

## Prise en charge pratique des patients immunodéprimés adultes atteints de Covid-19

*Practical management in immunocompromised adults with Covid-19*



**Dr Quentin Richier**

Service des maladies infectieuses et tropicales,  
hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris.

Si la prise en charge des patients immunocompétents infectés par le SARS-CoV-2 est relativement standardisée, celle des patients immunodéprimés reste souvent complexe à appréhender et hétérogène selon les centres. Nous proposons donc, ici, une synthèse pratique des indications et des modalités d'administration des thérapeutiques disponibles au 6 avril 2022, en ciblant spécifiquement la population immunodéprimée.

La population immunodéprimée à très haut risque de forme sévère de Covid-19 est détaillée dans l'**encadré** [1-3]. Il s'agit schématiquement de patients faiblement ou non répondeurs à la vaccination, définis par une sérologie IgG anti-Spike < 260 BAU/mL malgré un schéma vaccinal complet [2, 4]. L'absence de réponse humorale efficace contre le SARS-CoV-2 est responsable, entre autres, d'un défaut de clairance virale. Cette répllication virale persistante fait des patients immunodéprimés une source d'émergence de variants mutants résistants [2].

Il existe plusieurs stratégies thérapeutiques pour cette population, qui dépendent du stade de la maladie, du criblage virale et de l'accessibilité des traitements. Nous les détaillons dans le **tableau I**. Le stade curatif précoce correspond aux 5 premiers jours des symptômes, sans nécessité d'une oxygénothérapie. Le stade curatif tardif est défini par l'utilisation d'oxygène. Les modalités d'administration de l'ensemble de ces thérapeutiques sont détaillées dans les **tableaux II et III** [1-3, 7].

- Patient atteint d'un cancer solide
- Patient receveur d'une greffe d'organe solide
- Patient receveur d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Patient porteur d'hémopathies lymphoïdes: leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens, myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs d'une thérapie cellulaire génique et de type *CAR-T cells* ou d'anticorps thérapeutiques biphénotypiques
- Patient receveur d'un traitement par anticorps anti-CD20, inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

**Encadré.** Population définie par l'IDSA et l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes comme modérément ou sévèrement immunodéprimée et à très haut risque d'une forme sévère de Covid-19 [1-3].

**Tableau I.** Synthèse pratique des indications des anticorps neutralisants, antiviraux et de plasma de convalescents chez les patients immunodéprimés selon les données disponibles au 6 avril 2022 [2, 5, 6].

Molécules	Activité neutralisante sur les variants omicron du SARS-CoV-2		Préexposition	Postexposition	Curatif précoce (non oxygénorequérant)	Curatif tardif (oxygénorequérant)
	BA.1	BA.2				
Sotrovimab	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non
Tixagévimab + cilgavimab	Partielle, équivalent à une monothérapie (seul le cilgavimab est actif)	Oui	Oui tous les 6 mois	Oui (autorisation d'accès compassionnel)	Oui (autorisation d'accès compassionnel)	Dans le cadre d'un essai clinique uniquement
Casirivimab + imdévimab	Non	Faible	Non	Si le variant delta est confirmé ou sur autorisation d'accès compassionnel selon l'épidémiologie locale	Non	Non
Étésévimab + bamlanivimab	Non		Non	Non	Non	Non
Bamlanivimab	Non		Non	Non	Non	Non
Remdésivir	Oui		Non	Non	Oui	Dans le cadre d'un essai clinique uniquement
Nirmatrelvir/ritonavir	Oui		Non	Non	Oui	Non
Plasma convalescent	Oui, si spécifique du variant et à haut titre d'anticorps (> 1/40)		Non	Non	Protocole d'utilisation thérapeutique, notamment chez les patients qui présentent un défaut de clairance virale	

**Tableau II.** Synthèse pratique des modalités d'administration des traitements anticorps neutralisants selon les données disponibles au 6 avril 2022 [2, 7].

Molécules	Administration	Mode d'action	Posologie	Populations particulières
Sotrovimab	Voie intraveineuse Faire passer en 30 min	IgG1 anti-protéine Spike	500 mg, une injection	Pas d'adaptation posologique
Tixagévimab + cilgavimab	Intramusculaire (préexposition +++) Voie intraveineuse : faire passer en 30 min (postexposition et curatif +++)	IgG1 anti-protéine Spike	*300 mg (150 mg de chaque anticorps) en préexposition (2 injections séparées, 1 dans chaque fesse, en intramusculaire) *220 mg (110 mg par anticorps) en postexposition *600 mg (300 mg de chaque anticorps) en dose unique en curatif	Pas d'adaptation posologique Non recommandé : Haut risque cardiovasculaire (antécédent d'infarctus récent, insuffisance coronaire symptomatique, syndrome coronarien aigu, au moins 2 facteurs de risques cardiovasculaires)
Casirivimab + imdévimab	Voie intraveineuse Faire passer en 30 min	IgG1 anti-protéine Spike	500 mg, une injection	Pas d'adaptation posologique

**Tableau III.** Synthèse pratique des modalités d'administration des traitements antiviraux selon les données disponibles au 6 avril 2022 [2, 7].

