyens de communication des résultats ainsi que les droits des individus notamment celui de pouvoir se retirer à tout moment de l'étude. Également, cette lettre les a informés du traitement automatisé des données les concernant, de leur droit d'opposition, ainsi que de leur droit d'accès et de rectification concernant le traitement de leurs données. Le consentement éclairé par signature du formulaire de consentement est conservé au sein du service de médecine interne et onco-hématologie, au CHU HASSAN II de Fès. (Voir annexe)

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

6. Design de l'étude :



III. Résultats :

A. Données démographiques :

1. Présentation globale:

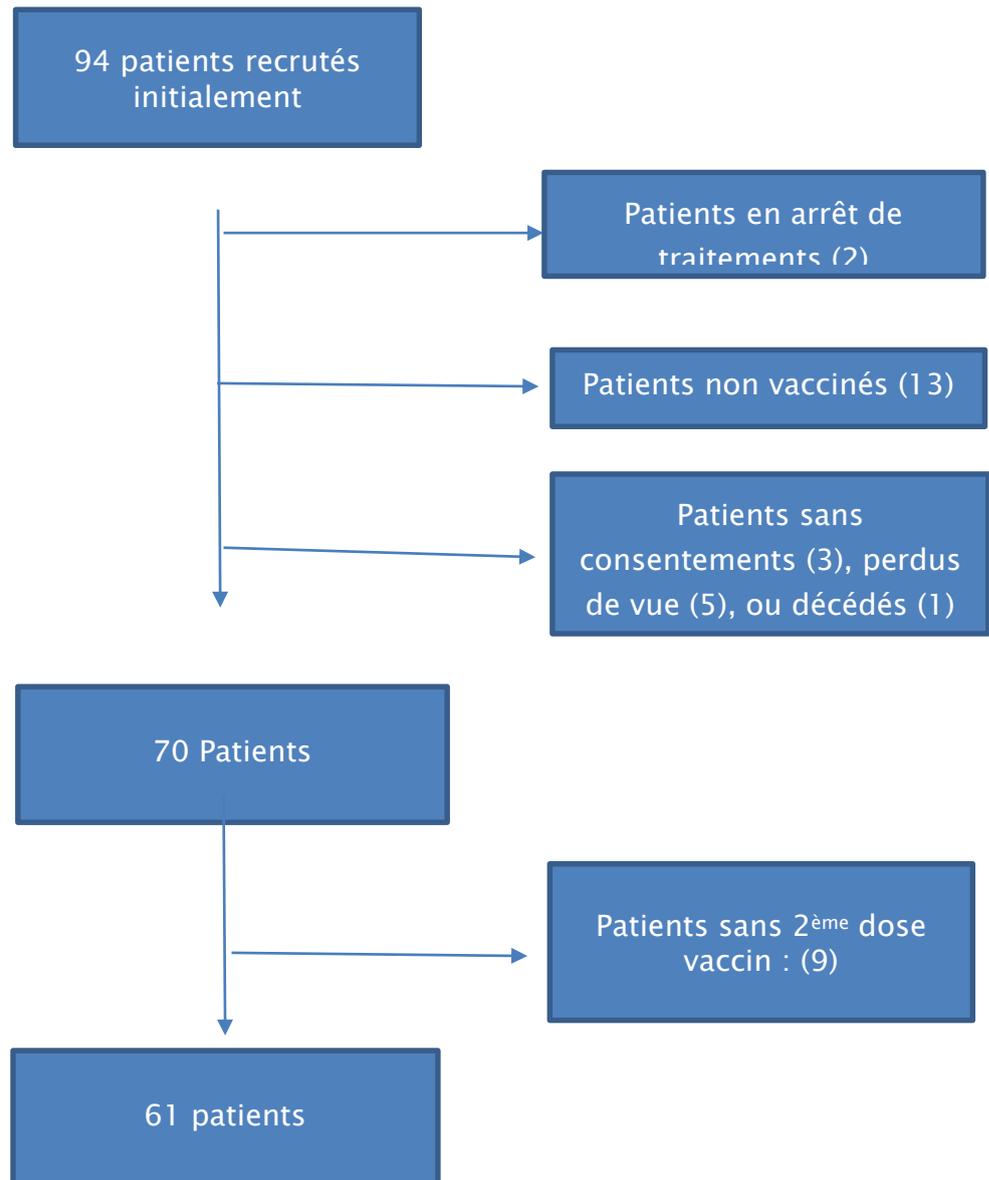


Figure 2 : Diagramme du consort

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Le digramme (Fig.2) ci-dessus représente l'échantillon de l'étude :

Soixante-un patients ont adhéré à l'étude suite aux évènements expliqués au diagramme. Par la suite le design de l'étude décrit précédemment explique globalement le déroulement de toutes les étapes suivantes.

2. L'âge :

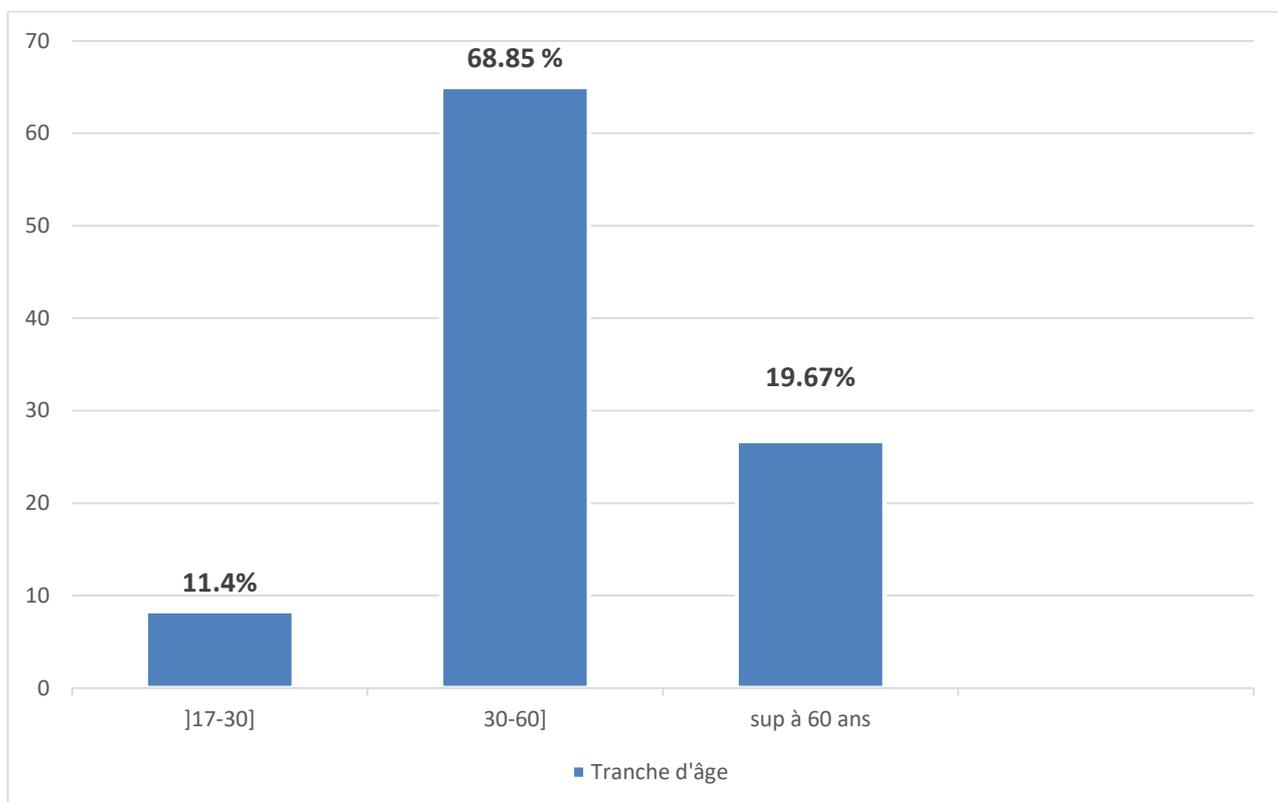


Figure 3 : Répartition en Tranche d'âge en %

La moyenne d'âge de notre population finale est de 50 ans +/- 14.85 [17-75]

La répartition de notre population d'étude selon l'âge se définit comme suit :

- Les patients âgés entre 17 et 30 ans sont au nombre de 7 soit 11.4 %.
- Les patients âgés entre 30 et 60 ans sont au nombre de 42 soit 68.85%.
- Les patients âgés entre 60 et 76ans sont au nombre de 12 soit 19.67%.

3. Le sexe :

On note une légère prédominance féminine, au nombre de 33 patientes contre 28 patients.

Le sex ratio F/ H est de 1.10.

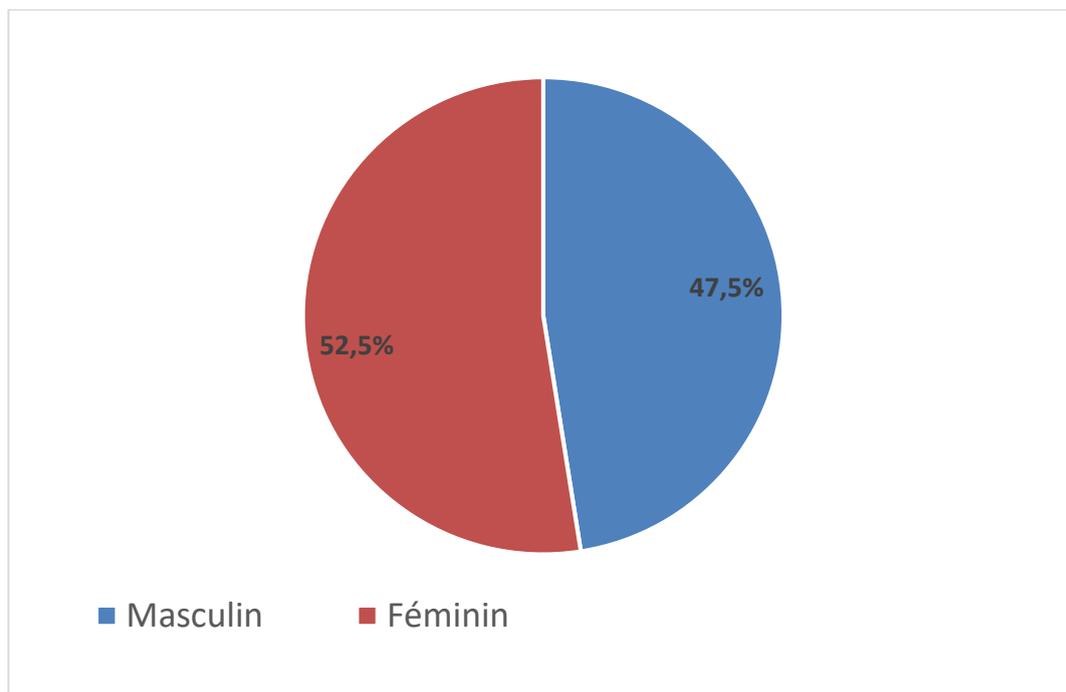


Figure 4 : Répartition du sexe

4. Les comorbidités de la population :

Nous avons étudié les comorbidités de nos patients :

Le tabagisme est prédominant chez 11,5 % soit 7 patients, le diabète et l'hypertension artérielle sont trouvés chez 4 patients. Tandis que l'obésité, une insuffisance cardiaque gauche et l'insuffisance rénale étaient trouvés chez un patient chacun.

