



HAL
open science

Thérapeutiques préventives et curatives de l'infection à SARS-CoV 2 dans les vascularites à ANCA traitée par Rituximab : évaluation rétrospective dans une cohorte de patients du CHU de Nantes de mars 2020 à juin 2022

Timothée Desrues

► To cite this version:

Timothée Desrues. Thérapeutiques préventives et curatives de l'infection à SARS-CoV 2 dans les vascularites à ANCA traitée par Rituximab : évaluation rétrospective dans une cohorte de patients du CHU de Nantes de mars 2020 à juin 2022. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03921285

HAL Id: dumas-03921285

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03921285>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MEDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

par

Timothée DESRUES

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2022

THÉRAPEUTIQUES PREVENTIVES ET CURATIVES DE L'INFECTION A SARS-COV2 DANS LES VASCULARITES A ANCA TRAITÉE PAR RITUXIMAB
EVALUATION RETROSPECTIVE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS DU CHU
DE NANTES DE MARS 2020 A JUIN 2022

Président : Monsieur le Professeur Christian AGARD

Directeur de thèse : Professeur Antoine NEEL

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian AGARD, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur le Professeur Antoine NEEL, en remerciement d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'avoir été disponible pour l'adapter au fil de l'évolution de la pandémie.

A Monsieur le Professeur BOUTOILLE, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et d'apporter un regard infectiologique sur ce travail.

A Monsieur le Dr Antoine ENFREIN, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour votre implication auprès des équipes et des internes.

Table des matières

Glossaire :	4
INTRODUCTION :	5
1- Vascularite à ANCA, rituximab et risque infectieux à l'ère pré-COVID	5
A- Notion générale sur les vascularites à ANCA	5
B- Le Rituximab comme traitement de référence des GPA et MPA	6
C- Retentissement de la lymphodéplétion B sur la vaccination	7
D- Sur-risque infectieux	8
2- Surrisque infectieux pendant la pandémie de covid 19	9
3- Traitements prophylactiques et curatifs de la COVID 19 et vascularite à ANCA	10
A- La vaccination	10
B- Les anticorps monoclonaux et traitements antiviraux :	10
C- Evaluation de l'efficacité des traitements spécifiques chez les patients immunodéprimés	12
Rationnel de l'étude	14
METHODOLOGIE :	15
RESULTATS :	18
1- Caractéristiques générales de la cohorte	18
2- Données sur la réponse vaccinale	19
3- Recours aux anticorps monoclonaux	21
4- Infections à SARS CoV2	22
DISCUSSION :	26
1- Une incidence significative d'infection à SARS-CoV2	26
2- Une réponse vaccinale réduite par le rituximab devant faire discuter du schéma d'administration.	27
3- La réévaluation du surrisque infectieux et de la prévention pendant la pandémie de COVID 19. 28	
4- Intérêts de l'étude et critiques	29
CONCLUSION :	31
Bibliographie	32
ANNEXE	36

Glossaire :

CYC : Cyclophosphamide

EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology

GPA : Granulomatose avec polyangéite

GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

HCSP: Haut conseil de santé publique

IDSA : Infectious Disease Society of America

MMF: Mycophenolate Mofetil

MPA : Polyangéite microscopique.

RBD: Receptor binding domain

RTX: Rituximab

VAA: Vascularite associée aux ANCA

INTRODUCTION :

1- Vascularite à ANCA, rituximab et risque infectieux à l'ère pré-COVID

A- Notion générale sur les vascularites à ANCA

Les vascularites associés aux ANCA (VAA) sont des maladies inflammatoires systémiques caractérisées par une inflammation classiquement nécrosante des petits vaisseaux (artérioles, veinules, capillaires). Ce cadre inclut les granulomatoses avec polyangéites (GPA, anciennement maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose eosinophilique avec polyangéite (GPEA, anciennement syndrome de Churg et Strauss)(1). Les VAA se manifestent par des atteintes systémiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine de séquelles fonctionnelles irréversibles.

Le traitement des VAA repose typiquement sur un traitement immunosuppresseur d'attaque pour induire une rémission clinique et biologique puis un traitement d'entretien pour prévenir les rechutes et les complications spécifiques de la maladie à long terme.

Le taux de mortalité des VAA avant l'avènement de traitements immunosuppresseurs avoisinait les 90 % à un an. Cette mortalité a été réduite grâce à la corticothérapie et l'introduction d'agents cytotoxiques, notamment le cyclophosphamide par voie orale. Il a cependant été rapidement mis en évidence un surrisque d'infections sévères chez ces patients à l'origine d'une iatrogénie pouvant grever le pronostic général de ces patients. Il a notamment été rapidement démontré un surrisque de pneumocystose sous traitement par cyclophosphamide(2). Deux principales stratégies ont alors visé à prévenir le risque iatrogène (infectieux à court et moyen terme, néoplasique à long terme) chez ces patients, à savoir une réduction du niveau d'immunodépression et la mise en place de prophylaxies anti-infectieuses spécifiques. Le remplacement du traitement par Cyclophosphamide par voie orale pour la voie intra-veineuse, exposant les patients à des doses cumulées moindres a entre autre permis une réduction des infections bactériennes dans certains centres dans les années 90(3).

B- Le Rituximab comme traitement de référence des GPA et MPA.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal provoquant une lymphodéplétion B en ciblant le CD20 qui est exprimé par les cellules B, à l'exception notable des plasmocytes. D'abord utilisé dans la prise en charge des hémopathies lymphoïdes en hématologie, il est devenu rapidement un traitement d'intérêt dans de nombreuses maladies auto-immunes.

Le premier rapport sur son utilisation dans les VAA remonte à 2001 (figure 1) chez un patient rechuteur d'une granulomatose avec polyangéite qui présentait une toxicité hématologique du Cyclophosphamide (4), qui fut en rémission après des perfusions de Rituximab avec quatre perfusions de 375 mg/m² à un semaine d'intervalle. Dès cette première observation s'est posée la question du risque de rechute en fonction de la repopulation des lymphocytes CD19 et du titre des ANCA.

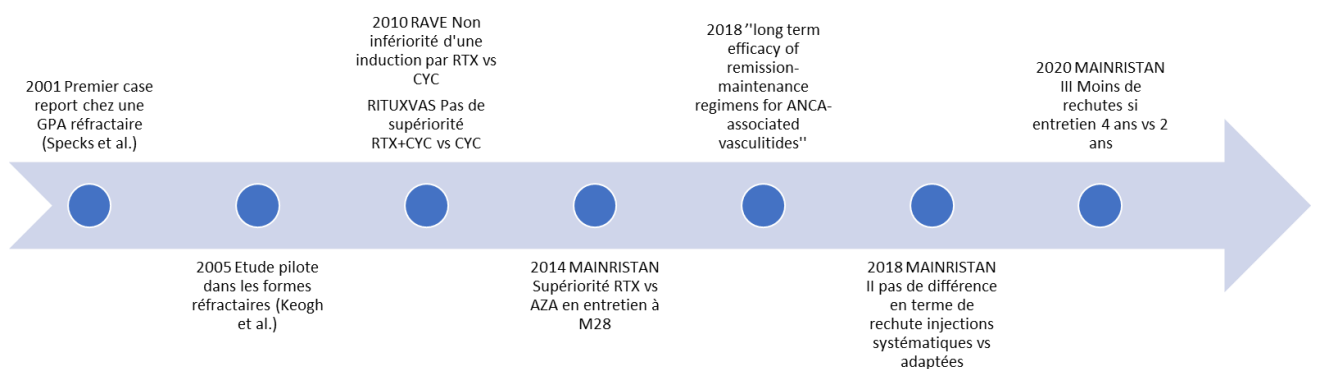
En 2005 une première étude pilote portant sur 10 patients réfractaires permettait d'obtenir une rémission clinique chez l'ensemble des patients (5). Les réinjections étaient également rythmées par la symptomatologie clinique, le titre des ANCA et la repopulation lymphocytaire B. On notera par la suite qu'il avait été décidé de ne pas vacciner les patients pour le virus de la grippe devant l'absence de réponse vaccinale attendue, avec le cas d'un patient ayant présenté une infection virale d'évolution favorable sous Oseltamivir.

Ces premiers résultats ont mené aux essais cliniques qui ont permis de définir la place du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique actuel. L'essai RAVE en 2010 démontrait une non-infériorité du Rituximab en induction des VAA par rapport au Cyclophosphamide et une potentielle supériorité dans les formes en rechute(6). La même année l'essai RITUXVAS qui comprenait une population plus âgée que dans l'essai RAVE, une atteinte rénale systématique dans les critères d'inclusion, ne montrait pas de supériorité d'un schéma thérapeutique comprenant du rituximab avec un schémas hématologique associé à deux injections de cyclophosphamide à un traitement standard par perfusions de cyclophosphamide pendant 3 à 6 mois. Ces deux études incluaient cependant exclusivement des patients atteints de GPA et de MPA, le traitement de la GEPA par Rituximab ne reposant actuellement sur aucune étude contrôlée.