Molécules	Administration	Mode d'action	Posologie	Populations particulières
Nirmatrelvir/ritonavir	Voie orale Dans les 5 premiers jours des symptômes	Anti-protéase et inhibiteur du cytochrome 3A	(2 cp de 150 mg de nirmatrelvir et 1 cp de 100 mg de ritonavir, pris ensemble, toutes les 12 h pendant 5 j)	Contre-indications : * Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min * Insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C) * Associations avec des médicaments dont le métabolisme dépend du cytochrome 3A ou qui sont de puissants inducteurs du cytochrome 3A Précautions : * Insuffisance rénale modérée : adaptation à 2 cp matin et soir (1 cp de 150 mg de nirmatrelvir et 1 cp de 100 mg de ritonavir)
Remdésivir	Voie intraveineuse	* Analogue nucléotidique de l'adénosine * Inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante	200 mg à J1 100 mg à J2 et J3	Contre-indications : * Insuffisance rénale sévère < 30 mL/min

Il faut, toutefois, garder à l'esprit que ces indications peuvent être amenées à évoluer. Par exemple, l'association casirivimab + imdévimab, inefficace contre le variant omicron BA.1 et faiblement efficace contre le variant omicron BA.2, n'est plus recommandée actuellement en prophylaxie préexposition. Le sotrovimab, qui garde une activité correcte contre le variant omicron BA.1, a obtenu un accès précoce en curatif précoce par la Haute Autorité de santé, mais n'est guère accessible actuellement. De plus, il possède un très faible pouvoir neutralisant contre le variant BA.2. Enfin, l'association tixagévimab + cilgavimab a obtenu le 14 janvier 2022 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé une autorisation d'accès compassionnel en traitement curatif et en prophylaxie postexposition (en complément de son autorisation d'accès précoce en prophylaxie préexposition), mais son efficacité neutralisante sur le variant omicron BA.1 n'est que partielle. Des travaux récents montrent toutefois qu'il conserve une activité neutralisante contre le variant omicron BA.2 [2, 5, 6]. Ainsi, quel que soit l'anticorps neutralisant utilisé, il est toujours recommandé un criblage du virus avant l'injection en postexposition (criblage du virus du cas contact) et en curatif.

Ces problématiques liées aux anticorps monoclonaux donnent toute leur place aux traitements antiviraux et au plasma de convalescents omicron (au mieux adapté au sous-lignage d'intérêt) à haut titre d'anticorps. Si l'indication de ce dernier doit se discuter au cas par cas, dans 2 centres référents en France (hôpital Saint-Antoine de Paris et hôpital de la Croix-Rousse de Lyon [8]), les antiviraux ont des indications plus larges (tableau I, p. 45) [2]. Ils seront peut-être amenés à être utilisés en curatif tardif, spécifiquement chez les patients immunodéprimés, pour lesquels la "phase virale" peut donc persister au-delà de 5 à 7 jours. Aucune recommandation ne va, toutefois, dans ce sens à l'heure actuelle.

Enfin, de façon intéressante, les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs tels que la dexaméthasone et le tocilizumab conservent leurs indications dans cette population, malgré l'état d'immunosuppression sous-jacent. Il faut, cependant, noter que l'Infectious Diseases Society of America préconise une utilisation avertie du tocilizumab, sans apporter plus de précisions [1].

Q. Richier déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

1. Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. 2020, actualisé. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 6 avril 2022).

2. Reco Covid AP-HP, application (consulté le 6 avril 2022).

3. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants. 2022, actualisé. <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants> (consulté le 6 avril 2022).

4. Feng S et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(11):2032-40.

5. Bruel T et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01792-5.

6. Takashita E et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. *N Engl J Med* 2022. doi: 10.1056/NEJMc2201933.

7. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en> (consulté le 6 avril 2022).

8. Hôpital Saint-Antoine de Paris, AP-HP, Pr Lacombe : [secretariat.malinf3.sat@aphp.fr](mailto:secretariat.malinf3.sat@aphp.fr), pour la France entière, hors région Rhône-Alpes, et hôpital de la Croix-Rousse de Lyon, Pr Ader : [florence.ader@chu-lyon.fr](mailto:florence.ader@chu-lyon.fr), pour la région Rhône-Alpes.