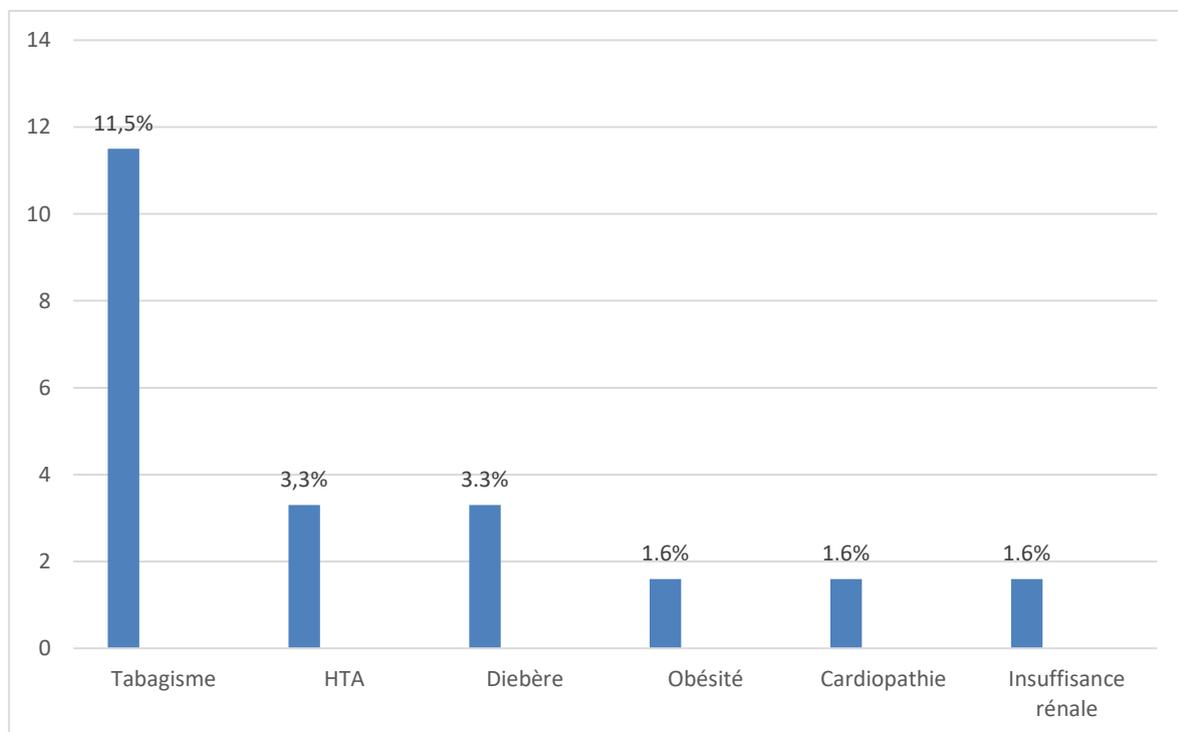


Figure 5 : Répartition des comorbidités de la population étudiée

B. Données cliniques et biologiques :

1. Répartition de la population en fonction des pathologies:

Nos patients étaient répartis en deux catégories selon la pathologie sous-jacente :

Les pathologies auto immunes marquées par le lupus, les vascularites représentés par le groupe moyen et petits vaisseaux. Les connectivites ont présenté 17.4% des pathologies sous-jacentes.

Les hémopathies sont prédominées par les syndromes lymphoprolifératifs (61.12%) : LMNHB diffus à grandes cellules (43.12%).

La durée médiane d'évolution de leur pathologie, avant la 1 ère vaccination est de 48 mois avec un écart type de (3,87) mois.

<u>Les hémopathies</u> 63.3 % (soit N= 38)		<u>Les maladies auto-immunes</u> 36.7 % (soit N= 23)
Lymphome B diffus à grandes cellules	43.12 %	Connectivite 17.4%
Leucémie myéloïde chronique	23.8 %	Uvéite 9.7%
Myélome multiple	12 .95 %	Vascularite 4.8%
Maladie de Hodgkin	10.26%	Maladie de vaquez 3.2 %
Leucémie lymphoïde chronique	7.74%	Thrombocytémie essentielle 1.6 %
Leucémie à tricoleucocytes	2.55%	

Tableau 1 : Les pathologies de notre population

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

2. Bilan Biologique :

On a étudié paramètres biologiques suivants chez nos patients avant le 1^{er} prélèvement sanguin S1.

- **Les anomalies de l'hémogramme :**

L'anémie était retrouvée chez 42% des cas, la lymphopénie chez 24.6 % des cas et la neutropénie chez 9.8% des cas.

- **A l'électrophorèse des protéines,**–39% des cas avaient un profil inflammatoire.
- **La vitesse de sédimentation** était élevée chez 49% de notre population.
- **Une CRP** supérieure à 6 a été trouvé chez 44,3 % des patients.

Données biologiques	Nombre De patients (N)	Pourcentage (%)
<u>1 / NFS :</u>		42.6
Anémie	25	
lymphopénie	15	24.6
Neutropénie	5	9.8
Leucopénie	10	16.4
<u>2/EPP :</u>		
Hypergammaglobuline	23	39.3
Hypogamma-globulnémie	1	1.7
Pic monoclonal	6	9.8
<u>3/Vs accélérée :</u>	30	49
<u>4/CRP >6 :</u>	26	43

Tableau 2 : Répartition des anomalies biologiques :

C. Données thérapeutiques:

1. Les traitements reçus :

Les traitements reçus étaient ont été répartis en 4 groupes :

- Un premier groupe de patients sous immunosuppresseurs des pathologies auto-immunes présente 31.50% :

Cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, Azathioprine et les anti-TNF alpha (infliximab, adalimumab).

Les Antimétabolites comme méthotrexate ont été utilisés chez un seul patient chacun soit 1.3%.

Les immunomodulateurs type plaquenil et la colchicine ont été utilisées chez 8 patients et 7 patients respectivement soit 12.8 et 11.6 %. Ces derniers étaient inclus tous au sein du même groupe.

- Un 2^{ème} groupe de patients des hémopathies sous polychimiothérapies présente 34% :

Thalidomide lenalidomide, polychimiothérapie (ABVD, BEACOPP, VDT, CDT, LITAK, Inhibiteur de thyrosine kinase)

- Un 3^{ème} groupe de patients sous corticothérapie sup à 10mg/jr seuls. (18%)
- Un 4^{ème} groupe de patients sous anticorps monoclonal type anti CD20 seul ou en association avec une polychimiothérapie. (R+/- Polychimiothérapies) présente 28%.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

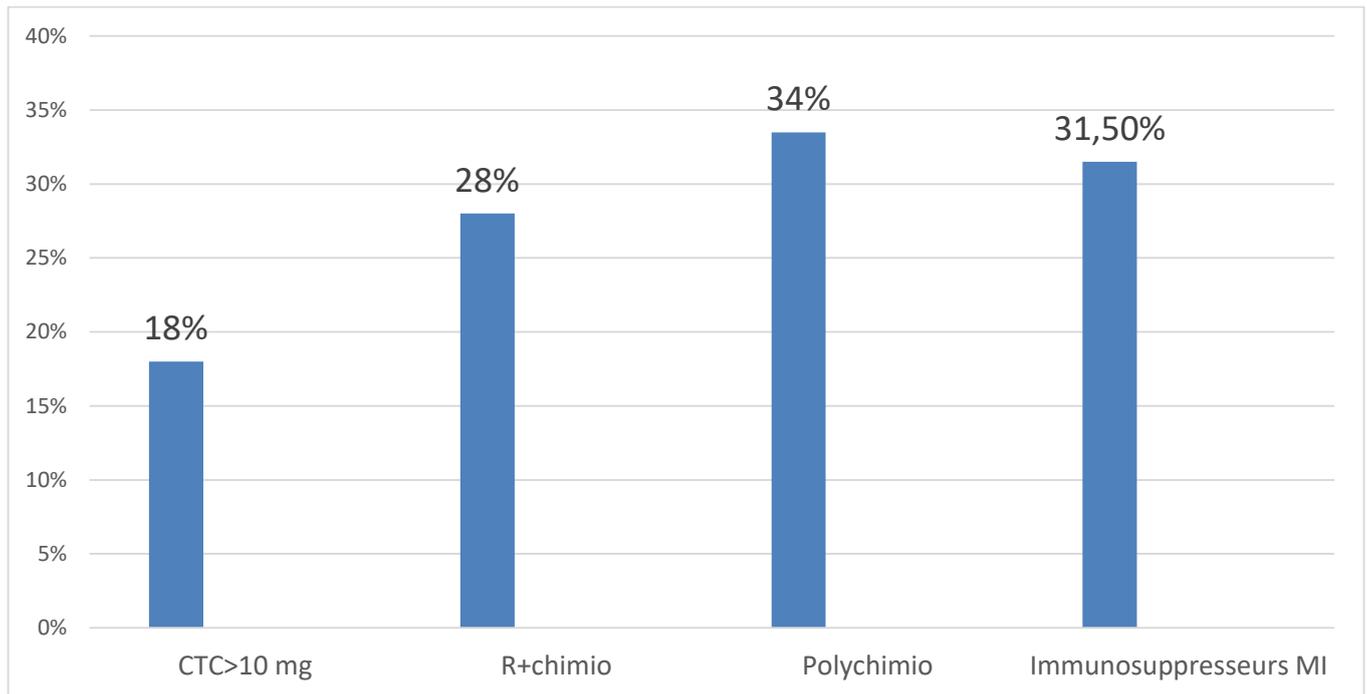


Figure 6 : Répartition des patients selon des traitements reçus :

Pour les patients suivis pour des hémopathies malignes, on a détaillé plus le nombre de lignes thérapeutiques reçues, afin d'étudier l'impact sur l'immunogénécité et la survie de nos patients.

