

Evolution atypique

COVID-19 chez une patiente sous rituximab

Dr méd. univ. (A) Elena Reichsoellner^a, Dr méd. Domenica Flury^b, Dr méd. Thorsten Meuthen^a,
Dr méd. Katia Boggian^b, Dr méd. Stefanie Müller^c, PD Dr méd. Dominique Laurent Braun^d

^a Innere Medizin, Spitalregion Rheintal Werdenberg Sarganserland, Altstätten; ^b Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St.Gallen;

^c Klinik für Neurologie, Kantonsspital St.Gallen, St.Gallen; ^d Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich, Zürich

Contexte

Des évolutions atypiques de COVID-19 ont été décrites chez des patientes et patients sous traitement par anticorps anti-CD20 (par ex. rituximab). Le tableau clinique englobe souvent des infections récidivantes ou persistantes avec en parallèle une sérologie COVID-19 négative, reflétant une absence de réponse immunitaire. La prise en charge médicale de ces patientes et patients représente un grand défi interdisciplinaire. Nous décrivons dans cet article le cas d'une patiente, qui a présenté une évolution extrêmement prolongée mais globalement légère du COVID-19.

Présentation du cas

Anamnèse

Il s'agit d'une patiente de 45 ans atteinte d'une neuromyélie optique séronégative pour les anticorps anti-aquaporine-4 (diagnostic initial en 2008), qui est traitée depuis de nombreuses années par rituximab administré tous les six mois (dernière administration le 21 octobre 2020). En présence de symptômes typiques d'un COVID-19 léger, le virus a été mis en évidence le 28.12.2020, quatre jours après le début des symptômes, au moyen d'un test rapide antigénique nasopharyngé (Jour 0). Le médecin de famille a renoncé à faire confirmer le résultat par PCR («polymerase chain reaction»). En raison de la persistance des symptômes avec un état fébrile, la patiente s'est présentée pour la première fois dans notre hôpital au Jour 22.

Diagnostic, traitement et évolution

La radiologie a montré des anomalies compatibles avec une pneumonie associée au COVID-19 (fig. 1) et les analyses de laboratoire ont révélé des valeurs inflammatoires modérément élevées (pour l'évolution de la maladie, cf. fig. 2). Malgré des PCR nasopharyngées répétées qui se sont révélées négatives pour le SARS-CoV-2 et une

sérologie négative pour le SARS-CoV-2, un traitement antiviral par remdésivir a été administré pendant cinq jours chez cette patiente, qui présentait une adynamie persistante, une fièvre et une nécessité initiale d'oxygénothérapie, en raison d'une suspicion clinique de pneumonie associée au COVID-19 et de la présence d'une immunosuppression. Ce traitement a entraîné une réponse clinique rapide avec disparition de la fièvre et amélioration des performances physiques.

Environ trois semaines après la fin de l'administration du remdésivir (Jour 50), une deuxième hospitalisation a eu lieu en raison de la réapparition d'un état fébrile. Après une PCR nasopharyngée à nouveau négative pour le SARS-CoV-2 et en présence d'infiltrats pneumoniques bilatéraux à la radiologie, une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) a été effectuée, et seule la PCR sur LBA pour le SARS-CoV-2 s'est révélée positive avec une valeur «cycle threshold» (Ct) de 25. Sur le plan microbiologique, nous n'avons trouvé aucun indice en faveur d'autres agents pathogènes (PCR multiplex pour les virus respiratoires, galactomannane dans le LBA, antigènes de légionelles et de pneumocoques dans l'urine) et rien ne nous permettait de conclure à un événement inflammatoire, comme par exemple une pneumonie organisée cryptogénique (POC). Par conséquent, compte tenu de la fièvre persistante, des valeurs inflammatoires augmentées, des infiltrats pulmonaires bilatéraux ainsi que de la détection du virus dans le LBA, nous avons supposé une excrétion virale prolongée, principalement dans les voies respiratoires inférieures (PCR négatives répétées à partir du frottis nasopharyngé), et avons à nouveau administré un traitement antiviral par remdésivir. En raison d'une rechute après un traitement de cinq jours par remdésivir dans le cadre de la première hospitalisation, la deuxième administration a été prolongée à dix jours, avec une réponse clinique satisfaisante et une disparition de la fièvre malgré l'arrêt des antipyrétiques (fig. 2). A la fois la sérologie SARS-CoV-2 et la PCR SARS-CoV-2 dans