Dans la GPA et la MPA, l'utilisation du Rituximab en traitement d'entretien a été validée par les essais MAINRISTAN. La première étude en 2014 comparait le Rituximab selon un schéma

d'entretien semestriel systématique à 500 mg à un traitement par azathioprine, et montrait sa supériorité avec un taux de rechute majeure à 28 mois de 5 % dans le groupe Rituximab contre 17 % dans le groupe Azathioprine (7). Cet essai a été complété chez les patients restés en rémission par MAINRISTAN II qui comparait ce schéma de réinjection systématique à des réinjections sur demande en fonction du taux de CD19 et d'ANCA, et ne montrait pas de surrisque de rechute significatif avec cette dernière stratégie (8). L'essai MAINRISTAN III comparait une durée totale de traitement de 4 ans contre 2 ans, montrant un moindre taux de rechute chez les patients traités de manière prolongée. Certains facteurs étaient associés à un surrisque de rechute, notamment la positivité des anticorps anti-PR3(9).

Figure 1 : Historique du développement du Rituximab dans les vascularites à ANCA



C- Retentissement de la lymphodéplétion B sur la vaccination

La lymphodéplétion induite par le Rituximab est à l'origine d'une moindre réponse humorale à la vaccination comme cela avait notamment été démontré pour le vaccin antigrippal (10,11) ainsi que pour les vaccins antipneumococciques. Le Rituximab ne cible pas en théorie les plasmocytes et donc la "mémoire vaccinale"(12), il est donc recommandé de réaliser les vaccinations avant de débiter, au minimum 15 jours avant, ou à distance des injections de Rituximab (13). Cette lymphodéplétion B est également variable en fonction des pathologies sous-jacentes et pourrait être plus prolongée chez les patients atteints de vascularites à ANCA (14) par rapport aux connectivites sans qu'il n'y ait de facteur réellement prédictif de cette durée au niveau individuel, avec une variabilité inter-individuelle importante.

D- Sur-risque infectieux

De manière générale, le sur-risque infectieux a été largement étudié sur les traitements immunosuppresseurs dans les vascularites à ANCA. Comme nous l'avons vu, un sur-risque infectieux a été rapidement mis en évidence lors des premières lignes thérapeutiques par corticothérapie et par cyclophosphamide. Ce sur-risque est le plus important dans les premières années après le début du traitement correspondant à la période pendant laquelle l'immunosuppression est la plus forte. Il a été réduit par la mise en place de mesures prophylactiques des infections, à savoir le Bactrim à partir des années 90 devant la mise en évidence d'un surrisque de pneumocystose.(3).

De même le profil infectieux a été étudié lors des essais évaluant le Rituximab dans la vascularite à ANCA. L'étude RAVE retrouvait un taux comparable d'infections sévères, de 7 % à 6 mois entre les deux groupes d'étude. L'étude RITUXVAS comprenait des patients plus comorbides et plus âgés et retrouvait un taux d'infections sévères plus élevé (18 %) mais semblable entre les deux groupes (15). Une étude issue de MAINRISTAN, qui comprenait le suivi des deux groupes de patients issus de l'étude principale à 60 mois (Rituximab en entretien vs Azathioprine) (16), bien que sur un nombre faible de patient retrouvait potentiellement un surrisque d'infections respiratoires (bronchite et pneumopathie infectieuses) chez les patients traités par Rituximab par rapport au groupe Azathioprine (10 bronchites et 6 pneumopathies avec détresse respiratoire pour 57 patients dans le groupe Rituximab contre une bronchite et 3 pneumopathies avec détresse respiratoire pour 58 patients dans le groupe Azathioprine). L'essai MAINRISTAN III ne retrouvait pas de surrisque infectieux majeur dans le groupe traité par Rituximab de manière prolongée, mais avec un profil de patients très sélectionnés ayant déjà toléré une première série d'injections de Rituximab de 18 mois sans évènement majeur et donc pouvant exclure certains patients pouvant être porteur de comorbidités ou fragilités décompensées à l'issue de la phase initiale de l'étude.

2- Surrisque infectieux pendant la pandémie de covid 19

L'évolution rapide de la pandémie de Covid 19 est à l'origine d'une rupture dans la gestion du risque infectieux chez ces patients. D'une part en raison de la méconnaissance initiale du surrisque de formes sévères de la maladie, puis du niveau de réponse vaccinale humorale attendu et enfin de l'efficacité des protections apportées par les nouvelles thérapeutiques préventives et curatives apparues lors de l'irruption de la pandémie. Devant l'historique de surrisque infectieux chez les patients traités par anti-CD20 et en l'absence de traitement spécifique au début de la pandémie, on pouvait craindre un nombre d'infections sévères très élevé chez ces patients.

Les premières études cliniques ont mis en évidence un surrisque de formes graves de Covid 19 chez les patients traités par anti-CD20 pour des maladies inflammatoires rhumatismales (17–21), mais reposant sur un faible nombre de contaminations lors des premières vagues avec des taux d'incidence sur l'ensemble de la population plus faibles et des populations d'étude hétérogènes. Cependant il a bien été démontré sur des cohortes nationales avec des critères d'inclusion plus larges que l'immunodépression en elle-même est un facteur de risque de formes sévères(22). Une étude de cohorte française de 694 patients atteints de maladie inflammatoire chronique et suspects d'avoir été infecté sur la "première vague" au cours du printemps 2020 retrouvait un surrisque de forme sévères chez les patients sous corticoïdes, mycophenolate mofetil ainsi que sous rituximab, avec un Odd-ratio de formes sévères de 4,21 chez ces derniers patients (23).

Par ailleurs, de nouvelles entités cliniques ont été décrites chez les patient traités par anti-CD20, notamment le "covid persistant" en lien avec un défaut de clairance virale à l'origine d'une persistance de la positivité de la PCR SARS-CoV2 avec des signes systémiques d'infections et des anomalies scanographiques persistantes et pouvant avoir des évolutions atypiques (24,25), mais pour lequel il n'existe pas de critère diagnostique consensuel à ce jour. Ce tableau clinique est cependant surtout décrit chez les patients avec des affections hématologiques mais concerne également des patients atteints d'affections rhumatologiques sous anti-CD20 dont des vascularites à ANCA(26).

3- Traitements prophylactiques et curatifs de la COVID 19 et vascularite à ANCA

A- La vaccination

Les études princeps sur la vaccination reposaient essentiellement sur des populations immunocompétentes et excluait d'office les patients sous traitement par anti-CD20 . Des études ultérieures réalisées au cours du printemps 2021 lors des premières campagnes de vaccination dans les pays occidentaux sur des populations atteintes de maladies inflammatoires chroniques retrouvaient un moindre taux de réponse vaccinale humoral en primo-vaccination compris entre 33 et 41 % (27–30), réponse souvent associée avec des délais plus longs entre les injections de Rituximab et la vaccination. Cependant, la notion de réponse vaccinale a été évolutive du fait de l'apparition de nouveaux variants nécessitant un taux d'anticorps vaccinaux plus importants pour être considérés comme protecteurs. Les seuils de positivité sur ces premières études reposaient sur des cut-off de protection plus bas et les rendent donc plus difficilement reproductibles sur ce critère intermédiaire seul. La notion de seuil protecteur en soit a été lui-même remis en cause pour la corrélation avec un niveau de protection adéquate. Le dosage d'anticorps neutralisants *in vitro* correspondant à la capacité du sérum d'inhiber la liaison de la protéine spike à son récepteur cellulaire, le récepteur à l'angiotensine II semble être corrélé à la protection contre les formes symptomatiques d'infection à Sars-cov 2, mais ne peut pas être mesuré en pratique quotidienne dans le suivi des patients(31). En Novembre 2021, alors que le variant delta était prédominant, un seuil de 264 BAU/ml a été défini comme protecteur par les autorités sanitaires françaises (conseil d'orientation de la stratégie vaccinale) afin de déterminer les indications d'anticorps monoclonaux. Ce seuil a cependant été défini chez une population en majorité immunocompétente, vaccinée avec le vaccin d'Astra-Zeneca, et concernant une réduction des infections symptomatiques de 80 % au variant alpha qui n'était plus en circulation au cours de cette phase de la pandémie(32). Il a cependant été largement conservé au cours des vagues épidémiques ultérieures.

B- Les anticorps monoclonaux et traitements antiviraux :

Il a été développé dans le même temps d'autres thérapeutiques prophylactiques contre la COVID 19 reposant sur l'immunothérapie passive. Ces techniques sont bien connues dans les

services de médecine interne notamment avec les traitements par immunoglobulines substitutives chez les patients présentant des déficits immunitaires humoraux congénitaux ou acquis. Le principe de la sérothérapie en soit est plus ancienne et remonte à la fin du XIX^{ème} siècle avec l'administration de sérum ciblant la toxine diphtérique. Les indications à l'immunoprophylaxie avant la pandémie COVID étaient limitées le plus souvent en post-exposition à des affections virales ou en lien avec des maladies toxiques chez des patients à risque de développer des formes sévères en l'absence de protection vaccinale satisfaisante(33). Il s'agit dans le cadre de la pandémie de COVID 19 de prophylaxie pré-exposition ou PrEP.