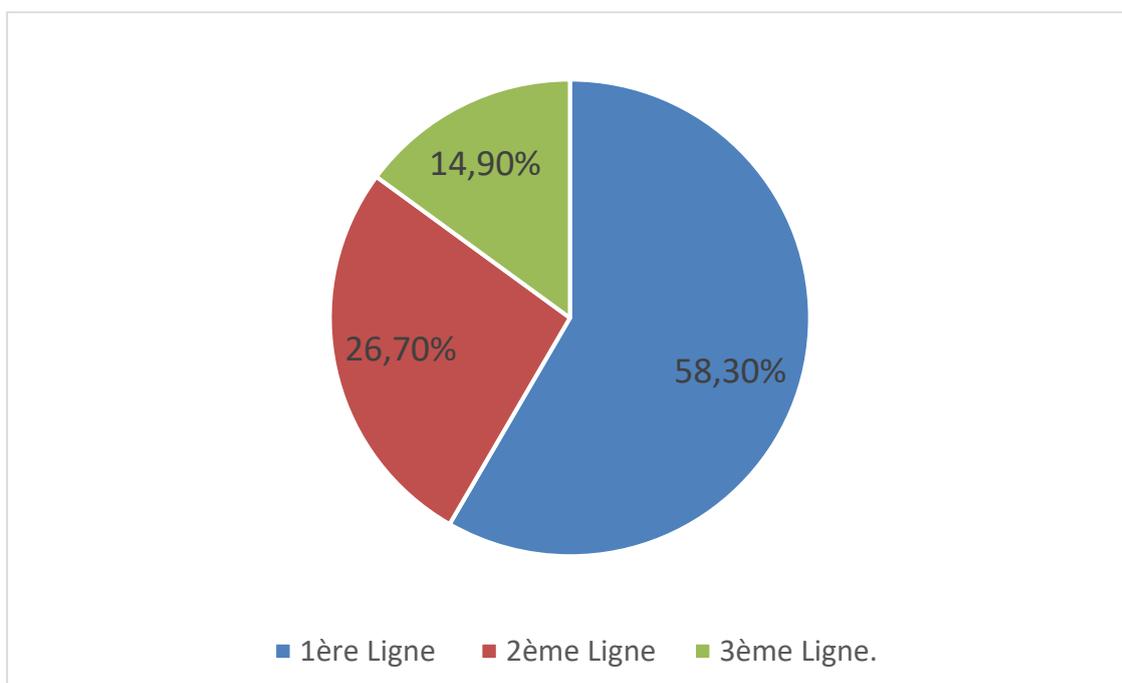


Figure 7 : Répartition selon le nombre de Ligne Thérapeutiques

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

2. Vaccination :

Tous nos patients ont reçu la 2 ème dose vaccinale ou 1er boost, et seuls 20% ont reçu le 2 ème boost ou 3 ème dose vaccinale :

- 33 patients ont reçu Astrazeneca.
- 24 patients ont reçu Moderna.
- 4 patients ont reçu Pfizer.

Les délais en jours entre dernière perfusion en intraveineux d'un immunosuppresseur ou chimiothérapie et le vaccin sars covid:

On a exclu les traitements médicaux qui sont pris au quotidien notamment (mycophénolate mofétil, azathioprine, inhibiteur thyrosine kinase, thalidomide ou corticothérapie, antipaludien de synthèse, colchicine))

Les perfusions comprennent : le Rituximab seuls ou associés à la poly chimiothérapie, les bolus de solumédrol, les chimiothérapies, cyclophosphamide et l'anti-TNF alpha.

Le délai moyen entre dernière cure et 1 er vaccin	Le délai moyen entre dernière cure et 2 ème vaccin	Le délai moyen entre dernière cure et 3 ème vaccin
68 jours +/- 10 jr	84 jours +/- 15jr	14 jours +/- 5jr

Tableau 3 : Délais en jours entre le vaccin et dernière cure.

3. Dosage moyens des ac IgG anti spike S :

Afin de décrire l'évolution médiane des sérologies tout au long de l'étude, nous avons procédé par une analyse des moyennes à chaque moment de l'étude :

Le 1^{er} prélèvement (S1) a été effectué avant la mise en place de toute vaccination, le vaccin a été reçu dans les 15 jours qui suivent afin de pouvoir faire une 2^{ème} sérologie à j+21, Un 3^{ème} prélèvement (S3) fait à j+49. Le 4^{ème} prélèvement se fait à 3 mois (S4), puis à 6 mois (S5) puis à 9 mois (S6) puis au 12^{ème} mois (S7).

Les 1^{ers} prélèvements ont été effectués afin d'éliminer les patients ayant déjà eu le covid.

Le test sérologique utilisé en premier lieu dans le cadre d'études pré vaccinales de séroprévalence est un test qualitatif qui détecte les IgG dirigées contre la protéine nucléocapside N (anti-N). Le résultat était considéré comme positif si le taux d'anticorps était supérieur à 1,4 et indéterminé s'il était compris entre 0,49 et 1,4.

La séroconversion ou la réponse vaccinale est définie comme taux d'anticorps IgG dirigées contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 (anti-S) supérieur à 50 représentés à partir de S2 jusqu'au S7.

R : réponse vaccinale / NR : pas de réponse vaccinale

S2 (J+21)		S3 (49jr)		S4 (3mois)		S5 (6mois)		S6 (9 mois)		S7 (12mois)	
R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR
22	39	18	43	14	47	26	35	21	40	28	33

Tableau 4 : La séroconversion en nombre dans notre étude :

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Moyennes des IgG Ecart type

S1	87,3747	173,46954
S2(j21)	1105,436	5794,7152
2	786,981	1718,2118
S4 (3mois)	2048,769	7348,330
S5 6 MOIS	1845,878	3704,3110
S6 (9mois)	1002,458	2361,9839
S7 (12 mois	1500,454	2500,12

Tableau 5 : La moyenne des sérologies

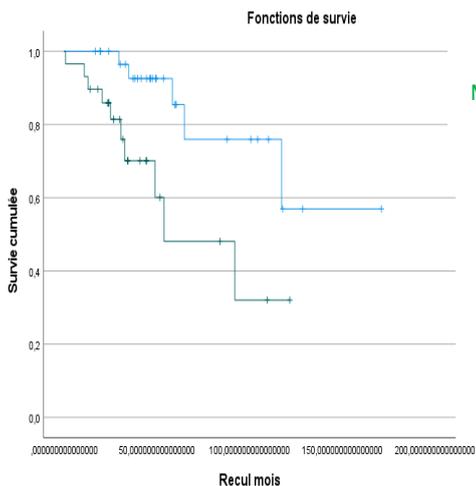
IV. Etude Analytique :

1. La survie médiane :

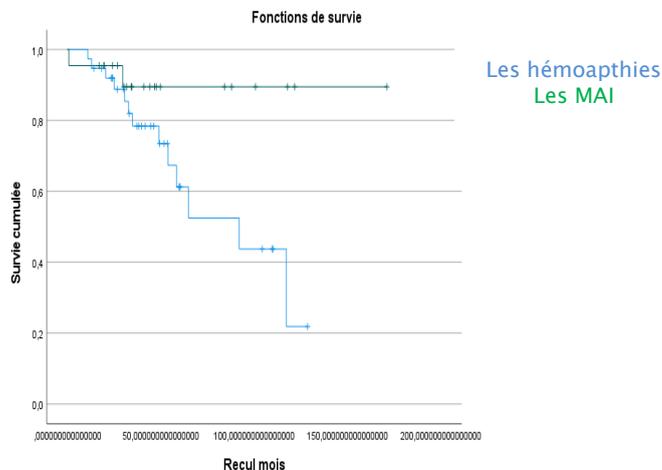
Afin d'étudier au mieux notre étude, on a identifié les facteurs impactant la survie médiane de notre population. Nous avons procédé à une analyse uni variée en étudiant plusieurs paramètres : la différence d'âge, le sexe, les comorbidités, les différents marqueurs biologiques (NFS, VS, CRP, EPP) la pathologie sous-jacente, les différents traitements reçus.