Elena Reichsoellner

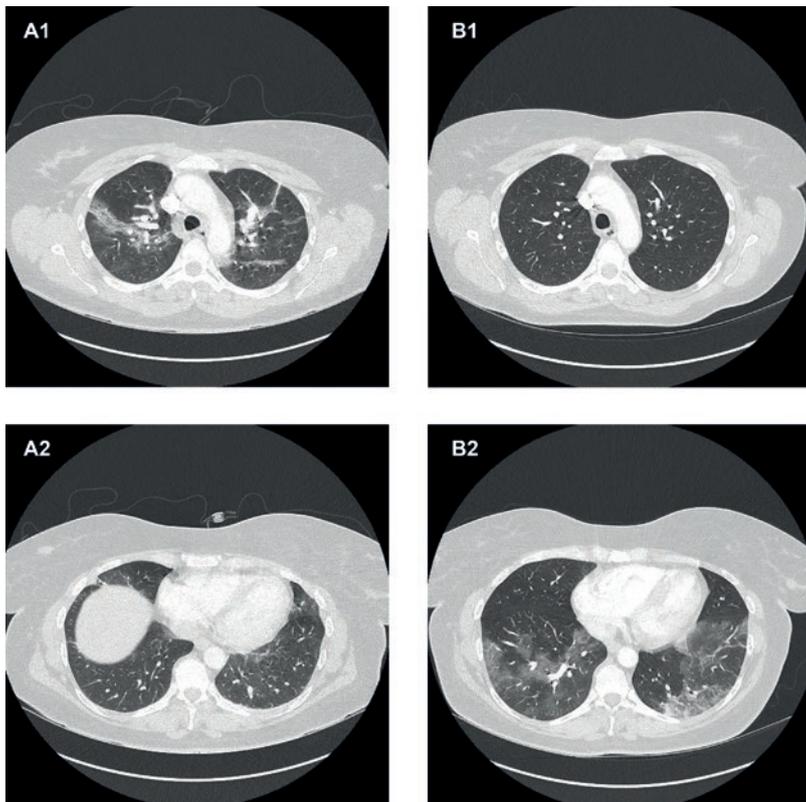


Figure 1: Tomodensitométrie du thorax, visualisation des lobes supérieurs (1) et des lobes inférieurs (2): **A)** 1^{ère} hospitalisation (Jour 22 depuis le début des symptômes; avant l'initiation du traitement): opacités en verre dépoli bilatérales avec prédominance au niveau des lobes supérieurs. **B)** 3^e hospitalisation (Jour 74 depuis le début des symptômes, après deux traitements par remdésivir): opacités en verre dépoli bilatérales avec prédominance au niveau des lobes inférieurs.

le sang, comme marqueur de substitution d'une répliation virale persistante, se sont révélées négatives après la fin du traitement par remdésivir.

Au Jour 66 (trois jours après la fin de la deuxième administration de remdésivir), la patiente a à nouveau été en proie à un état fébrile, toujours sans aucun autre foyer infectieux. Face à diverses sérologies négatives (y compris anticorps anti-nucléocapside du SARS-CoV-2 et IgG anti-Spike), à des hémocultures négatives à plusieurs reprises, à l'absence d'indices suggérant une progression de la maladie de base et à l'absence de signes de POC, nous sommes partis du principe d'une répliation persistante du SARS-CoV-2, malgré l'absence de mise en évidence du virus au niveau nasopharyngé avec une probabilité pré-test élevée, mais nous avons cette fois-ci renoncé à procéder à un nouvel examen invasif avec LBA. Nous avons hospitalisé la patiente pour la troisième fois et avons commencé un nouveau traitement antiviral par remdésivir à titre transitoire. Ensuite, nous avons transféré la patiente à l'hôpital central pour un traitement de trois jours avec du plasma convalescent dans le cadre d'un essai thérapeutique individuel.