Dans le cadre de la pandémie de covid 19, deux stratégies d'immunothérapie passive ont été développées : d'une part sa forme historique (sérothérapie i.e. la perfusion de plasma de sujet convalescent) et surtout la production d'anticorps monoclonaux qui ciblent la protéine Spike du Sars-cov 2. Les deux principaux traitements utilisés en France, de nom commercial "Ronepreve" et "Evusheld" reposent sur l'association de deux anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison au récepteur (Receptor Binding Domain, RBD) de la protéine Spike. Ils empêchent ainsi la liaison de ce domaine avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) et ainsi l'internalisation du virus par les cellules humaines. L'une des principales limites de ces traitements est la variabilité de leur efficacité au cours des vagues successives du fait des mutations qu'acquière le sars-cov 2 et qui peuvent impacter les séquences codantes pour le RBD.

A côté de l'immunothérapie passive ont été développé des traitements antiviraux. Le Remdesivir, administré par voie intraveineuse a donné des résultats mitigés chez des patients hospitalisés pour pneumonie à Covid-19(34). Le Paxlovid, traitement oral associant une anti-protéase, le Nirmétralvir, et une molécule de "boosting", le Ritonavir, est autorisé en France depuis janvier 2022, en traitement du COVID-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID 19. Il agit en inhibant la protéase impliquée dans le clivage de polyprotéines en protéines de réplication virale. Il a pour principal avantage d'agir sur des cibles virales relativement stables entre les différents variants. Son inconvénient principal est que l'adjonction de Ritonavir, inhibiteur du CYP 3A4 qui a pour objectif d'augmenter l'exposition au Nirmétralvir, est à l'origine d'interactions médicamenteuses rendant son

utilisation difficile dans certaines populations de patient, par exemple chez les patients greffés d'organes solides du fait d'interactions avec les anti-calceurines. Il reste cependant utilisable chez des patients atteints de VAA traités par anti-CD20, qui ont un traitement plus "minimaliste" comprenant le plus souvent du Bactrim pouvant être associés à de faibles doses de corticoïdes.

C- Evaluation de l'efficacité des traitements spécifiques chez les patients immunodéprimés

Les études princeps sur les anticorps monoclonaux ciblant la protéine Spike et les traitements antiviraux commercialisés en France incluaient des patients à risque, mais dans une minorité des cas avec des profils d'immunodépression permettant ainsi difficilement de conclure sur l'efficacité réelle de ce traitement sur ces patients (35–37), (tableau 1). L'étude PROVENT évaluant l'efficacité de l'Evusheld en prophylaxie primaire de la survenue d'épisodes de Covid 19 symptomatique comprenait moins de 5 % de patients ayant un traitement immunosuppresseur ou une maladie à l'origine d'une immunodépression. Il en est de même de l'étude princeps évaluant le Paxlovid en prévention des formes sévères de COVID après contamination. Il est donc en pratique difficile d'évaluer l'impact réel de ces traitements en pratique courante chez des patients immunodéprimés, notamment sur une potentielle efficacité moindre, et sur les difficultés pratiques en lien notamment avec les interactions médicamenteuses, pour le Paxlovid notamment ou les contre-indications relatives, tel le cas de l'Evusheld qui est associé à un surrisque cardiovasculaire faible mais significatif pouvant le contre-indiquer chez certains patients. De rares études en vie réelle ont été réalisées avec ces traitements chez les patients présentant des maladies inflammatoires mais reposant sur des niveaux de preuve moindres.

Tableau 1

Etudes pivots anticorps monoclonaux et antiviraux.

	RONAPREVE (CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB)	EVUSHELD (TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB)	PAXLOVID (NIRMATRELVIR- RITONAVIR)
NOM ETUDE	Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to prevent COVID 19	Intra-muscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of COVID 19	Oral Nirmatrelvir for High-Risk non hospitalized adults with COVID 19
JOURNAL/DATE	NEJM, 4 août 2022	NEJM, 20 avril 2022	NEJM, 16 février 2022
NOMBRE DE PATIENTS INCLUS	753 groupe traitement/752 groupe placebo.	3460 bras traitement/1737 bras placebo.	1120 bras traitement / 1126 bras placebo
POPULATION	Patients contacts < 96 heures âgés de plus de 12 ans	Patients à risque de réponse vaccinale réduite (> 60 ans, obèse, immunodéprimés, BPCO, maladies rénales ou hépatiques chroniques).	Patients non vaccinés avec infection à SARS-CoV 2 symptomatique < 5 jours.
DONT POPULATION IMMUNODEPRIMEE/SOUS TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	0,5 % avec une maladie avec immunodépression, 1,0 % qui recevaient un traitement immunosuppresseur	3,3 % recevaient un traitement immunosuppresseur, 0,5 % avec une pathologie à l'origine d'une immunodépression.	< 1% (sous traitements immunosuppresseurs/insuffisance rénales/VIH)
CRITERE DE JUGEMENT	Infections COVID dans les 28 premiers jours.	Infections COVID symptomatiques.	Composite mortalité et/ou hospitalisation à J28
RESULTATS PRINCIPAUX	Réduction relative du risque de 81,4% (1,5% vs 7,8%)	Réduction relative du risque de 76,7 % (0,2 vs 1,0 %)	Réduction relative du risque de 88,9% (0,72 % vs 6,53 %)

Rationnel de l'étude

A l'heure de la vaccination de masse qui a révolutionné le cours de la pandémie pour la grande majorité de la population, l'analyse de données de vie réelles reste indispensable pour optimiser la prise en charge des patients les plus à risque de ne pas bénéficier de la protection vaccinale. C'est particulièrement le cas pour les patients atteints de VAA traités par Rituximab. Peu de données sont actuellement disponibles concernant la gravité de l'infection en 2022 et l'efficacité des traitements préventifs. Ce retour d'expérience est important pour les choix thérapeutiques concernant la prévention des formes graves du Covid 19 mais aussi pour la prise en charge de la VAA en elle-même : Recherche d'alternative thérapeutique éventuelle au Rituximab, modification de la stratégie de réinjection en traitement d'entretien (durée, fixe ou à la demande ...).

L'objectif de cette étude est d'évaluer les stratégies de prévention d'infections sévères à Sars-cov 2, l'incidence des infections à Sars-cov 2 et leurs sévérités chez des patients traités par anti-CD20 pour une vascularite à ANCA pendant une période de mars 2020 à juin 2022 du début de la pandémie à la fin de la « 6^{ème} vague » sur le territoire français métropolitain.

METHODOLOGIE :

Population :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique sur le CHU de Nantes.

Ont été inclus les patients âgés de plus de 18 ans suivis dans le service de médecine interne du CHU de Nantes pour une vascularite à ANCA, de type GPA ou PAM selon la classification de l'EMA (cf Watts R et al. ARD 2007) ayant reçu un traitement par Rituximab. Les patients atteints de GEPA étaient exclus.

Les patients devaient avoir eu un suivi actif sur la période de pandémie de mars 2020 à juin 2022, à savoir au moins une consultation de suivi avec un référent ou une hospitalisation en hôpital de jour, ou avoir un contact médical avec le CHU pendant cette période avec obtention des informations concernant leur statut vaccinal, une sérologie vaccinale ou une éventuelle infection à Sars-Cov 2.

Recueil des données :

Les données concernant la vaccination étaient recueillies soit à partir du dossier des patients, soit à partir des données disponibles de l'assurance maladie rapportant les dates et types de vaccin pour l'ensemble des patients couverts par l'assurance maladie (application e-CPS).

Les données sur la vascularite à ANCA étaient récupérées sur dossier médical, notamment la date de diagnostic avec les atteintes d'organe, les différentes lignes thérapeutiques, les données biologiques. Les patients étaient considérés en induction lorsqu'ils recevaient un traitement immunosuppresseur en phase d'attaque (soit bolus de CYCLOPHOSPHAMIDE, cures de Rituximab selon les schémas de traitement d'attaque à 1 gramme deux fois à 15 jours d'intervalle ou à 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines), en réinduction de rechute en cas de traitement d'une rechute selon le même schéma thérapeutique, en entretien lorsqu'ils recevaient un traitement par Rituximab de manière semestrielle ou sur un schéma comparable, en phase de surveillance à plus de 6 mois de la dernière cure de rituximab. Cette phase était considérée lors de la période de primo-vaccination contre la Covid 19.

Le recueil des données comorbidités reposaient sur le Charlson co-morbidity index.

Les données épidémiologiques notamment le taux d'incidence des tests Covid 19 positifs sur le département de Loire-Atlantique étaient extraits à partir des banques de données publiques (data.gouv.fr).

Données concernant les infections à SARS-CoV-2

Il était demandé dans le cadre des soins courants aux patients en raison de leur traitement immunosuppresseurs de contacter leur médecin référent en cas de test Covid 19 positif pour définir une conduite à tenir. Cette contamination était tracée dans le dossier médical. Les données étaient également recueillies sur le dossier médical en cas d'hospitalisation ou en cas d'infection rapportée à un autre référent. Les épisodes de Covid 19 ont été déterminés comme sévères si leur saturation était inférieure ou égale à 94 % en air ambiant ou si nécessité d'adjoindre une oxygénothérapie nasale, en référence aux données de l'IDSA(38).

Le diagnostic était posé en cas de PCR ou de test antigénique positifs, ainsi qu'en cas de scanner évocateur d'infection Covid le cas échéant.

Les patients avec une infection Sars-CoV2 documentée étaient contactés a posteriori si nécessaire par téléphone pour recueil des informations concernant la symptomatologie clinique, leur durée, le contact médical pris, la surveillance infirmière au domicile, un éventuel contagé et les gestes barrières réalisés.