- L'analyse uni variée a permis d'établir une association significative entre la survie globale et le sexe féminin avec une survie médiane meilleur chez le sexe féminin ($P = 0.09$).
- Une association significative entre la survie médiane et les patients suivis pour hémopathie avec une survie meilleure chez les patients suivis pour maladies auto-immunes ($P=0.05$)
- Une association significative entre la survie médiane et la leucopénie et la lymphopénie avec une survie moins bonne chez les patients leucopéniques ($P=0.02$) et lymphopéniques ($P=0.001$), hypogammaglobuline ($P=0.038$)
- Une crp fortement positive est corrélé significativement a une survie médiane moins bonne que les patients sans syndrome inflammatoire ($P=0.013$)
- L'étude a également trouvé une corrélation significative entre les patients en progression ou poussée par rapport aux patients accalmie ou rémission ($P = 0.012$ et $p = 0.05$)

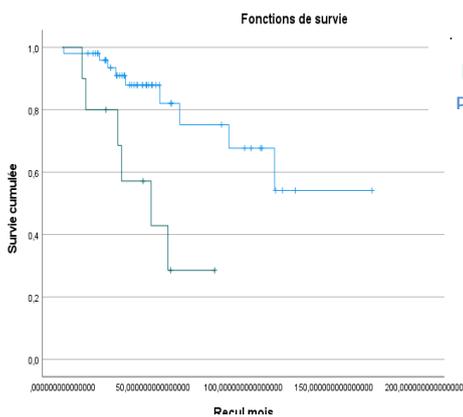
Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)



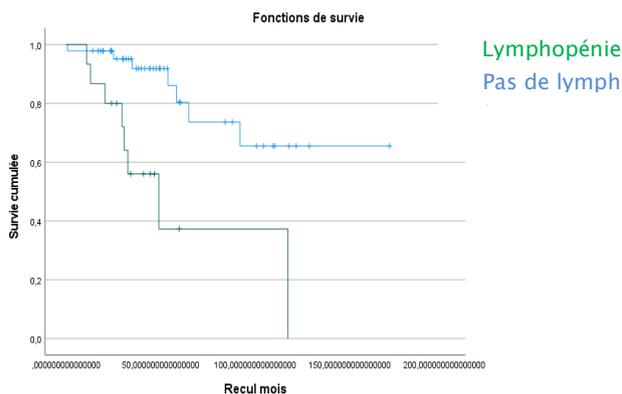
La survie durant un an



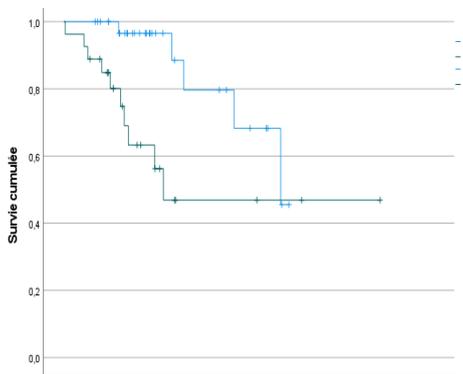
La survie durant un an



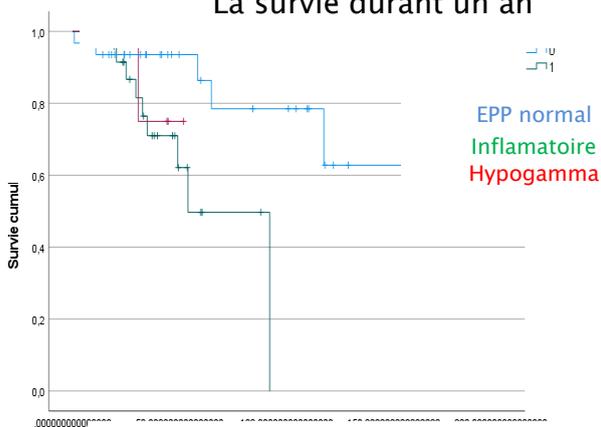
La survie durant un an



La survie durant un an

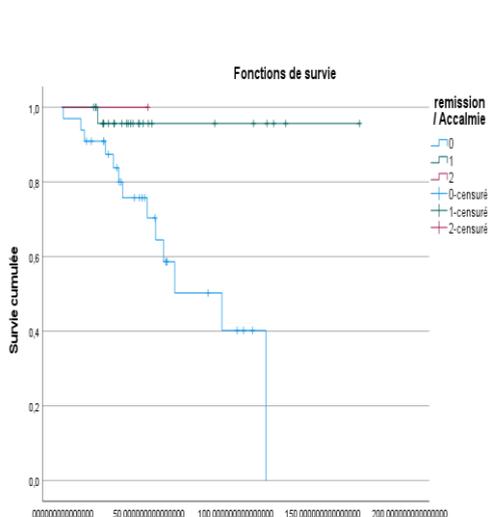


La survie durant un an

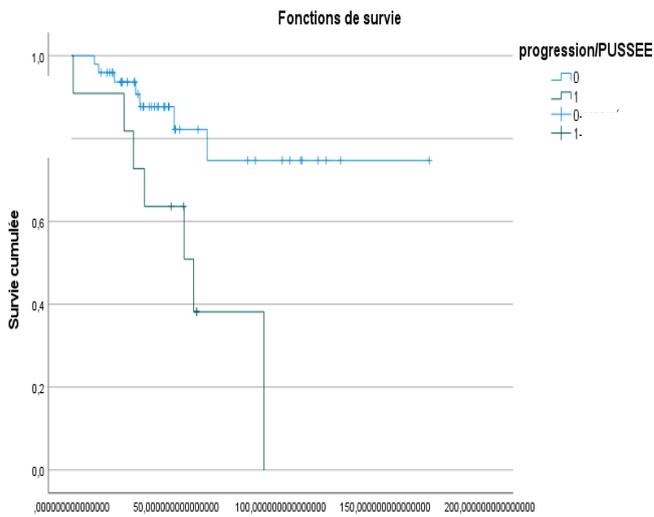


La survie durant un an

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)



La survie durant un an



La survie durant un an

2. L'évolution des sérologies au cours de l'étude :

	Répondeurs / au S1	Non répondeurs / au S1	(P)
S2	13	47	1
S3	38	22	0.45
S4	15	45	0.678
S5	42	19	0.009

Tableau 4 : Analyse uni variée : Corrélations des moyennes des sérologies par rapport au S1

Le calcul moyen des S5 et S3 étaient corrélés significativement au S1.

Comme le montre la courbe ci-dessous, il y' a eu une augmentation de moyennes des résultats des sérologies témoignant d'un renforcement de l'immunogénécité entre S1 et S2 expliqué par la 1 ère dose vaccinale reçu. La séroconversion après S3 est expliqué par la 2 ème dosse vaccinale. La diminution des moyennes des sérologies après le S5 témoignent d'une baisse de l'immunogénécité. Ces résultats peuvent être expliqués par le peu de patients soit 20 % uniquement, qui ont accepté de faire la 3 ème dose vaccinale. A 9 mois, la courbe reprend une allure rapidement croissante.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

