



GRANDANGLE

GASTRO ENTÉROLOGIE



Immunology

Document réalisé à l'initiative de

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson



MICI & Covid

En Mars 2020, la pandémie de Covid-19 liée au virus SARS-Cov2, a bousculé notre pratique professionnelle et la vie quotidienne de nos patients. Les patients atteints de MICI, du fait de leur vulnérabilité liée à la maladie chronique et de leurs traitements immunomodulateurs, ont rapidement fait l'objet d'une attention particulière. Ils sont en effet plus à risque de survenue d'infections sévères, et d'infections virales en particulier sous immunosuppresseurs et anti-TNFs. Dans les premiers mois de la pandémie, le manque de connaissance de ce nouveau virus, a eu pour conséquence une préoccupation intense des patients et des médecins spécialistes, aggravée par des données parcellaires et contradictoires. À partir de Janvier 2021 la vaccination a de nouveau fait l'objet de nombreux débats dans la population de MICI. Après deux ans de pandémie de Covid-19, notre expérience de clinicien et l'expérience des patients a permis d'enrichir notre savoir. De plus, un effort remarquable a été fourni par les différents acteurs de la recherche, dans le monde entier, pour rendre disponible l'information au travers de publications et congrès dans un temps record.

Le questionnement de nos patients est important et légitime. Le risque d'infection est-il plus grand ? L'infection est-elle plus sévère, a-t-elle une conséquence sur la MICI ? Quel est l'impact des traitements et de la vaccination ? Cette revue MICI et Covid de la série « Grand Angle » a pour but de synthétiser les connaissances actuelles et de vous proposer des réponses pratiques.

Lucine Vuitton | Besançon

**RISQUE DE
COVID CHEZ
LES PATIENTS
MICI**

Dès le début de la pandémie de Covid-19, les gastro-entérologues ont été largement sollicités par les patients MICI pour recevoir des informations adaptées à leur pathologie :

- Suis-je plus à risque d'être infecté par le SARS-Cov2 que la population générale à cause de ma maladie ou de mon traitement ?
- Suis-je plus à risque de développer une forme grave ?

Risque d'infection à SARS-Cov2 chez les patients atteints d'une MICI

Rapidement en 2020, des données rassurantes sur l'incidence du Covid-19 chez les patients MICI ont été publiées. Plusieurs études se basant sur des registres nationaux ont montré que l'incidence du Covid-19 n'était pas plus élevée chez les patients MICI que dans la population générale^[1,2]. Une étude danoise montrait même une moindre incidence chez les patients MICI^[2]. Cela a été confirmé par des données préliminaires françaises présentées à l'ECCO 2022^[3]. Cette protection relative pourrait être liée aux mesures mises en place pour protéger ces patients en début de pandémie ou à des décisions individuelles de restriction des activités sociales et professionnelles de la part des patients^[4].

Ces mêmes registres ne retrouvaient pas de sur-risque de Covid-19 lié à l'utilisation des immunosuppresseurs classiques dont les thiopurines, ou des biothérapies^[1].

Risque de forme grave de Covid-19 chez les patients atteints d'une MICI

Les patients MICI infectés par le SARS-Cov2 n'ont pas plus de risque de forme grave de Covid-19 (hospitalisation et/ou décès) que la population générale^[5]. Les facteurs de risque de Covid-19 sévère retrouvés dans la population MICI sont les mêmes que dans la population générale^[1,6] : l'âge, les comorbidités, l'obésité.

Parmi les traitements spécifiques utilisés dans les MICI, seuls les corticoïdes seraient associés à un sur-risque de forme sévère de Covid-19 (*Tableau 1*). Cela a été montré dans plusieurs études^[5,7,8]. Cependant, il reste difficile de distinguer le risque propre des corticoïdes de celui lié à l'activité de la maladie puisque ces traitements sont réservés aux patients MICI les plus sévères et actifs. Néanmoins, les formes actives n'étaient pas associées au risque de COVID sévère dans la cohorte française^[6]. Plusieurs études ont permis de démontrer que ni les biothérapies, ni les thiopurines n'augmentent le risque de forme grave de Covid-19^[5-10]. Jusqu'ici les données sont trop limitées concernant la classe des anti-JAK pour apporter des conclusions^[6-9].