L'administration de plasma convalescent pendant trois jours consécutifs s'est déroulée sans complications et la patiente est à tout moment restée stable sur le plan cardiopulmonaire et afébrile, avec des valeurs inflammatoires rapidement régressives. Avec une sérologie toujours négative quatre semaines après la plasmathé-

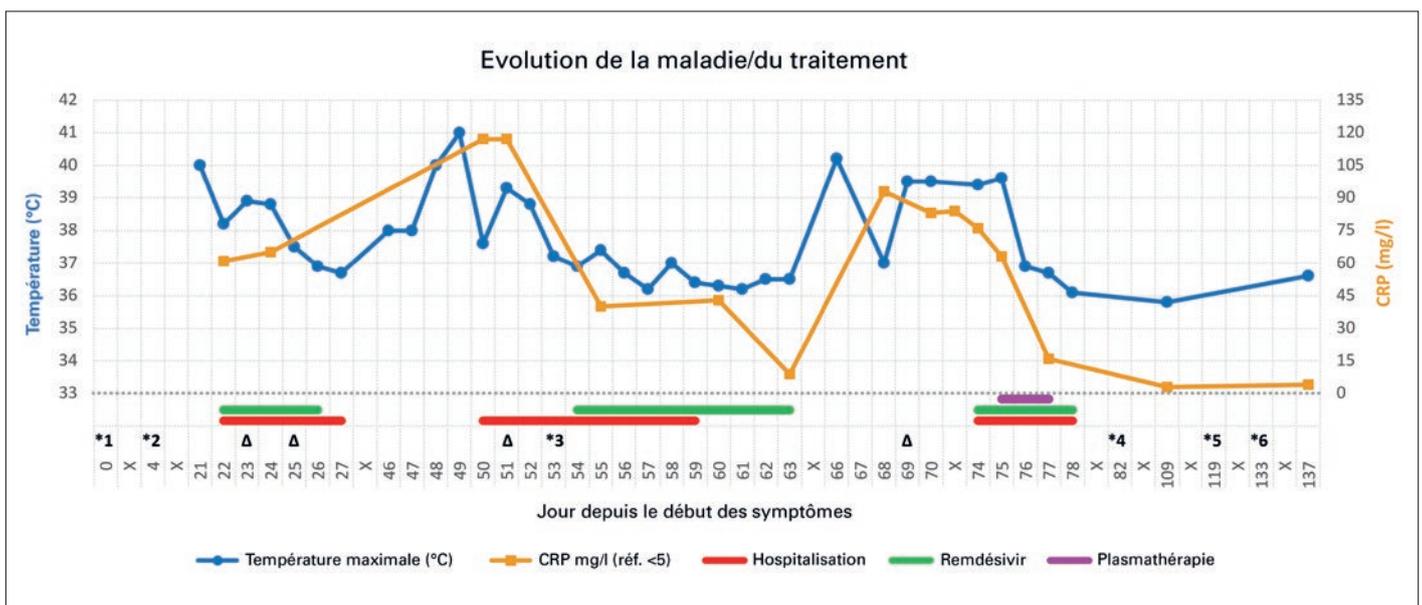


Figure 2: Aperçu de l'hospitalisation, du traitement médicamenteux, de la température ainsi que de la CRP entre le début des symptômes (Jour 0) et le dernier examen (Jour 137).

X: >1 jour sans évènement; *1: début des symptômes; *2: première détection du SARS-CoV-2 (test antigénique positif); *3: PCR SARS-CoV-2 sur sécrétions bronchiques positive (valeur Ct 25); *4: 1^{ère} dose de vaccin contre le COVID-19; *5: 2^e dose de vaccin contre le COVID-19; *6: administration de rituximab; Δ: PCR SARS-CoV-2 nasopharyngée négative.