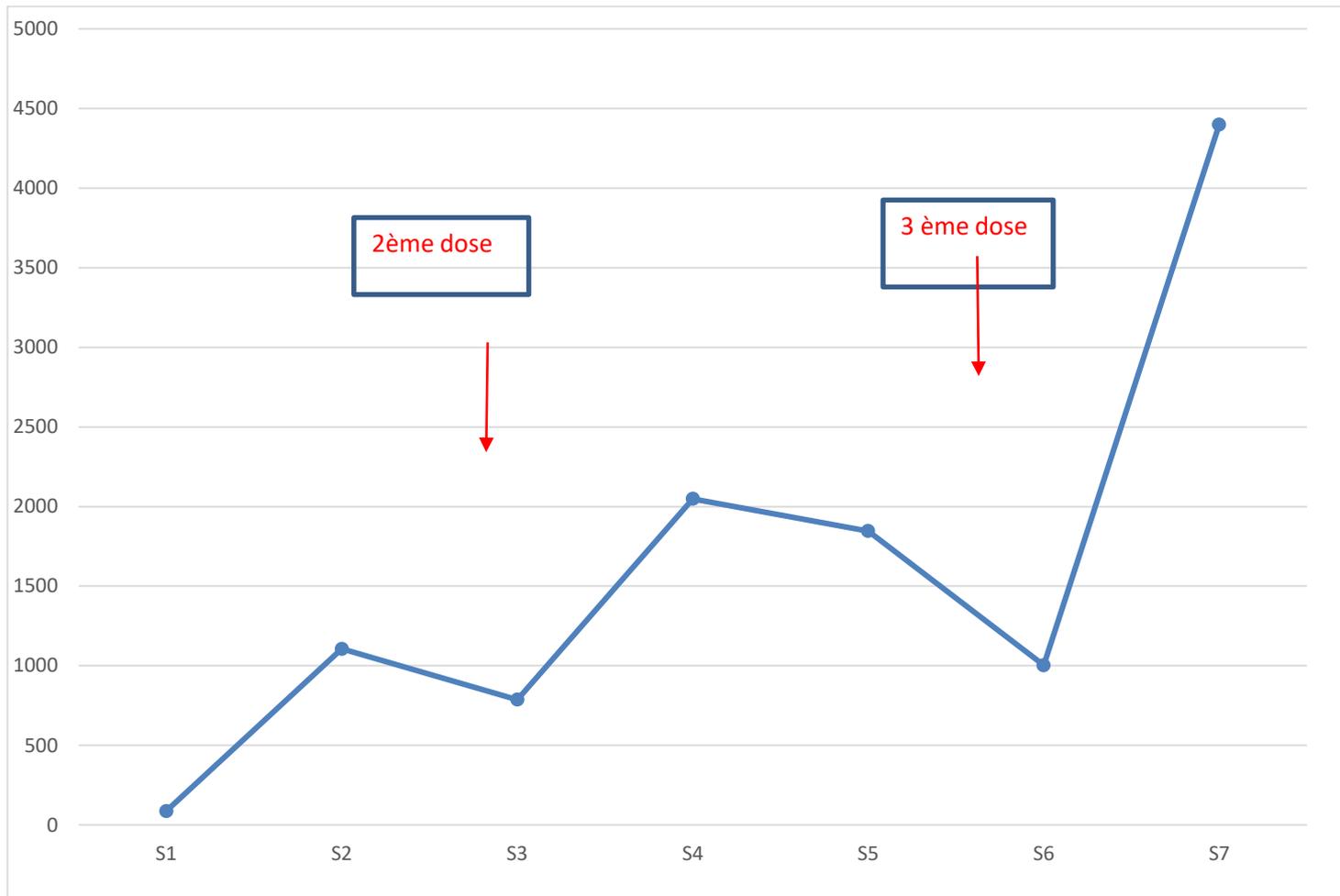


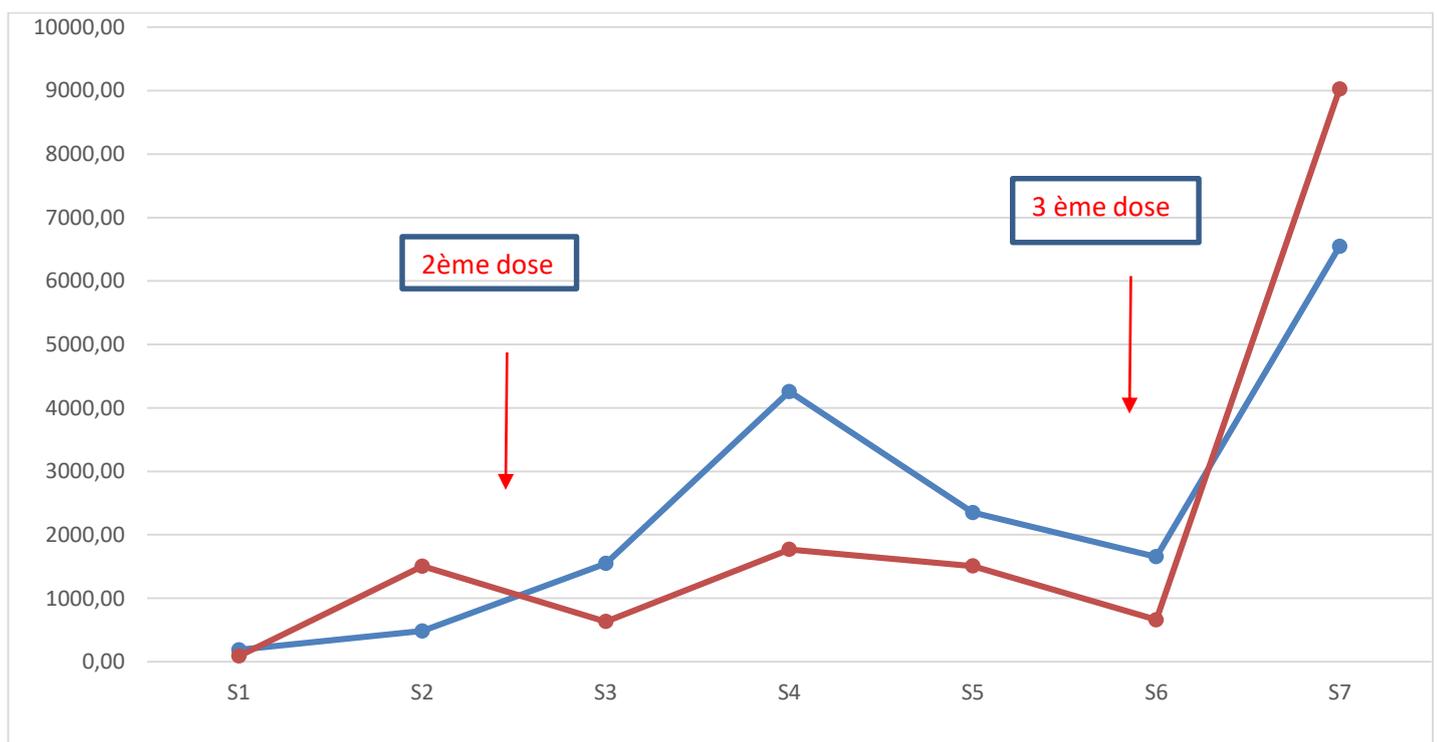
Figure 11: L'évolution des moyennes générales marginales des Ac igG anti spike S durant un an .:

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

B.2 – L'évolution des sérologies en fonction de la pathologie médicale :

Nous avons procédé par l'étude de l'immunogénécité en fonction de la pathologie, et nous avons bien caractérisé l'évolution tout au long de l'étude à chaque sérologie :

L'analyse longitudinale a révélé une diminution des taux d'anticorps du groupe des patients suivis en médecine interne jusqu'à S3 ou le taux d'anticorps augmentent avec un pic au moment du S4, pour rester supérieure jusqu'à la fin de l'étude par rapport au 2ème groupe. L'immunogénécité des patients suivis pour maladies auto-immunes est plus renforcé que l'immunogénécité du groupe suivis pour hémopathies. A neuf mois, les deux courbes se superposent avec une allure croissante, indépendamment des rappels vaccinaux.



*Courbe rouge: Hémopathies

*Courbe bleu: Les maladies auto-immunes

Figure 12 : L'évolution des moyennes générales marginales estimées en fonction de la pathologie :

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

B.3- L'évolution des sérologies en fonction des traitements reçus :

Les catégories recevant les immunosuppresseurs associés ou pas aux immunomodulateurs, et le groupe recevant les différents polychimiothérapies gardent une moyenne des taux d'anticorps satisfaisante tout au long de l'étude, réagit aux rappels vaccinaux, puis augmentent spontanément à 9 mois.

Les patients recevant des agents ciblant les lymphocytes B seuls ou associés d'autres molécules, avaient des taux d'anticorps inférieurs par rapport aux autres groupes. L'immunogénicité est altérée tout au long de l'étude jusqu'à 12 mois.

Les patients recevant les glucocorticoïdes au-delà de 10 mg étaient globalement insensibles à la 2ème dose ; le taux d'anticorps augmente significativement après la 3ème dose. Puis il reste bas tout au long des 12 mois par rapports aux groupes des polychimiothérapies ou les immunosuppresseurs.

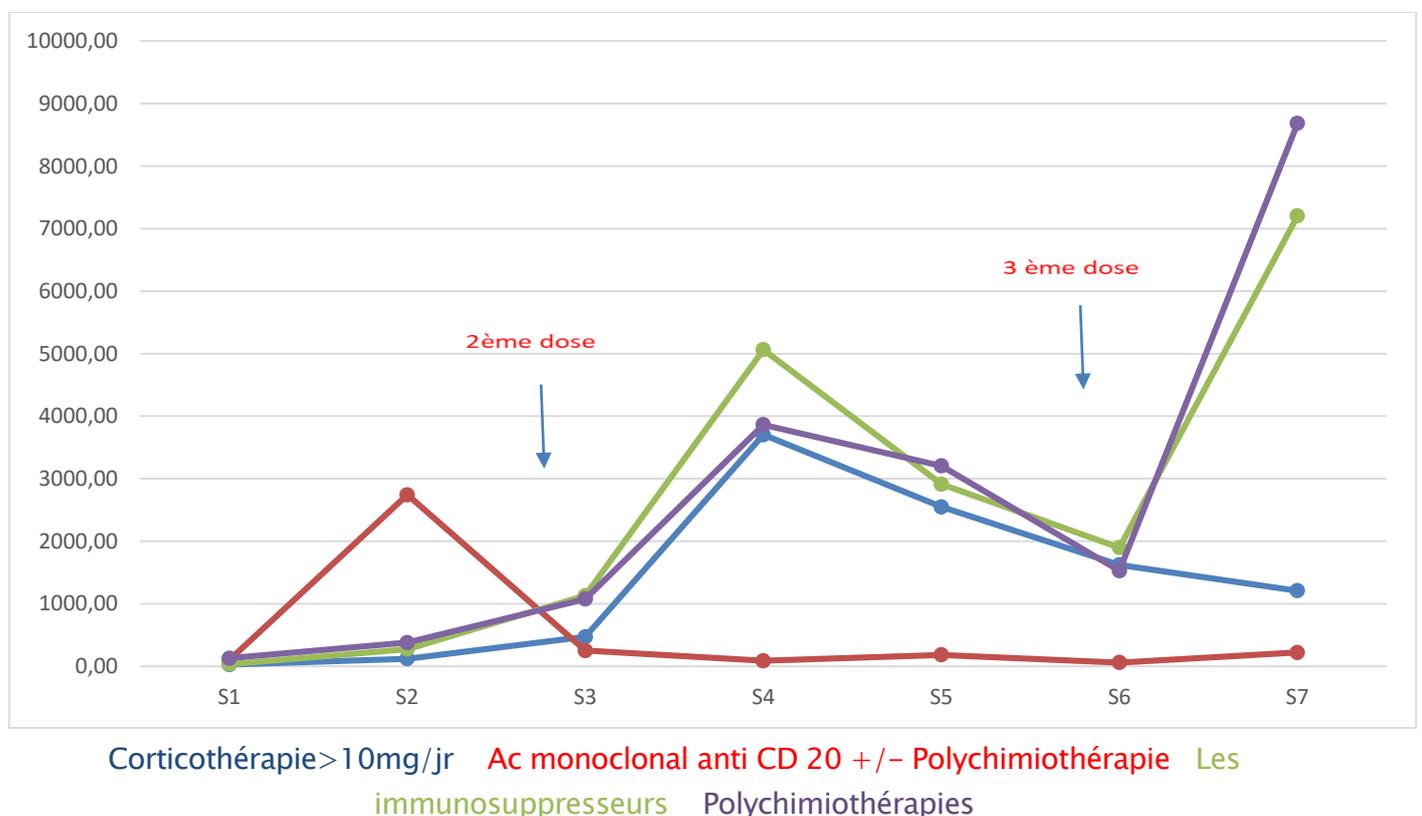


Figure 13: L'évolution des moyennes générales marginales estimées en fonction des traitements reçus

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

3. Anti-TNF :

A noter que les patients sous anti TNF font baisser leur taux d'anticorps après S3, ce qui suggère un rappel vaccinal systématique à cette population.

Groupe Anti TNF	Réponse vaccinale	Pas de réponse vaccinale	P
S3(J49)	345855419,691	45677968,416	P=0,001

Tableau 7 : Corrélations entre la prise d'anti TNF et le taux des anticorps

4. Corticothérapie :

Pour la prise de GC sup à 10 mg : Le taux des anticorps est significativement bas au S3.

Groupe Glucocorticoïdes (sup 10mg)	Réponse vaccinale	Pas de réponse vaccinale	P
S3(J49)	24199418,811	2721772,332	P=0,005

Tableau 8 : Corrélations entre la prise de GC sup 10 mg/jr et le taux des anticorps

5. Rituximab :

Le taux des anticorps des patients recevant le rituximab est inférieur aux taux des anticorps des patients recevant les autres thérapeutiques :

On a étudié le taux de réponse aux vaccins à chaque prélèvement (S4, S4, S6, S7) :

L'immunogénicité est significativement altérée chez les patients recevant du rituximab à 6 mois avec un (p =0.032) par rapports aux autres patients.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Groupe Ac monoclonal anti CD 20 +/- Polychimiothérapie	Réponse vaccinale	Pas de réponse vaccinale	P
S4 (3 mois)	153225131,414	153225131,414	0.157
S5 (6 mois)	60690436,001	60690436,001	0.032
S6 (9 mois)	116237247,389	53376853,928	0.145
S7 (12 mois)	231247793,318	78476491,403	0.092

Tableau 5 : Corrélations entre la prise de Rituximab et le taux des anticorps

6. Colchicine :

Les patients recevant la colchicine altèrent leur immunogénécité significativement à 12 mois :

Le taux des anticorps des patients sous colchicine est inférieur significativement (p=0.04) par rapports aux autres traitements à 12 mois.