Définition de la prophylaxie primaire :

Concernant la définition d'un traitement prophylactique "optimal", il s'agissait soit d'une sérologie post-vaccinale avec un titre en anticorps anti-S supérieur ou égal à 264 BAU/ml (selon les sérologies réalisées au laboratoire du CHU de Nantes), soit en l'absence de réponse vaccinale une injection d'anticorps monoclonaux : Ronapreve (Casirivimab 300 mg/Indevimab 300 mg) en sous cutanée avec une dernière injection à moins d'un mois jusqu'au mois de janvier 2022 , Evusheld (Tixagevimab 150 mg/Cilgavimab 150 mg) en intramusculaire il y a moins de 6 mois.

Analyses statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (R Studio, version 4.1.1). Les données qualitatives étaient étudiées en comparaison par test exact de Fisher, les données quantitatives par test de Wilcoxon. Les conditions statistiques n'étaient pas remplies pour une analyse multivariée. L'évaluation de la corrélation des données se faisait sur test de corrélation de Pearson et Spearman.

RESULTATS :

1- Caractéristiques générales de la cohorte

En tout, 48 patients ont été inclus dans cette cohorte (Tableau 2). L'âge moyen de la population est de 65 ans. Parmi ceux-ci, 38 patients présentent une GPA et 10 une PAM. Vingt-huit patients ont été traités au cours de leur maladie par Cyclophosphamide, 9 par Méthotrexate et 4 par MMF. La majorité des patients (31) étaient en traitement d'entretien par Rituximab tandis que 13 sont sous surveillance simple, deux en ré-induction pour une rechute et un en induction.

Outre l'âge et l'immunodépression, les principales comorbidités présentes dans la cohorte de patient étaient les maladies rénales chroniques chez 14 patients et les pathologies respiratoires chroniques chez 9 patients. On note un surpoids chez la moitié des patients et une obésité chez 14,6 % des patients.

On note que les principales atteintes d'organes en lien avec la vascularite étaient ORL et pulmonaires, probablement en lien avec un recrutement plus associé à la médecine interne que du service de néphrologie. Cependant, un peu plus de la moitié des patients avaient une atteinte rénale (54,2%).

Tableau 2 : Caractéristiques générales de la population de l'étude (N=48)

Caractéristiques générales :	
Sexe (H/F)	20/28
Age (IQ)	65,1 (60,9-73,1)
Vascularite	
GPA	38 (79,1)
PAM	10 (20,9)
ANCA	
PR3	30 (62,5)
MPO	18 (37,5)
Co-morbidités :	
Obésité (IMC > 30/m ²)	7 (14,6)
Surpoids (IMC > 25 kg/m ²)	24 (50)
HTA	15 (31,3)
Diabète	5 (10,5)

Pathologie respiratoire chronique	9 (31,3)
Néoplasie	1 (2,1)
Maladie rénale chronique	14 (29,2)
Maladie hépatique chronique	1 (2,1)
Atteinte d'organe de la vascularite.	
ORL	34 (70,8)
Pneumologique	27 (56,3)
Rénale	26 (54,2)
Articulaire	19 (39,6)
Neurologique	13 (27,1)
Ophthalmologique	16 (37,3)
Traitement immunosuppresseur	
Cyclophosphamide	28 (58,3)
Azathioprine	13 (27,1)
Mycophenolate Mofetil	4 (8,3)
Methotrexate	9 (18,8)
Phase de traitement (lors de la primo-vaccination ou suivi)	
Induction	1 (2,1)
Entretien	31 (64,6)
Réinduction rechute	2 (4,2)
Surveillance	14 (29,2)

2- Données sur la réponse vaccinale

Parmi 30 patients avec des données disponibles sur la primo-vaccination (considérés comme répondeurs si la sérologie est > à 264 BAU), seuls 8 patients étaient répondeurs (tableau 3). Ils étaient plus âgés que les patients non répondeurs mais de manière non significative (68,6 vs 63,9 ans). La majorité des patients répondeurs étaient en phase de surveillance tandis (6/8) tandis que la nette majorité des patients non répondeurs étaient en phase active de traitement.

Les éléments significativement associés à une bonne réponse vaccinale étaient le délai entre la dernière injection de Rituximab et la première dose vaccinale (591 jours vs 123 jours), ainsi que le taux de lymphocyte CD19. De façon non surprenante il existe une corrélation entre le délai de rituximab et la mesure du taux de CD19 (figure 2, corrélation= 0,83, méthode de Spearman).

Tableau 3 : Taux de réponse vaccinale (primo vaccination)

	Patients répondeurs (n=8)	Patients non répondeurs (n=22)	
H/F	4/4	11/11	
Age	68,4 (62,6-74)	62,9 (63,7 -72,6)	NS
MPO	4	7	
PR3	4	15	
Nombre de poussées	2,17	2,33	NS
Paramètres hématologiques			
Ly CD19 (10 ³ /mm ³)	0,107	0,005	p < 0,001
Ly CD 4 (10 ³ /mm ³)	0,679	0,597	NS
Taux IgG (g/L)	9,05	6,65	NS
Taux IgM (g/L)	0,42	0,71	NS
Délais RTX-vaccin (jours)	591 (423 – 808)	123 (91 – 159)	p < 0,001
Phase de traitement :			
Entretien ou traitement de rechute	2	21	P < 0,001
Surveillance	6	1	

A l'exception d'un patient, on observe une quasi-absence de réponse vaccinale à moins de 250 jours (figure 2), en lien avec l'absence de repopulation lymphocytaire B. Au-delà de ce délai de taux de réponse vaccinale augmente parallèlement la repopulation lymphocytaire B.

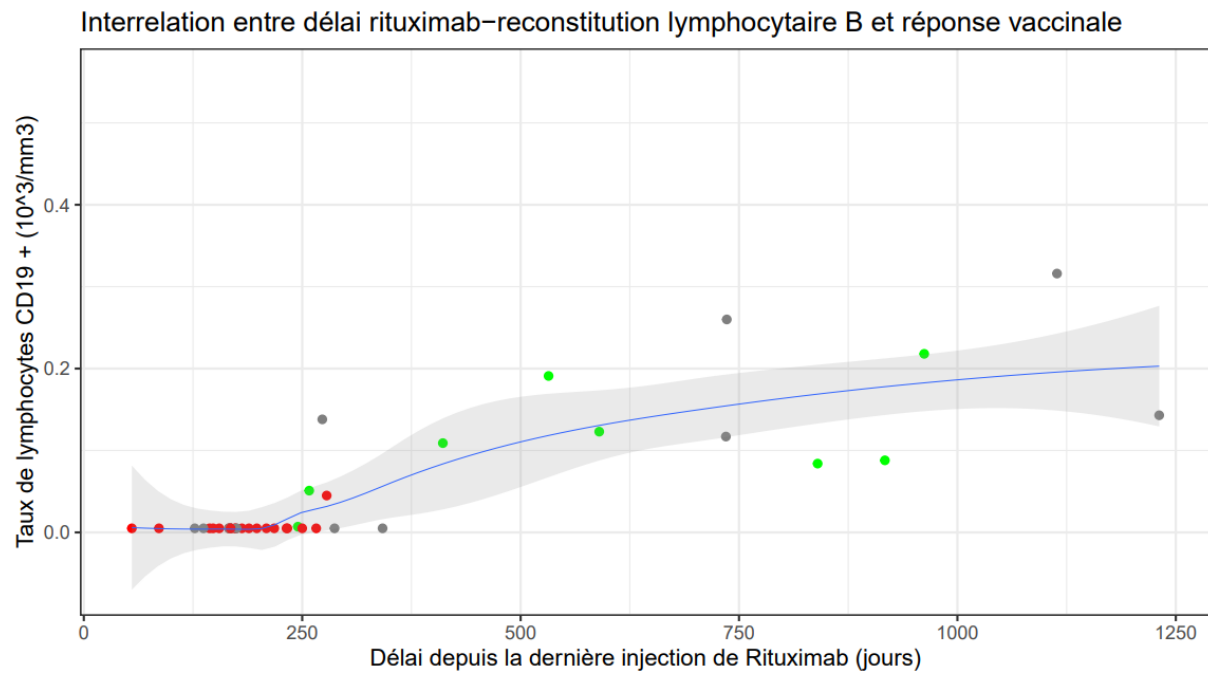


Figure 2 : Réponse vaccinale et reconstitution lymphocytaire B en fonction du délai d'injection de Rituximab. Les patients qui ont une réponse vaccinale (>264 BAU/ml) sont représentés par les points verts, ceux n'ayant pas de réponse vaccinale par les points rouges, ceux n'ayant pas de donnée sérologiques disponibles par les points gris.

3- Recours aux anticorps monoclonaux

Sur l'ensemble de la cohorte, 31 patients n'avaient pas de réponse vaccinale mise en évidence soit en primo-vaccination soit après un rappel et étaient donc éligibles à une prévention primaire par anticorps monoclonaux, l'antériorité du traitement par rituximab étant à elle seule une indication (tableau 3). Cinquante-huit pourcent de ces patients éligibles ont reçu du Ronapreve sur la période où il était disponible. Dix-sept patients ont reçu de l'Evusheld préventif. Quatre patients ont été contre-indiqués en raison de leurs facteurs de risque et/ou antécédents cardiovasculaires. On note un refus chez 4 patients qui avaient été vaccinés avec une sérologie négative. Parmi eux 2 patientes âgées de moins de 30 ans.