SARS-CoV-2: «severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2»; COVID-19: «coronavirus disease 2019»; CRP: protéine C réactive.

rapie, elle a été vaccinée (deux doses) contre le COVID-19. L'administration semestrielle de rituximab a eu lieu comme prévu et sans complications après la deuxième dose du vaccin contre le SARS-CoV-2, sachant qu'aucune poussée de neuromyéélite optique n'était survenue pendant toute la durée du traitement du COVID-19. Lors du dernier contact téléphonique à la mi-août 2021, soit près de huit mois après le diagnostic initial de COVID-19, la patiente était toujours asymptomatique.

Discussion

Dans l'exemple de cas présenté ici, la patiente avec déplétion des cellules B induite par le rituximab, qui présentait un COVID-19 symptomatique persistant et une mise en évidence prolongée du virus, a obtenu une réponse clinique rapide et impressionnante après chaque administration de remdésivir, mais sans clairance virale complète.

A l'époque, les preuves de l'effet thérapeutique du remdésivir en cas de COVID-19 étaient mitigées [1, 2]. Un possible bénéfice en termes de temps de rétablissement et de progression de la maladie a surtout été constaté lors d'une administration à la phase précoce, en premier lieu chez les patientes et patients nécessitant un apport d'oxygène et non ventilés [2].

Dans le cas de notre patiente, nous avons initié le remdésivir sur la base des études disponibles à l'époque. Cette décision reposait sur le bénéfice possible d'un traitement antiviral dans le cadre d'une répllication virale persistante et d'une absence de réponse des cellules B (marqueur de substitution: sérologie COVID-19 négative) sous rituximab, d'une absence de mise en évidence d'un autre germe, avec en plus une pneumonie bilatérale et la nécessité initiale d'une oxygénothérapie. Nous avons renoncé à une intervention immunomodulatrice avec de la dexaméthasone compte tenu des signes inflammatoires uniquement modérément élevés, du besoin en oxygène de courte durée seulement et de l'évolution globalement stable de la maladie.

Dans le cas de notre patiente, le traitement par plasma convalescent a permis d'obtenir une disparition durable des symptômes et donc une probable clairance virale, ce qui suggère le bénéfice potentiel du plasma convalescent dans cette situation clinique. La sérologie négative après la plasmathérapie s'explique par la demi-vie des anticorps du plasma convalescent, qui est d'environ trois semaines.

Le plasma convalescent a été utilisé durant la pandémie de COVID-19, car cette approche avait déjà été utilisée avec succès à plusieurs reprises par le passé dans le

traitement des infections virales des voies respiratoires. Emil von Behring en a posé les bases en découvrant la sérothérapie pour le traitement de la diphtérie, ce qui lui a valu le premier prix Nobel de physiologie et de médecine en 1901. Depuis lors, l'administration de plasma convalescent a été utilisée à des fins thérapeutiques contre la grippe espagnole, le «severe acute respiratory syndrome 1» (SARS1), le «Middle-East respiratory syndrome» (MERS) et Ebola, de sorte qu'une mise en œuvre rapide au début de la pandémie de COVID-19 était cohérente.

Alors que des études cas-témoins ont montré une amélioration de la survie grâce à l'utilisation de plasma convalescent dans le cas du COVID-19, des études contrôlées randomisées n'ont montré aucun effet sur tous les critères d'évaluation cliniques, si bien que cette utilisation n'est recommandée qu'en ambulatoire, dans le cadre d'une étude clinique [3]. En l'absence de données suffisantes, on ne peut exclure le bénéfice potentiel d'une administration précoce de plasma, l'hypothèse étant qu'une transfusion précoce neutralise le virus dans la phase de répllication virale et empêche ainsi sa progression vers la phase inflammatoire. Une autre population susceptible de bénéficier d'un traitement avec du plasma convalescent est celle des patientes et patients présentant une déplétion des cellules B, qui sont incapables de développer une réponse immunitaire spécifique contre le SARS-CoV-2. Pour ce groupe de patientes et patients sélectionnés, l'administration de plasma convalescent peut également être judicieuse à un stade ultérieur [4]. Dans le cas présent, l'équipe médicale de l'hôpital central a choisi un produit plasmatique qui contenait des titres élevés d'anticorps contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 et qui, par conséquent, pouvait être considéré comme ayant une bonne capacité de neutralisation.