Groupe colchicine	Réponse vaccinale	Pas de réponse vaccinale	P
S7 (12 mois)	638855419,691	70157968,416	P=0,004

Tableau 6 : Corrélation entre prise de colchicine et l'immunogénécité sur un an.

V. EN PRATIQUE :

- N=61 patients :
- La moyenne d'âge de nos patients est de 50 ans +/- 14 .85. Le sexe ratio F/ H est de 1.10.
- Les patients suivis pour hémopathies présentent (63.3%) et les patients suivis pour maladies auto-immunes présentent (36.7 %).
- Le profil thérapeutique a été divisé en 4 groupes afin de mieux étudier l'impact de la séroconversion au profit de chaque groupe (IS, Ac monoclonal anti CD 20 +/- polychimiothérapies, CTC > 10mg/jr, polychimiothérapie).
- Nous avons objectivé que le niveau moyen des anticorps neutralisants anti-spike IgG mesurés respectivement à S3 (j+49) après la 2^{me} dose, et S5 (6 mois) après la 3^{ème} dose, étaient significativement plus élevés ($p= 0.045$) et ($p=0.09$).
- L'utilisation des glucocorticoïdes est un facteur déterminant dans la baisse de l'immunogénicité du vaccin par rapport aux autres traitements (poly chimiothérapies, immunosuppresseurs) à 3 mois.
- Les anti-TNF alpha impactent la séroconversion anti covid 19 à 3 mois.
- L'immunogénicité a été renforcé après la 2^{ème} dose et le 3^{ème} dose.
- Le traitement anti-CD20 a réduit de manière significative la réponse humorale induite par le vaccin à 6 mois. ($p=0.032$).
- Les patients sous anticorps monoclonaux anti CD 20 ont significativement baissé leur taux d'anticorps par rapport aux autres traitements. Par ailleurs, la prise de colchicine impacte également l'immunogénicité significativement à un an ($p=0.04$).

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

- Cependant, notre étude ne comprend pas une conception randomisée vu le manque d'appariement entre les patients et les témoins.

Aucune donnée sur le taux des lymphocytes B au moment de la vaccination chez les patients sous traitement anti-CD20 ni sur l'immunité cellulaire n'était disponible.

Nous n'avons pas étudié les différences entre le type de vaccins, dans notre étude, vu le nombre d'échantillon non représentatif (Quatre seulement ont reçu le vaccin à ARNm)

VI. Discussion

L'OMS prône la recherche d'une immunité collective par la vaccination et non en permettant à une maladie de se propager au sein d'une couche de la population, car cela entraînerait des cas et des décès inutiles. L'immunité collective contre la COVID-19 devrait être obtenue en assurant une protection par la vaccination et non en exposant les gens à l'agent pathogène responsable de la maladie. Les vaccins entraînent notre système immunitaire à produire des protéines qui combattent la maladie (les anticorps), comme lorsque nous sommes exposés à une maladie, mais — ce qui est fondamental — les vaccins agissent sans nous rendre malades. Les personnes vaccinées sont protégées contre la maladie en question et ne peuvent pas transmettre le pathogène, ce qui brise les chaînes de transmission. La plupart des personnes infectées par la COVID-19 développent une réponse immunitaire dans les premières semaines suivant l'infection. Des recherches sont toujours en cours pour déterminer la force et la durée de cette protection. L'OMS examine également si la force et la durée de la réponse immunitaire dépendent du type d'infection dont souffre une personne : sans symptômes (asymptomatique), légère ou grave. Même les personnes asymptomatiques semblent développer une réponse immunitaire. Au niveau mondial, les données des études de séroprévalence montrent que moins de 10% des personnes étudiées ont été infectées, ce qui signifie que la grande majorité de la population mondiale reste exposée à ce virus.

Notre étude prospective est la première étude au Maroc étudiant une population vulnérable(sous immunomodulateurs/immunosuppresseurs ou polychimiothérapies), sur une période d'un an, vu qu'aucune autre donnée n'a été publié jusqu'à l'heure actuelle dans ce sens.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Nous avons objectivé que le niveau moyen des anticorps neutralisants anti-spike IgG mesurés respectivement à S3 après la 2^{ème} dose, et S5 après la 3^{ème} dose étaient significativement plus élevés ($p= 0.045$) et ($p=0.09$) ; ce qui correspond à une séroconversion chez notre population. Cette observation rejoint plusieurs écrits antérieurs de l'étude de Chen en 2019 (3) décrivant tous des taux élevés de séropositivité et une augmentation significative des anticorps après le rappel, ce qui augmente l'efficacité des rappels chez une population immunodéprimée et vulnérable.

En revanche, les effets d'autres immunosuppresseurs – tels que les anti-TNF α , les inhibiteurs de l'interleukine-6, les inhibiteurs de l'interleukine-23, les inhibiteurs de l'interleukine-17, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK), l'azathioprine, la cyclosporine et le tacrolimus sur la réponse immunitaire aux vaccins à ARNm COVID-19 ne sont pas clairs comme a été décrit dans l'étude monocentrique japonaise en 2022 de Sugihara K, et des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la séroconversion de ces patients.(4)

Il est important de noter que les biothérapies anti-cytokines, notamment anti-TNF α , dans notre étude ont interféré avec la production d'anticorps induits par le vaccin comme a été décrit dans l'étude K.SGIJHAR.(4), ou la prise d'anti TNF alpha réduisait la séroconversion. Les ac IgG anti spike-S baissent significativement à S4, dans notre étude, nécessitant un rappel vaccinal.

Par ailleurs, nous n'avons pas étudié les inhibiteurs de JAK ou les inhibiteurs des interleukines dans notre série.

Le traitement anti-CD20 présenté par le rituximab dans notre étude a réduit de manière significative la réponse humorale induite par le vaccin à 6 mois. Nous savons que le rituximab est associé à une longue durée d'immunosuppression, d'au moins

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

6 à 9 mois (5). La Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) recommande que chez les patients recevant une thérapie de déplétion lymphocytaire B, y compris le rituximab, les vaccins soient administrés 1 mois avant ou 6 mois après une telle thérapie(6).

Étant donné que la protection contre le SRAS-CoV-2 repose à la fois sur l'immunité humorale et à médiation par les lymphocytes T, les patients avec une réponse humorale déficiente peuvent être encore protégés par ce dernier. (7) (8)

Dans notre étude, les patients sous Rituximab ont significativement baissé leur taux d'anticorps par rapport aux autres traitements. L'effet de rituximab sur l'immunogénicité s'estompe avec le temps, puisqu'à un an elle se restaure à nouveau. Ceci peut être expliqué d'une part par les formes asymptomatiques affectant notre population sans recours à une hospitalisation ou une documentation virologique. D'une autre part, Le traitement par rituximab a été arrêté chez 40 % des patients suivis pour une hémopathie lymphoïde après rémission dès la 1^{ère} ligne thérapeutique.(9)

Pour l'utilisation du méthotrexate (MTX) en monothérapie ou en association avec d'autres traitements n'était pas largement étudié, étant donné qu'un seul patient en avait bénéficié dans notre série. Dans l'étude HABERMAN.R et.al, Le méthotrexate entrave l'immunogénicité du vaccin BNT162b2 ARNm COVID-19 dans les maladies inflammatoires à médiation immunitaire.(10)

Le traitement par MMF a réduit la réponse humorale chez les 3 patients dans notre étude. L'étude K.SGIJHAR et.al (11) a montré un taux de séropositivité de 64 % chez 28 patients sous MMF. Dans l'étude Baron. et.al(12) le régime sans MMF était associé à une probabilité plus élevée de séroconversion (OR=13,25, P<0,001) alors qu'il y avait une corrélation inverse entre les titres d' anticorps de liaison et les concentrations de MMF (R=-0,354, P<0,001). Un impact négatif du MMF sur la séroconversion a également été observé

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

dans des cohortes de greffés pulmonaires et hépatiques (13),(14).

Enfin, la prise de colchicine impacte l'immunogénicité significativement à un an ($p=0.04$) dans notre étude. Cela souligne également l'importance du rappel chez ces patients. En outre, l'absence des événements indésirables chez ces patients encouragent l'utilisation de ces vaccins hormis leur faible immunogénicité. Contrairement à ce qu'a décrit Dr Jean-Claude Tardif, directeur du Centre de recherche de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) dans son étude, la colchicine pourrait réduire dans 20% le risque de décès par covid.(13)

Selon les données de la littérature, dans moins de 20 % des cas symptomatiques, les tableaux cliniques de viroses au SARS-COV 19 évoluent vers une forme sévère à critique (5 %), avec un tableau de détresse respiratoire aiguë nécessitant une prise en charge hospitalière. Une réponse hyper-inflammatoire est alors à l'origine de nombreuses autres complications (thromboses, syndromes coronariens aigus. . .)(15). De nombreux travaux ont pu démontrer qu'une réponse interféron de type I et II insuffisante était à l'origine d'une mauvaise clairance virale et de l'induction de la phase hyper-inflammatoire (16). Ce déficit de la réponse interféron peut s'expliquer par un déficit inné(17), acquis(18) ou induit(19) par le virus lui-même. La réponse interféron diminue avec l'âge mais aussi dans les pathologies chroniques rénales, dans les cancers et les maladies auto-immunes médiées par une activation des voies des lymphocytes T auxiliaires Th2/Th17(23). La voie Th2 est activée par des parasites ou des allergènes et la voie Th17 est associée aux maladies auto-immunes.(24)

Onze pour cent de nos patients qui ont séjourné en réanimation sont décédés par COVID-19 : Cinq patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules sous chimiothérapie, d'une leucémie lymphoïde chronique et en dernier d'un PTI.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Les facteurs influençant significativement la survie globale dans notre étude étaient respectivement, le sexe masculin, les hémopathies, leucopénies, lymphopénie, l'hypogammaglobulinémie et la crp augmentée.