Tableau 3 Proportion de patients ayant reçu les anticorps monoclonaux en prévention primaire quand éligibles (N=31)

RONAPREVE préventif :	18 (58,0%)
EVUSHELD préventif	17 (54,8%)
Principales raisons de non réalisation :	
Contre-indication du prescripteur (cardiovasculaire)	4
Refus du patient :	4
Autre contre-indication prescripteur	1
Infection COVID récente	1
Autre	4

On note également une évolution de la pratique médicale concernant le recours aux anticorps monoclonaux : le délais médian de réalisation des injections de Ronapreve par rapport à sa mise à disposition (accès précoce le 4 août 2021) était de 130 jours. Ce délais médian était de 39,5 jours pour l'Evusheld (accès précoce le 9 décembre 2022). La majorité des injections ont eu lieu sur une période courte de décembre à janvier 2022 (annexe 2) correspondant à une augmentation importante des cas et la période de transition entre une prédominance de circulation du variant delta et omicron avec un relais rapide réalisé entre le Ronapreve et l'Evusheld chez les mêmes patients. Par ailleurs les patients éligibles avaient été identifiés lorsqu'ont été porté les indications de Ronapreve permettant probablement un rappel plus rapide des mêmes patients pour les injections d'Evusheld.

4- Infections à SARS CoV2

Concernant l'incidence des infections à SARS-CoV2, il avait aucun cas rapporté sur la population traitée par Rituximab sur la période allant du début de la pandémie jusqu'à l'hiver 2021-22. Sur l'ensemble de nos patients VAA, on note une patiente infectée printemps 2021 sous la forme d'un Covid 19 grave d'évolution fatale alors qu'elle était à la phase de diagnostic de sa vascularite à ANCA qui n'a donc pas été incluse dans l'analyse. L'ensemble des cas ont été constatés sur une période de très forte circulation virale sur le département de Loire-Atlantique, correspondant à la fin de la période de circulation du variant delta et de la période de la circulation du variant omicron (figure 3). On note au cours de cette période un décès

chez l'un des patient directement lié à une pneumopathie Covid-19. Il s'agissait d'une patiente de 89 ans suivie pour une GPA en traitement d'entretien par Rituximab avec réinjection systématique tous les 6 mois, sans réponse vaccinale et refus des anticorps monoclonaux. Elle fut hospitalisée pour une pneumopathie hypoxémiante à Sars-cov 2 nécessitant une oxygénothérapie au masque haute concentration. L'évolution fut fatale malgré un traitement par Dexamethasone.

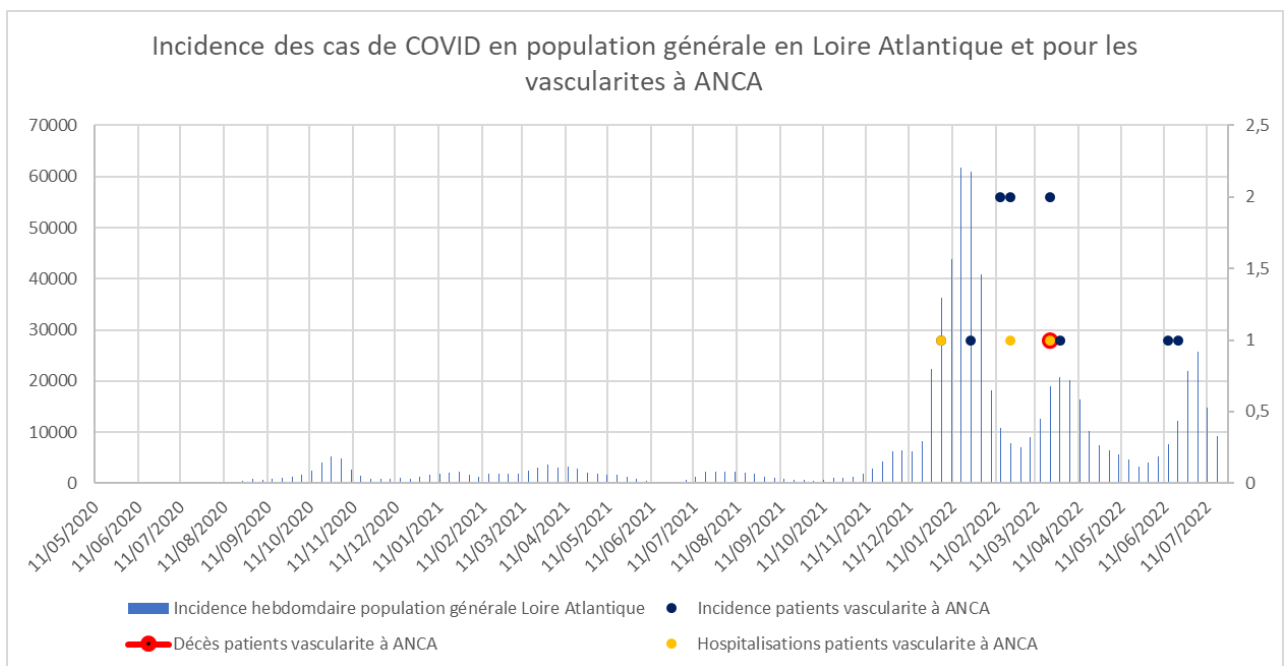


Figure 3 : Cas incidents des infections COVID chez les patients avec une vascularite à ANCA (échelle de droite) au cours de de la pandémie à SARS-CoV2 rapportée à l'incidence hebdomadaire sur la population de Loire-Atlantique (échelle de gauche). On note la survenue de l'essentiel des cas au cours d'une période de forte circulation virale sur le département.

Les patients avec un épisode de Covid-19 documenté étaient du même âge que les patients n'ayant pas présenté de Covid-19. On remarque cependant un IMC plus important chez ces patients (tableau 3). On note un seul épisode de pneumopathie Covid-19 dans la population en surveillance simple, chez une patiente de 49 ans, mais ayant nécessité une hospitalisation et une oxygénothérapie nasale. De façon intéressante cette patiente, qui était perdue de vue, s'est avéré ne pas avoir développé de réponse vaccinale, du fait de la persistance d'une lymphodéplétion B complète à 33 mois de la dernière injection de rituximab. Une proportion

plus importante de patients étaient en phase active de traitement dans le groupe qui a présenté une infection à SARS-CoV2 mais de façon non significative.

Tableau 3 :

Profil comparatif des patients COVID +	Covid + (n= 11)	Non Covid (n=37)	
Age	65,3	64,5	NS
Sexe (H/F)	3/8	17/20	
BMI	30,1	24,4	p < 0,01
Répondeurs vaccins	1 (9,0)	7 (18,9)	NS
Co-morbidités :			
Maladie respiratoire	2 (18,1)	7 (27,0)	NS
Diabète	3 (27,2)	2 (5,4)	p = 0,07
Maladie vasculaire	2 (18,1)	4 (10,8)	NS
Maladies rénales chroniques	5 (45,5)	9 (24,3)	NS
Phase de traitement de la maladie			
Phase active	10 (91,0)	24 (64,9)	NS
Surveillance	1 (9,0)	13 (35,1)	

Les patients considérés en phase active sont les patients en phase d'induction, d'entretien ou de traitement de rechute. Comparaison entre les deux groupes par test exact de fisher

La majorité des patients ayant présenté une infection Covid-19 n'avaient pas de prophylaxie considérée comme "optimale" (Annexe 1). On note la survenue de trois formes sévères, l'un ayant entraîné un décès cité précédemment, la patiente également citée perdue de vue, et une patiente de 71 ans infectée avec un variant Delta ayant nécessité une hospitalisation devant une hypoxémie nécessitant une oxygénothérapie à 4L/min et traitée par Ronapreve en curatif. Aucun de ces patients n'avait reçu d'anticorps monoclonaux bien qu'ils étaient éligibles en prophylaxie primaire. Les raisons étaient le refus des anticorps chez deux patients et l'absence de contact médical spécialisé depuis le début de la pandémie chez le troisième. Parmi l'ensemble des patients ayant développé une COVID, 8 ont présenté une infection à SARS-CoV 2 alors que le PAXLOVID était disponible, mais seulement 4 en ont reçu. Les raisons étaient un retard de contact médical ou de diagnostic chez deux patients, un traitement curatif par

Xevudy chez un autre patient, et l'impossibilité d'obtenir du Paxlovid en pharmacie de ville dans un délai de 5 jours après le début des symptômes chez un quatrième patient.

DISCUSSION :

1- Une incidence significative d'infection à SARS-CoV2

Malgré le faible effectif, cette étude met en évidence lors des périodes de forte circulation virale une incidence significative des infections à SARS-CoV2 chez les patients atteints de vascularite à ANCA et traités par Rituximab.

On note la survenue de trois hospitalisations au cours de l'hiver 2021-22 pour une infection à SARS-CoV2 hypoxémiante, qui fut fatale dans 1 cas. Aucun de ces trois patient n'avait de réponse vaccinale satisfaisante et ils n'avaient pas reçu d'anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire bien qu'ils étaient éligibles. Aucun de ces patients n'avait pu bénéficier du Paxlovid, en raison d'une oxygénorequérance au diagnostic pour deux d'entre eux et l'indisponibilité de ce traitement à cette période de la pandémie pour le troisième.