Le moment optimal de la vaccination contre le COVID-19 chez les personnes sous rituximab reste indéterminé. Les premières études menées chez des patientes et patients souffrant d'affections rhumatismales de base ont montré qu'un intervalle de temps le plus long possible entre la dernière administration de rituximab et la vaccination contre le COVID-19 était corrélé à une probabilité plus élevée de réaction sérologique à la vaccination. Cela a été attribué à la déplétion des cellules B induite par le traitement anti-CD20, avec une reconstitution immunitaire qui ne reprend généralement qu'après plusieurs mois, bien que cela semble très individuel [5]. Chez notre patiente, la vaccination a eu lieu le plus longtemps possible après l'administration précédente de rituximab (1^{ère} dose de vaccin 147 jours et 2^e dose de vaccin 184 jours après l'adminis-

tration du rituximab). La sérologie SARS-CoV-2 mesurée près de trois semaines après l'administration de la deuxième dose de vaccin n'a pas révélé la présence d'anticorps anti-Spike SARS-CoV-2 au sens d'une réponse immunitaire humorale. La réponse immunitaire cellulaire n'a pas été mesurée.

Les principales limites de cette présentation de cas découlent de la pertinence limitée de l'étude d'un cas individuel et de l'émergence constante de nouvelles connaissances scientifiques dans le cadre de la pandémie de COVID-19.

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Correspondance:
Dr méd. univ.
Elena Reichsoellner
Allgemeine Innere Medizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95
CH-9007 St. Gallen
elena.reichsoellner[at]
kssg.ch

L'essentiel pour la pratique

- Les personnes sous traitement immunosuppresseur (notamment anti-CD20) peuvent présenter une évolution atypique de l'infection par le SARS-CoV-2, avec une évolution clinique prolongée et une absence de clairance virale.
- L'administration de remdesivir peut être pertinente chez les personnes présentant une déplétion des cellules B et donc une absence de clairance virale, quelle que soit la durée des symptômes, et devrait être discutée de manière interdisciplinaire au sein de l'équipe médicale.
- L'utilisation de plasma convalescent hautement titré en plus des soins standard peut être cliniquement bénéfique pour les personnes immunodéprimées et devrait faire l'objet d'une discussion interdisciplinaire au sein de l'équipe médicale.
- Aujourd'hui (contrairement à l'époque où la patiente a été traitée), les anticorps monoclonaux constituent une option thérapeutique supplémentaire pour les patientes et patients hospitalisés séronégatifs atteints de COVID-19 présentant une pneumonie ou pour les patientes et patients ambulatoires présentant une évolution légère, mais des facteurs de risque d'évolution sévère prolongée.

Remerciements

Nous remercions le réseau cantonal de radiologie de l'hôpital cantonal de Saint-Gall pour les images radiologiques.

Disclosure statement

DB déclare avoir reçu des subventions (honoraires de consultation / de présentation) de MSD, Gilead, ViiV et AbbVie. Les autres auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 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* 2020; 383:1813–26.
- 2 Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al., WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2020; 384:497–511.
- 3 Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 49–58.
- 4 Hueso T, Poudroux C, Péré H, Beaumont AL, Raillon LA, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020;136(20):2290–5.
- 5 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*. 2021;80(10):1357–9.

Références complémentaires

- Swiss Society for Infectious Diseases. (2021). SARS-CoV-2 / COVID-19 – Antiviral and immunomodulatory treatment considerations. Guidelines. <https://ssi.guidelines.ch/guideline/3352> (Accessed: 17.08.2021)
- Klassen SA, Senefeld JW, Senese KA, Johnson PW, Wiggins CC, Baker SE, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Graphical Mosaic of the Worldwide Evidence. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:684151.
- Horby PW, Estcourt L, Peto L, Emberson JR, Staplin N, Spata E, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736> [Preprint 10 March 2021].
- Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kasine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al; NOR-Solidarity trial. Evaluation of the effects of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1261–9.
- Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki T. Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173926.