La survie globale était également significativement différente chez le groupe de patients en poussées (MAI), ou progression (les hémopathies) et celui en accalmie (MAI) ou en stabilité (les hémopathies) ($P=0.05$ et $P= 0.012$).

VII. Conclusion :

En résumé, les données présentées dans cette étude ont des implications importantes sur la gestion de la vaccination anti-COVID-19 chez les patients présentant un large spectre de maladies auto immunes ou hémopathies. La plupart des traitements immunosuppresseurs peuvent être poursuivis en toute sécurité sans atténuer de manière significative l'immunogénicité induite par le vaccin. Dans notre étude, les patients sous anti TNF alpha nécessitent le rappel vaccinal à 3 mois pour une meilleure réponse immunitaire.

Le traitement par GC, rituximab a été associé à une immunogénicité induite par le vaccin significativement réduite. Par conséquent, le moment de la vaccination joue un rôle crucial dans ces cas. Le report de l'administration du rituximab, en particulier lorsqu'ils sont associés aux autres chimiothérapies, lorsque cela est possible, semble raisonnable pour améliorer l'immunogénicité induite par le vaccin. Le 3^{ème} rappel vaccinal, surtout chez les patients sous traitements dépleteurs de lymphocytes B type rituximab reste primordial.

L'effet du Rituximab sur l'immunogénicité devient moins important avec le temps. Dans notre étude, cela peut être expliqué d'une part, par une possible infection concomitante par le variant Omicron et d'autre part, par l'arrêt du rituximab chez les patients en rémission suivis pour syndrome lymphoprolifératif

C'est pour cela que l'absence de la réponse humorale n'exclut pas l'immunité induite par le vaccin à médiation par les lymphocytes T et, si elle s'avère efficace, peut justifier la vaccination anti-COVID-19 de ces patients

La prise de colchicine en continu altère significativement l'immunogénicité à 12 mois. Ceci prouve l'intérêt d'un 3^{ème} rappel vaccinal chez ce profil de patients également.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Les patients sous poly chimiothérapies de sexe masculin qui ont une lymphopénie, leucopénie, hypogammaglobulinémie et une CRP initialement augmenté doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Leur survie médiane est significativement diminuée par rapport aux autres groupes. Aucun lien de causalité entre les décès et la vaccination n'a été trouvé. Le recours aux traitements préventifs par sulfaméthoxazole ou une supplémentation par les immunoglobulines quand les indications se posent est essentiel, ainsi qu'un suivi régulier pour prévenir les complications infectieuses et améliorer la qualité de soins pour cette catégorie.

Résumé

Introduction : La vaccination est une prévention primaire, qui consiste à agir en amont de l'apparition de la COVID 19. Elle reste un des moyens les plus efficaces pour protéger de la maladie le sujet vacciné, mais aussi, elle permettra de contrôler la propagation du virus et de réduire la mortalité et la morbidité liées à l'infection virale. Elle est recommandée dans le cadre de soins et présente une pierre angulaire dans la thérapie préventive pour les patients atteints d'hémopathies ou de maladies auto immunes. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients sous immunomodulateurs/immunosuppresseurs ou polychimiothérapies en fonction du traitement de la pathologie sous-jacente.

Matériels et méthode : Notre étude est prospective s'étalant depuis de janvier 2021 à décembre 2022, menée au service de Médecine Interne et Onco -Hématologie, en collaboration avec le laboratoire central du CHU Hassan II de Fès et du laboratoire d'analyses médicales de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Nous avons inclus 61 patients. Ils étaient tous sous immunosuppresseurs ou polychimiothérapies et vaccinés contre le covid. Nous avons réalisé une série de sérologies au nombre de 9, avant la vaccination et de 21 jours après celle-ci, à j+49 après un 1^{er} rappel « Boost », à 3 mois, à 6 mois, à 9 mois et à 12 mois, chez les 61 patients ayant reçu leurs consentements. Le 2^{ème} « Boost » était réalisé que chez 21% de nos patients. Des visites présentielle ont été programmées régulièrement pour évaluer l'évolution de la maladie et la poursuite du traitement pendant cette période de l'étude.

Résultat : La moyenne d'âge de nos patients est de 50 ans +/- 14 .85. Le sexe ratio F/ H est de 1.10. Nous avons objectivé que le niveau moyen des anticorps neutralisants anti-spike IgG mesurés respectivement à S3 (j+49) après le premier

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

« boost » et S5 (6 mois) après le 2^{ème} « boost » étaient significativement plus élevés ($p= 0.045$) et ($p=0.09$); ce qui correspond à la réponse après le « boost » chez une population vulnérable.

L'utilisation des glucocorticoïdes est un facteur déterminant dans la baisse de l'immunogénicité du vaccin par rapport aux autres traitements (poly chimiothérapies, immunosuppresseurs). L'immunogénicité a été renforcé après le 1^{er} rappel et le 2^{ème} rappel.

Le traitement anti-CD20 a réduit de manière significative la réponse humorale induite par le vaccin à 6 mois. Ces patients sous Rituximab ont significativement baissé leur taux d'anticorps par rapport aux autres traitements. Par ailleurs, la prise de colchicine impacte l'immunogénicité significativement à un an ($p=0.04$). Cela souligne également l'importance du rappel chez ces patients.

Cinq patients atteints de lymphomes B diffus à grandes cellules, un patient atteint d'une leucémie lymphoïde chronique et un autre suivi pour purpura thrombopénique immunologique sont décédés d'une atteinte grave par covid 19 et ont nécessité une hospitalisation aux soins intensifs, ce qui présente 11% de notre population. Le décès n'était pas corrélé à la vaccination covid.

Les facteurs influençant significativement la survie globale dans notre étude étaient respectivement, le sexe masculin ($p=0.009$), les hémopathies ($p=0.02$), la leucopénie ($p=0.003$), la lymphopénie ($p=0.005$), l'hypogammaglobulinémie ($p=0.038$) et la crp augmentée ($p= 0.013$)

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Conclusion : Dans notre étude, les patients sous anti TNF alpha nécessitent le rappel vaccinal à 3 mois pour une meilleure réponse immunitaire. La prescription des glucocorticoïdes devrait se faire avec plus de prudence chez ces patients vulnérables. La prise d'anti CD20 et de la colchicine impacte l'immunogénicité des vaccins ce qui soulève un intérêt majeur dans la surveillance de ces patients, tandis que le reste de traitements étudiés peuvent être poursuivis en toute sécurité.

REFERENCES:

1. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors—Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol*. juin 2018;29(6):1354-65.
2. Covid-19 : quelle utilité aujourd'hui pour les tests sérologiques ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 16 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273496/fr/covid-19-quelle-utilite-aujourd-hui-pour-les-tests-serologiques
3. Fu C, Stoeckle JH, Masri L, Pandey A, Cao M, Littman D, et al. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer*. 15 sept 2021;127(18):3466-75.
4. Sugihara K, Wakiya R, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, et al. Humoral immune response against BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with rheumatic disease undergoing immunosuppressive therapy: A Japanese monocentric study. *Medicine (Baltimore)*. 21 oct 2022;101(42):e31288.
5. Reconstitution des lymphocytes B du sang périphérique après déplétion avec le rituximab chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [Internet]. [cité 24 févr 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.21617>

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

6. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* janv 2020;79(1):39-52.
7. Oosting SF, van der Veldt AAM, Fehrmann RSN, GeurtsvanKessel CH, van Binnendijk RS, Dingemans AMC, et al. Immunogenicity after second and third mRNA-1273 vaccination doses in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or both for solid tumours. *Lancet Oncol.* juill 2022;23(7):833-5.
8. Mair MJ, Berger JM, Mitterer M, Gansterer M, Bathke AC, Trutschnig W, et al. Third dose of SARS-CoV-2 vaccination in hemato-oncological patients and health care workers: immune responses and adverse events – a retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* avr 2022;165:184-94.
9. Sugihara K, Wakiya R, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, et al. Humoral immune response against BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with rheumatic disease undergoing immunosuppressive therapy: A Japanese monocentric study. *Medicine (Baltimore).* 21 oct 2022;101(42):e31288.
10. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* oct 2021;80(10):1339-44.
11. Sugihara K, Wakiya R, Kameda T, Shimada H, Nakashima S, Kato M, et al. Humoral immune response against BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

- rheumatic disease undergoing immunosuppressive therapy: A Japanese monocentric study. *Medicine (Baltimore)*. 21 oct 2022;101(42):e31288.
12. Baron F, Canti L, Ariën KK, Kemlin D, Desombere I, Gerbaux M, et al. Insights From Early Clinical Trials Assessing Response to mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Immunocompromised Patients. *Front Immunol*. 2022;13:827242.
13. Shostak Y, Shafran N, Heching M, Rosengarten D, Shtraichman O, Shitenberg D, et al. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *Lancet Respir Med*. juin 2021;9(6):e52-3.
14. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. août 2021;75(2):435-8.
15. Tougeron D, Seitz-Polski B, Hentzien M, Bani-Sadr F, Bourhis J, Ducreux M, et al. Vaccination contre la COVID-19 des patients atteints de cancer solide : revue et préconisations d'un inter-groupe oncologique français (CGO, TNCD, UNICANCER). *Bull Cancer*. juin 2021;108(6):614-26.
16. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg*. oct 2021;21(125):297-303.
17. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 7 août 2020;369(6504):718-24.
18. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

oct 2020;370(6515):eabd4570.

19. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 23 oct 2020;370(6515):eabd4585.
20. Li G, Ju J, Weyand CM, Goronzy JJ. Age-associated Failure to Adjust Type I Interferon Receptor Signaling Thresholds after T-cell Activation. *J Immunol*. 1 août 2015;195(3):865-74.
21. Boyer-Suavet S, Cremoni M, Dupeyrat T, Zorzi K, Brglez V, Benzaken S, et al. Functional immune assay using interferon-gamma could predict infectious events in end-stage kidney disease. *Clin Chim Acta*. mars 2020;502:287-92.