La quasi-totalité des infections à SARS-CoV2 a eu lieu au cours de l'hiver 2021-22 qui correspond à une période de plus grande circulation du virus. La majorité des patients infectés rapportait poursuivre le port du masque et maintenait l'application de solution hydroalcoolique malgré la levée des restrictions sanitaires au cours de cette même période (données de l'interrogatoire téléphoniques, non figurées). Ces patients immunodéprimés pourraient donc de manière paradoxale être plus à risque au cours de ces périodes de grande circulation virale avec des variants considérés comme plus "bénins" dans un contexte de levée des restrictions sanitaires, et un relâchement des mesures barrières par le reste de la population. Une étude américaine récente sur une population plus générale atteintes de maladies inflammatoires systémiques retrouvait également une augmentation du nombre de cas lors ces vagues "omicron" avec une réduction relative du risque de formes sévère de 71 % mais un nombre absolu de formes sévères restant comparable du fait de l'augmentation du nombre total de cas (39) . Les études les plus récentes sur les vagues de contamination au cours de l'hiver 2021-22 semblent montrer un sursisque significatif d'hospitalisation chez les patients sous anti-CD20 par rapport aux autres immunosuppresseurs (40), avec un risque d'hospitalisation évalué à 25% en cas d'infection à un variant omicron chez les patients traités par anti-CD20 mais sur de faibles effectifs sur cette population spécifique.

Dans notre cohorte, le taux de contamination était de 22,9 %. Une étude nationale danoise de séroprévalence estimait une incidence des contaminations de 66 % dans une population de donneurs de sang durant cette même période dont un tiers n'était pas détectée par tests PCR(41). Bien qu'il ne s'agisse pas des mêmes populations, la différence est importante. Il peut donc s'agir soit d'un manque de signalement par les patients de leurs tests positifs, soit de la survenue de formes pauci-symptomatiques ne faisant pas l'objet de tests, soit d'un taux de contamination réellement plus faible en lien avec le maintien des gestes barrières dans cette population à risque. On peut également émettre l'hypothèse que les patients aient été plus à même de contacter leurs médecins référents en connaissance de potentiels traitements curatifs, pouvant être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de cas lors des premières phases de la pandémie. On retrouve également un taux de contamination qui semble plus élevé dans le groupe de patients en phase de traitement actif, bien que non significatif (91 % des patients qui présentent une infection covid 19 vs 64,9%, tableau 3). Cependant ces patients peuvent également avoir été plus enclins à contacter leurs médecins référents alors qu'ils étaient sous traitement. L'évaluation de la séroprévalence par mesure des anticorps anti-nucléocapsides qui permettrait de différencier une infection naturelle d'une réponse vaccinale ou de l'injection d'anticorps monoclonaux serait hasardeuse du fait du traitement par rituximab et l'absence de réponse humorale naturelle.

On notera l'absence de survenue d'épisode de covid 19 prolongé en l'absence de PCR restées positive de manière prolongée avec des signes systémiques à distance de l'infection chez ces patients. Une patiente hospitalisée pour une infection à SARS-CoV2 avec une nécessité d'oxygénothérapie conservait une dyspnée chronique mais probablement en lien avec une désadaptation à l'effort, sur un terrain de sédentarité connue et d'obésité.

2- Une réponse vaccinale réduite par le rituximab devant faire discuter du schéma d'administration.

La plupart des patients en phase de traitement actif n'ont pas présenté de réponse vaccinale satisfaisante. Les deux principaux éléments associés à une réponse vaccinale satisfaisante sont le délai entre la dernière réinjection de Rituximab et le début du schéma vaccinal, ainsi que la repopulation lymphocytaire B, comme cela avait été démontré dans des études antérieures.

Il resterait cependant une réponse vaccinale lymphocytaire T mise en évidence qui ne serait pas impactée par la lymphodéplétion B. La signification clinique en terme de protection contre les infections et les formes sévères de cette réponse lymphocytaire T n'est pas pleinement déterminée (42,43)

En phase d'entretien, les réinjections de Rituximab sont réalisées tous les 6 mois selon le schéma validé dans l'essai MAINRISTAN. Les stratégies de réinjections individualisées ont été en pratique utilisées dès les premières séries de cas de VAA traitées par Rituximab et ont été validés sur certaines études à plus grande échelle, notamment MAINRISTAN II(8). Cette étude retrouvait un risque de rechute majeure de 17,3% dans le groupe avec des injections de Rituximab à la demande contre 9,9 % dans le groupe avec des injections systématiques semestrielles. Cependant dans le groupe avec des injections à la demande, la médiane de temps entre deux injections restait à 6,1 mois, comparable au schémas d'injection systématique, même si ce délai a été rallongé chez certains patients qui pourraient bénéficier à terme de cette stratégie thérapeutique. Outre l'expérience du clinicien, certains éléments peuvent être pris en compte comme les antécédents de rechutes, le type d'ANCA et leur positivité, le taux de CD19, ainsi que de manière plus subjective le niveau de compréhension du patient sur le risque et les signes de rechute. Dans une étude publiée en août 2022, Mrak et al. rapportent une meilleure réponse sérologique en cas de rappel vaccinal en l'absence de réinjection de Rituximab, mais reposant toujours sur le critère intermédiaire du taux d'anticorps qui reste critiquable(44). Dans cette étude, il était toujours considéré un seuil de séroconversion à 0,8 BAU/ml, bien au deçà du seuil de 264 BAU/ml considéré par les autorités sanitaires durant l'hiver 2021-22. Il conviendra de réévaluer de manière spécifique la réponse vaccinale, l'incidence de Covid-19 sévères et le taux de rechute de la vascularite à ANCA dans cette population en cas de décision de décaler les injections.

3- La réévaluation du surrisque infectieux et de la prévention pendant la pandémie de COVID 19.

Les patients atteints de vascularite à ANCA présentent un sur-risque infectieux par rapport à la population générale (45), surtout dans les premiers mois suivant le diagnostic. La pneumocystose, la grippe et les infections à pneumocoques font l'objet d'une prévention primaire spécifique ancienne et bien codifiées.

La spécificité liée à la pandémie à Sars-cov2 est la rapidité de la mise au point de traitements prophylactiques par vaccination et anticorps monoclonaux mais associée à une méconnaissance initiale du niveau de protection qu'ils pourraient apporter chez des patients immunodéprimés, pas ou peu représentés dans les études princeps ayant conduit aux autorisations de mise sur le marché. Dans une série de cas de 31 patients atteints de maladies inflammatoires systémiques traités par Nirmatrelvir/Ritonavir, il est rapporté une bonne tolérance de ce traitement (46), l'absence d'hospitalisation en lien avec l'infection à sars-cov2, mais une rechute précoce de l'infection à moins de 30 jours chez deux patients dont un avait reçu du Rituximab.

Il reste donc difficile de pouvoir prévenir de manière optimale les formes sévères d'infection à Sars-cov2 car cela nécessite une mise à jour régulière des connaissances des lignes thérapeutiques disponibles, et une organisation spécifique dans les services pour l'administration rapide de ces traitements lorsqu'ils sont indiqués. Deux associations différentes d'anticorps monoclonaux ont ainsi dû être administrées sur des périodes courtes sur la période 2021-22 en raison des modifications de sensibilité des variants. De même, l'apparition des sous variants omicron a été à l'origine d'une modification de sensibilité aux derniers anticorps injecté à savoir l'Evusheld (47), rendant plus hasardeux encore le fait de considérer ces patients comme entièrement protégés en l'absence de réinjection précoce. Par ailleurs, nous n'avons pas considéré sur la période décrite l'indication de majoration des posologies d'Evusheld recommandées en raison de la moindre sensibilité des sous variants BA.1 et BA.2 pouvant faire discuter la notion même de protection optimale(48).

4- Intérêts de l'étude et critiques

Cette cohorte rétrospective a permis d'évaluer l'incidence des infections à sars-cov2 parmi les patients atteints d'une vascularite à ANCA avec une pratique systématique de vaccination et d'injection d'anticorps monoclonaux lorsqu'ils étaient indiqués. L'objectif principal est de prévenir la survenue de formes sévères nécessitant une hospitalisation ainsi que les décès. L'ensemble des patients hospitalisés ou décédés n'avait pas de prophylaxie optimale. A noter que l'une des patientes était à distance de la dernière injection de Rituximab mais a développé une forme hypoxémiante malgré une vaccination devant une lymphodéplétion persistante. Il se justifie donc la poursuite d'un suivi spécialisé chez ces patients considérés en rémission

avec un monitoring immunologique pour prévenir les formes grave chez ces patients à risque d'être perdus de vue.

Cette étude de cohorte, bien que rétrospective a l'avantage d'étudier une population relativement homogène de patients atteints de vascularites et recevant dans son ensemble un traitement immunosuppresseur par Rituximab. Il existe des études avec des effectifs plus importants mais comprenant plusieurs types de maladies inflammatoires systémiques avec des degrés d'immunodépression variables. De même, nous avons une description précise de cette population et notamment des cas de patients atteints de covid-19. Dans cette étude nous avons également une vue d'ensemble des différentes prophylaxies des infections sévères alors qu'elles sont en général étudiées au cas par cas chez des patients très sélectionnés.