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des tranches d'âge.

Figure 2 : Diagramme du consort.

Figure 3 : Répartition en Tranche d'âge en %.

Figure n 4 : Répartition du sexe.

Figure n 5 : Les comorbidités de la population étudiée.

Figure 6 : Les anomalies de l'hémogramme en %.

Figure 7 : Le profil de l'EPP en %.

Figure 8 : Répartition en % des traitements reçus.

Tableau 4 : Corrélations entre la prise de Rituximab et différentes sérologies

Tableau 5 : Corrélations entre prise de colchicine et différentes sérologies.

Tableau 7 : Corrélations entre la prise d'anti tnf et le taux des anticorps

Tableau 8 : Corrélations entre la prise de GC sup 10 mg/jr et le taux des anticorps

Les abréviations

CRP : Protéine c réactive.

VS : Vitesse de sédimentation.

EPP : Electrophorèse des protéines.

OH : Onco hématologie.

MI : Médecine interne.

IS : Immunosuppresseurs.

MAI : Maladie auto immunes.

GC : Glucocorticoïdes.

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

Annexe



Royaume du Maroc
et de
Ministère de la Santé

Centre Anti Poison



Pharmacovigilance du
Maroc

**Fiche de déclaration des événements indésirables post vaccinaux (EIPV)
Vaccin contre la COVID-19**

Date :/...../2021

Lieu de vaccination :

Province :

Région :

Patient

<p>Nom et Prénom :</p> <p>Age : ans Date de naissance :/...../.....</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/>M <input type="checkbox"/>F Poids en Kg :</p> <p>Si grossesse : âge gestationnel :</p> <p>Tél :</p> <p>Ville :</p>	<p>Antécédents médicaux y compris les EIPV antérieurs :</p> <p>Terrain : <input type="checkbox"/>Diabète <input type="checkbox"/>Asthme <input type="checkbox"/>Cardiopathie <input type="checkbox"/>Maladie rénale <input type="checkbox"/>HTA <input type="checkbox"/>Maladie auto-immune <input type="checkbox"/>Cancer <input type="checkbox"/>Hépatite <input type="checkbox"/>Maladie respiratoire <input type="checkbox"/>Allergie médicamenteuse <input type="checkbox"/>Maladie neurologique <input type="checkbox"/>Autres :</p>
--	---

Événement(s) indésirable(s)

Choc anaphylactique Malaise vagal Fièvre Réaction cutané Réaction au site d'injection Abcès au site d'injection

Convulsions fébrile Convulsion non fébrile Méningite aseptique Arthrite Encéphalopathie

Syndrome Guillain-Barré Thrombopénie Péricardite Myocardite

Autres :

Description de l'évènement :

Date d'apparition : / / / **Délai d'apparition :** Heures / / Jours / / / Mois / / /

Diagnostics différentiels éliminés :

Conduite adoptée : Hospitalisation Surveillance Traitement correcteur : précisez :

Gravité : Oui Non **Éléments de gravité :** Hospitalisation Mise en jeu du pronostic vital Décès
jugé grave pour d'autres raisons médicales

Evolution de l'évènement : Guérison En cours de guérison Guérison avec séquelles Décès Inconnue

Fiche d'information destinée au participant

« Évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de médecine interne et onco-hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH).

Investigateur principal: Pr BERRADY Rhizlane

Pour pouvoir décider si vous voulez participer à cette étude/ projet d'étude ou pas, on vous propose de lire attentivement (ou écouter) cette fiche qui va répondre à toute question liée à sa réalisation.

1. Objectifs de l'étude:

Etudier la sécurité et la durée de l'efficacité du vaccin anti COVID-19 que vous allez recevoir en sachant que vous êtes sous traitements qui peuvent interférer et retentir sur votre réponse immunitaire au vaccin

2. Déroulement de l'étude/Méthodologie :

La durée de l'étude est de 18 mois, vous avez été choisi pour participer à cette étude parce que vous êtes suivis au service de médecine interne et onco-hématologie sous immunosuppresseurs ou polychimiothérapie.

L'étude se déroulera au service de de médecine interne et onco-hématologie du CHU Hassan II de Fès sous la responsabilité du Pr Berrady Rhizlane chef du service de de médecine interne et onco-hématologie.

En tant que participant à cette étude, vous allez bénéficier d'une évaluation téléphonique après la vaccination. Ces évaluations vont permettre d'identifier des effets indésirables du vaccin pour lesquels au besoin une prise en charge adéquate sera organisée.

Des prises de sang à 8 reprises réparties sur 18 mois pour identifier la durée de votre réponse au vaccin.

Pour les prélèvements sanguins :

- ✓ 3cc dans un tube rouge.
- ✓ Type d'analyse biologique : sérologie COVID quantitative.
- ✓ La conservation de tous les prélèvements jusqu'à la fin d'étude.
- ✓ Le prélèvement va être réaliser en HDJ du service du médecine interne et onco-

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

hématologie gratuitement

Vous serez avertis de résultats de votre prise du sang.

3. Bénéfices attendues de votre participation à cette étude :

Votre participation va contribuer à évaluer la tolérance et la durée de l'efficacité de vaccin anti-COVID19 dans notre population marocaine particulièrement les patients sous traitements modifiants l'immunité.

Et pas de risque de risque encouru par votre participation à l'étude.

4. Vos droits en tant que participant :

Votre participation dans cette étude est entièrement volontaire et gratuite. L'investigateur principal va veiller à ce que toutes les dépenses seront assumées par l'étude ainsi que la confidentialité de vos informations personnelles.

Les mesures suivantes seront appliquées pour assurer la confidentialité des renseignements fournis par les participants:

- les noms des participants ne paraîtront dans aucun rapport;
- les divers documents de la recherche seront confidentiels et seul le chercheur aura accès à ceux-ci.
- les résultats individuels des participants ne seront jamais communiqués.

L'accès à vos données sera limité à: Pr Berrady, Pr Khammar, Pr Alami ; Pr Oubelkacem; Dr Ouazzani, Pr Bennani, Pr Mahmoud et Pr El fakir.

- Vous serez informé des résultats si vous le souhaitez
- Vous pouvez vous retirer de l'étude quand vous voulez, sans que cela influence votre prise en charge.
- Si vous refusez de participer à l'étude, cela n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.
- Si vous souhaitez plus d'informations, vous pouvez contacter:
Pr Khammar Zineb Tél 0535613524
Pr Berrady Rhizlane Tél0535613524

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude qui a été approuvée par le comité d'éthique hospitalo-universitaire de Fès sous la référence N°....., nous vous demandons de donner votre consentement écrit en datant et signant le formulaire de consentement ci-joint. Cette signature ne dégage en rien les investigateurs de leurs responsabilités, et atteste simplement que vous êtes informé de cette étude et que vous y

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

participez librement, vous êtes aussi libre de vous retirer de cette étude à n'importe quel moment même après votre inclusion.

وثيقة المعلومات

دراسة: " تحمل واستمناع لقاح كوفيد-19

عند المرضى تحت العلاج بمعدلات أو مثبتات المناعة أو العلاج الكيميائي"

الباحث الرئيسي : الأستاذة خمار زينب

قبل أن تقررروا المشاركة من عدمها في هذه الدراسة أو مشروع البحث، نقترح عليكم الاطلاع على وثيقة المعلومات هذه التي تجيب على الاسئلة التي قد تثار حول إنجاز هذه الدراسة.

1. الهدف:

دراسة الاعراض الجانبية والاستجابة المناعية المترتبة عن لقاح كوفيد-19 عند حالات معالجة بمعدلات أو مثبتات المناعة أو العلاج الكيميائي.

2. منهجية الدراسة:

مدة الدراسة: 18 شهر.

لقد تم اختيارك للمشاركة في هذه الدراسة لأنك تعاني من مرض يستوجب حاليا العلاج بمعدلات أو مثبتات المناعة أو العلاج الكيميائي.

تنظم الدراسة بقسم الطب الباطني وأمراض الدم بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، تحت إشراف الأستاذة براضي غزلان رئيسة المصلحة.

بصفتكم مشارك في هذه الدراسة ستستفيدون من الاستشارة الطبية عبر الهاتف بعد تلقيكم اللقاح.

ستستفيدون من 8 تحاليل مخبرية لعينات دم على مدار العام لتحديد مدة استجابتكم للقاح

لأخذ عينات الدم:

3 سم مكعب في أنبوب أحمر.

نوع التحليل البيولوجي: مصل كوفيد الكمي.

الاحتفاظ بجميع العينات حتى نهاية الدراسة.

سيتم أخذ العينة في قسم الطب الباطني

وأمراض الدم مجانا



سوف يتم اخطاكم بنتائجها.

3. فوائد المشاركة

تمكن مشاركتكم تقييم مدة ونجاعة الاستجابة المناعية المترتبة عن لقاح كوفيد-19 وتضمن مراقبة منتظمة لحالتكم من قبل الباحثين في الدراسة.

إن المشاركة في هذه الدراسة لا تشكل أي خطورة على حالتكم الصحية.

ولا يوجد خطر من المشاركة في المشاركة في الدراسة .

Évaluation de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de Médecine Interne et Onco-Hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie » (VAC-MIOH)

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e) _____ accepte de participer à l'étude : « **Évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin contre la covid-19 chez des patients suivis au service de médecine interne et onco-hématologie sous immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou polychimiothérapie** » (VAC-MIOH).

Les objectifs et modalités du projet de recherche m'ont été clairement expliqués par les chercheurs ainsi que les risques et les bénéfices potentiels inhérents à l'étude. J'ai (lu et/ou écouter) et compris la fiche d'information qui m'a été remise. J'ai bien compris que :

- Ma participation à l'étude est volontaire et non rémunéré.
- Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours de l'étude sans que cela influence ma prise en charge.
- Je vais bénéficier d'un bilan biologique
- Je vais participer à l'amélioration de la connaissance scientifique.
- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités.
- Je souhaite être informé des résultats de l'étude :

Oui

Non

Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à le

Nom et Prénom du participant

.....

Signature du participant

Nom et Prénom de l'investigateur

.....

Signature de l'investigateur