Les principaux points faibles sont le caractère rétrospectif de l'étude, pouvant être à l'origine d'une perte d'information notamment sur d'éventuels cas de Covid-19 non déclarés pouvant être à l'origine d'une sous-estimation de son incidence, ainsi que des caractéristiques des populations atteintes de Covid-19. Cependant les cas sévères ou nécessitant un traitement de Covid-19 ont été probablement plus facilement rapportés à leurs médecins référents. Il n'est cependant pas possible de déterminer la proportion de cas sévère parmi les patients infectés en raison des faibles effectifs et de l'impossibilité de déterminer de manière précise le nombre de cas d'infections à Sars-cov2. Ensuite le terme de "prophylaxie optimale" est en soit discutable, car elle se base sur les recommandations du HCSP reposant comme nous l'avons vu sur un seuil de sérologie considéré comme protecteur dans une population immunocompétente et sur la labilité de la sensibilité des différents sous variants aux anticorps monoclonaux. Par ailleurs il avait été recommandé une augmentation des posologies d'Evusheld en prophylaxie primaire à 600 mg au lieu de 300 mg à partir du 11/04/2021 devant l'apparition de nouveaux variants, adaptation qui n'a pas été réalisée de manière systématique chez nos patients.

CONCLUSION :

Malgré la mise à disposition de vaccins et de thérapies spécifiques contre les infections à sars-cov2, il persiste un risque de formes sévère chez les patients sous traitements immunosuppresseurs et particulièrement les patient sous Rituximab dont ceux présentant une vascularite à ANCA. Les particularités liées à la dynamique de la pandémie, la mise à disposition rapide d'un arsenal thérapeutique conséquent mais pouvant tout aussi rapidement être frappé d'obsolescence en raison de la mutagenèse du sars-cov2, nécessitent une adaptation rapide par les praticiens qui prennent en charge ces patients. Au-delà de la prise en charge individualisée par un médecin référent, cela nécessite une organisation coordonnée au sein des services afin d'identifier les patients pouvant être éligibles à ces traitements et organiser leur mise en place. Il s'agit d'un axe d'amélioration des pratiques à envisager, à savoir la mise en place d'outils de screening systématique des patients éligibles à ces traitements, mis à jour régulièrement par des médecins spécialistes. Il aurait pour objectif de permettre un traitement chez des patients en phase de surveillance post-traitement, mais aussi en cours de traitement (vus tous les 6 mois) ainsi que de mettre à jour les traitements en fonction de la sensibilité des souches circulantes. Son évaluation reposerait sur la réduction des formes sévères et de décès de Covid-19.

L'autre axe d'amélioration serait une méthode qui a déjà montré son efficacité dans le passé, à savoir la réduction de l'immunodépression chez ces patients en diminuant par exemple le rythme de réinjection des cures de Rituximab afin d'obtenir une réponse vaccinale, sans pour autant majorer le risque de rechute, stratégie qui nécessitera une évaluation en terme d'efficacité sur la survenue de formes sévères de Covid-19.

Bibliographie

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, Hachulla E, Leclerc P, Gilson B, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol.* déc 1993;11(6):615-21.
3. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezné A, Bienvu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 2009;68(5):658-63.
4. Specks U, et al. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Am Coll Rheumatol.* déc 2001;(12):2836-40.
5. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis: Report of a Prospective, Open-Label Pilot Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2006;173(2):180-7.
6. Stone JH, Seo P, Hoffman GS, Clair EWS, Webber L, Mieras K, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;12.
7. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1771-80.
8. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 1 août 2018;77(8):1143-9.
9. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 4 août 2020;173(3):179-87.
10. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, Zanardi E, Zupo S, Bruzzone A, et al. Impaired Response to Influenza Vaccine Associated with Persistent Memory B Cell Depletion in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients Treated with Rituximab-Containing Regimens. *J Immunol.* 15 mai 2011;186(10):6044-55.
11. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 1 sept 2019;5(2):e001035.
12. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R123.
13. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, Najm A, Bijlsma JW, Burmester GRR, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and

musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 23 févr 2022;annrheumdis-2021-222006.

14. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, Dufner AK, Troilo A, Lorenzetti R, et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:101.
15. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-20.
16. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1150-6.
17. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 1 juill 2021;80(7):930-42.
18. Felten R, Duret PM, Bauer E, Sedmak N, Djossou JH, Bensalem M, et al. B-cell targeted therapy is associated with severe COVID-19 among patients with inflammatory arthritides: a 1-year multicentre study in 1116 successive patients receiving intravenous biologics. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 23 sept 2021 [cité 12 oct 2021]; Disponible sur: <https://ard.bmj.com/content/early/2021/09/23/annrheumdis-2021-220549>
19. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* juin 2021;3(6):e419-26.
20. Levavi H, Lancman G, Gabrilove J. Impact of rituximab on COVID-19 outcomes. *Ann Hematol.* nov 2021;100(11):2805-12.
21. Kant S, Morris A, Ravi S, Floyd L, Gapud E, Antichos B, et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with ANCA associated vasculitis. *J Nephrol.* févr 2021;34(1):185-90.
22. Yek C, Warner S, Wiltz JL, Sun J, Adjei S, Mancera A, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series — 465 Health Care Facilities, United States, December 2020–October 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;71(1):7.
23. FAI2R /SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* avr 2021;80(4):527-38.
24. Thornton CS. Prolonged SARS-CoV-2 infection following rituximab treatment: clinical course and response to therapeutic interventions correlated with quantitative viral cultures and cycle threshold values. *Infect Control.* 2022;6.
25. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M, et al. Persistent COVID-19 Pneumonia and Failure to Develop Anti-SARS-CoV-2 Antibodies During Rituximab Maintenance Therapy for Follicular Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* nov 2020;20(11):774-6.

26. Daoussis D, Leonidou L, Kalogeropoulou C, Paliogianni F, Tzouveleakis A. Protracted severe COVID-19 pneumonia following rituximab treatment: caution needed. *Rheumatol Int.* 1 oct 2021;41(10):1839-43.
27. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 14 juin 2021;annrheumdis-2021-220647.
28. Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 11 mai 2021;annrheumdis-2021-220604.
29. Mrak D, Tobudic S, Koblischke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis.* 20 juill 2021;annrheumdis-2021-220781.
30. Connolly CM, Koenig D, Ravi SN, Azar A, Kant S, Dalal M, et al. Correspondence on “SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: evidence for impaired humoral but inducible cellular immune response” by Bonelli *et al.* *Ann Rheum Dis.* 2 août 2021;annrheumdis-2021-220972.
31. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *Lancet Microbe.* janv 2022;3(1):e52-61.
32. Wei J, Pouwels KB, Stoesser N, Matthews PC, Diamond I, Studley R, et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vaccines. *Nat Med.* mai 2022;28(5):1072-82.
33. HCSP. Guide pour l’immunisation en post-exposition : vaccination et immunoglobulines [Internet]. Rapport de l’HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 janv [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548>
34. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 5 nov 2020;383(19):1813-26.
35. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab–Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juin 2022;386(23):2188-200.
36. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 14 avr 2022;386(15):1397-408.
37. O’Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 4 août 2021;NEJMoa2109682.
38. bhimraj adarsh. COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

39. Kawano Y, Patel NJ, Wang X, Cook CE, Vanni KM, Kowalski EN, et al. Temporal trends in COVID-19 outcomes among patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: from the first wave through the initial Omicron wave. *Ann Rheum Dis.* 9 août 2022;ard-2022-222954.
40. Boekel L, Besten YR, Hooijberg F, Wartena R, Steenhuis M, Vogelzang E, et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in patients with immune-mediated inflammatory diseases during the omicron dominant period. *Lancet Rheumatol.* août 2022;S2665991322002211.
41. Erikstrup C, Laksafoss AD, Gladov J, Kaspersen KA, Mikkelsen S, Hindhede L, et al. Seroprevalence and infection fatality rate of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark: A nationwide serosurveillance study. *Lancet Reg Health - Eur.* oct 2022;21:100479.
42. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S, et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 6 août 2021;annrheumdis-2021-220626.
43. Paley MA, Kim AHJ. B cells: more than just for antibodies in SARS-CoV-2 vaccine responses. *Lancet Rheumatol.* nov 2021;3(11):e741-3.
44. Mrak D, Simader E, Sieghart D, Mandl P, Radner H, Perkmann T, et al. Immunogenicity and safety of a fourth COVID-19 vaccination in rituximab-treated patients: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis.* 17 août 2022;annrheumdis-2022-222579.
45. Sarica SH, Dhaun N, Sznajd J, Harvie J, McLaren J, McGeoch L, et al. Characterizing infection in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: results from a longitudinal, matched-cohort data linkage study. *Rheumatology.* 1 oct 2020;59(10):3014-22.
46. Fragoulis GE, Koutsianas C, Fragiadaki K, Mariolis I, Panopoulos S, Tsalapaki C, et al. Oral antiviral treatment in patients with systemic rheumatic disease at risk for development of severe COVID-19: a case series. *Ann Rheum Dis.* 14 juin 2022;annrheumdis-2022-222845.
47. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med.* 20 juill 2022;NEJMc2207519.
48. HCSP. Utilisation d'Evusheld® en prophylaxie pré-exposition de Covid-19 [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2022 avr [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1176>

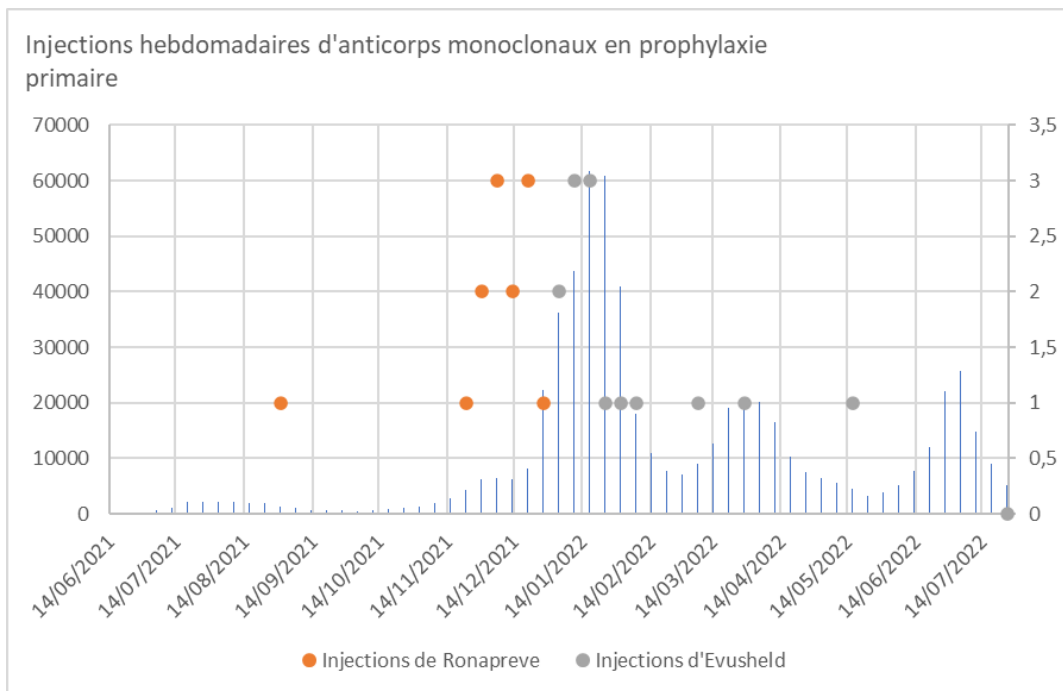
ANNEXE

Annexe 1 : Patients testés positifs avec symptomatologie et prophylaxie (orange prophylaxie considérée comme “non optimale”, vert considérée comme “optimale”). Les patients sont classés selon le niveau de gravité de l’infection à SARS-CoV 2. MT : médecin traitant, Med Ref : Médecin référent

Patient	sexe	âge	Date de diagnostic	Mode de diagnostic	Variant (supposé)	Vascularite (phase)	symptômes	Durée symptômes (jours)	Contact médical/ Lieu de prise en charge	Prophylaxie primaire	Traitement curatif/soins associés	Devenir
1	F	89 ans	25/03/2022	PCR	Inconnu (omicron)	Entretien	Toux, fièvre, dyspnée, asthénie		Hospitalisation	Eligible anticorps, non reçus (refus)	Oxygénothérapie 15/min	décès
2	F	49 ans	20/02/2022	TDM thoracique	Inconnu (omicron)	Surveillance	Rhinite, fièvre, toux, dyspnée	14	Hospitalisation 5 jours	Eligible anticorps, non reçus (refus, perdue de vue)	Oxygénothérapie 3 L/min	Dyspnée persistante
3	F	71 ans	04/01/2022	PCR	Delta	Entretien	Asthénie, fièvre, dyspnée	15	Med Ref/Ambulatoire avec surveillance IDE puis hospitalisation.	Eligibles non reçus	Ronapreve et Dexaméthasone, oxygénothérapie 4L/min	Récupération sans séquelles
4	H	68 ans	24/1/2022	PCR	Omicron	Entretien	Asthénie, dyspnée, diarrhées	10	MT et Med Ref/ Ambulatoire.	Eligibles anticorps, non reçus (CI-CV)	Xevudy en ambulatoire	Récupération sans séquelles
5	F	71 ans	31/03/2022	PCR	Inconnu (omicron)	Entretien	Toux, céphalées, fièvre, asthénie, dyspnée, douleurs abdominales	7	MT et Med ref/ Ambulatoire, surveillance IDE	Eligible anticorps, non reçus (CI-CV)	Aucun (Indication théorique Paxlovid, hors délai)	Récupération sans séquelles
6	H	72	25/01/2022	Test antigénique	Inconnu (omicron)	Traitement rechute	Odynophagies	4	Aucun/Ambulatoire	Sérologie vaccinale positive	Aucun	Récupération sans séquelles
7	H	69	22/06/2022	Test antigénique	Inconnu (omicron)	Entretien	Asthénie, syndrome grippal	12	Med Ref/Ambulatoire	Eligible, anticorps non reçus.	Paxlovid	Récupération sans séquelles
8	F	63	22/03/2022	PCR	Inconnu (omicron)	Entretien	Toux céphalées, fièvre asthénie	2	Med Ref et MT/Ambulatoire	Absence de sérologie disponible	Paxlovid	Récupération sans séquelles
9	F	65	14/02/2022	PCR	Inconnu (omicron)	Entretien	Rhinites céphalées, fièvre asthénie	1	MT/Ambulatoire	Eligible, Evusheld reçu	Paxlovid	Récupération sans séquelles
10	H	50	15/01/2022	PCR	Inconnu (omicron ou delta)	Induction (corticoïdes)	Toux, céphalées, asthénie	3	Med Ref/Ambulatoire	Rappel vaccinal non à jour	Aucun	Récupération sans séquelles
11	F	74	15/06/2022	PCR	Inconnu (omicron)	Entretien	Vertiges, asthénie, fièvre, pharyngite		Med ref/MT	Eligible, anticorps non reçus (CI-CV)	Paxlovid	Asthénie un mois puis récupération sans séquelles

Annexe 2 : injections hebdomadaires d'anticorps monoclonaux en hôpital de jour de médecine interne en prophylaxie primaire.

La majorité des injections ont été réalisées sur une période de novembre 2021 à février 2022 (échelle de droite). Les premières injections de RONAPREVE (orange) ont été réalisées alors que les cas de variant delta étaient en augmentation au mois de Novembre-Décembre (incidence totale de COVID en Loire Atlantique, échelle de gauche). Les injections d'EVUSHELD ont été réalisées en relai surtout au début du mois de janvier 2022.



Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



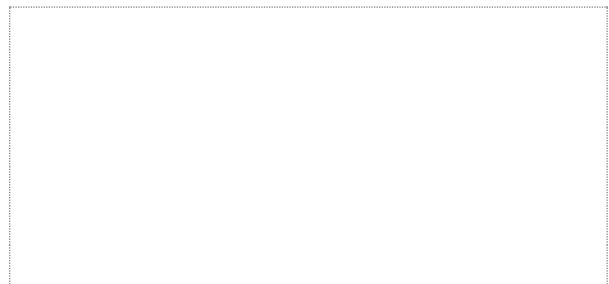
Titre Prénom NOM

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DESRUES

PRENOM : Timothée

Titre de Thèse : THERAPEUTIQUES PREVENTIVES ET CURATIVES DE L'INFECTION A SARS-COV2 DANS LES VASCULARITES A ANCA TRAITEE PAR RITUXIMAB EVALUATION RETROSPECTIVE DANS UNE COHORTE DE PATIENTS DU CHU DE NANTES DE MARS 2020 A JUIN 2022

RESUME

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont des maladies inflammatoires systémiques dont le traitement repose sur des médicaments immunosuppresseurs. Le Rituximab qui induit une lymphodéplétion B en ciblant le récepteur CD20 est l'un des traitements de référence depuis une décennie. Cependant, il expose à des infections sévères et à une moindre réponse vaccinale, notamment en période de pandémie de COVID 19. L'objectif de cette étude monocentrique, rétrospective était d'évaluer la réponse vaccinale, les stratégies de prophylaxie, l'incidence et l'issue des infections à SARS-CoV 2 dans une population de 48 patients suivis pour une VAA traité par Rituximab. On retrouve une incidence significative d'infections au cours de la vague "omicron" dont trois cas sévères, l'un d'entre eux ayant mené au décès du patient, aucun n'ayant eu de prophylaxie optimale.

ANCA associated vasculitis (AAV) are systemic inflammatory diseases whose treatment rely on immunosuppressive drugs. Rituximab is a monoclonal antibody which target CD20 receptor, which induces a B cell depletion. It is for a decade one of the main treatment in induction and maintenance of AAV remission. Nonetheless it exposes to an increased risk of severe infection and to a reduced vaccine effectiveness, especially in period of COVID 19 pandemic. The purpose of this monocenter, retrospective study was to assess vaccine effectiveness, prophylactic strategies, and SARS-CoV 2 infection outcomes in a population of 48 patients followed for AAV treated with Rituximab. It showed a significant incidence of infection during the omicron wave, with three severe cases, one of them leading to death, and none of them having optimal prophylaxis.

MOTS-CLES

VASCULARITE ASSOCIEE AUX ANCA – RITUXIMAB – SARS-CoV 2 – COVID -VACCINATION – PROPHYLAXIE PRE-EXPOSITION