Immunomodulateur	Risque de Covid-19 sévère
Corticoïdes systémiques	Très probable augmentation du risque de Covid-19 sévère
Thiopurines	Pas d'augmentation du risque de Covid-19 sévère
Biothérapies	Pas d'augmentation du risque de Covid-19 sévère
Jak inhibiteurs	Données insuffisantes

Tableau 1. Risque de Covid-19 sévère en fonction du traitement immunomodulateur.

Impact du Covid-19 sur l'activité de la MICI

Quelques données issues de cohortes suggèrent que très peu de patients rechutent dans les 3 mois suivant l'infection à SARS-Cov2^[2,6,8,10]. Dans la cohorte du GETAID néanmoins, 22 % des patients présentaient la survenue ou l'exacerbation d'une diarrhée au moment de l'infection par le SARS-CoV2, ce qui est supérieur à la population générale^[11]. Par ailleurs, une étude en population générale n'a pas montré d'augmentation de l'incidence des MICI chez les patients sans antécédent de MICI infectés à SARS-Cov2^[8].

SARS-Cov2 et tube digestif^[12]

(Figure 1)

Récepteur ACE-2 : permet l'entrée du SARS-Cov2 dans les cellules humaines, exprimé tout au long du tube digestif, surtout au niveau de la muqueuse iléale et colique. Explique probablement la fréquence élevée de symptômes digestifs retrouvés au cours du Covid-19 que les patients aient ou non un antécédent de MICI :

- diarrhée, nausées et vomissements, élévation des transaminases, rapportés par 30-60 % des sujets infectés
- symptômes digestifs parfois isolés, sans aucun signe respiratoire associé.
- présence de SARS-Cov2 dans les selles d'environ un patient infecté sur deux, sans lien avec la présence de symptômes digestifs.

Expression de l'ACE-2 :

- iléon terminal +++
- colon +++

Supérieure à celle retrouvée dans l'épithélium pulmonaire

Symptômes digestifs au cours du Covid-19 :

- diarrhée
 - nausées
 - vomissements
- => 30-60 % des patients

Présence de SARS-Cov2 détectable dans les selles de 50 % des patients infectés

Figure 1. Résumé des connaissances actuelles sur SARS-Cov2 et tube digestif. ACE-2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2.

IMPACT DU COVID SUR LA PRISE EN CHARGE DES MICI

Dans une enquête réalisée auprès de 700 patients MICI au Royaume-Uni, la moitié des répondants indiquaient un effet négatif ou très négatif de la pandémie sur leur qualité de vie^[4]. Au début de la pandémie, le suivi habituel des patients a été bouleversé. Des données anglaises des mois de mars et avril 2020 montrent que 70 % des consultations se sont faites à distance alors que plus de 90 % des imageries, endoscopies et chirurgies concernant les patients MICI étaient annulées^[13]. Cette interruption brutale associée à l'incertitude liée à l'impact des traitements immunosuppresseurs sur les risques d'infection au début de la pandémie a été une source d'inquiétude pour les patients^[4]. Ainsi, jusqu'à 15 % des patients auraient arrêté d'eux-mêmes leur traitement immunomodulateur en 2020, avec parfois des conséquences dramatiques en termes de reprise d'activité de leur maladie^[14]. Certains patients ont également retardé la surveillance biologique ou géré eux-mêmes leurs symptômes pour éviter de se rendre dans un service de soins^[4].

Au fil des vagues et des confinements successifs, les patients et les gastro-entérologues ont su trouver de nouveaux modes de communication. Néanmoins, il reste encore difficile de mesurer pleinement l'impact de ces deux années de consultations, endoscopies, chirurgies et imageries retardées ou annulées, modifications thérapeutiques faites au téléphone ou reportées. Nous saurons également dans les années à venir si la déprogrammation de nombreuses coloscopies de surveillance^[10] est associée à une augmentation de l'incidence de cancers colo-rectaux de diagnostic tardif chez les patients MICI à risque.

Traitement spécifique des MICI dans le contexte pandémique et en cas d'infection^[15,16]

PATIENTS SOUS IMMUNOMODULATEURS : ne pas arrêter les traitements spécifiques des MICI. Le recours aux corticoïdes doit être limité.

POUSSÉE ASSOCIÉE À UNE INFECTION À SARS-Cov2 : le choix du traitement immunomodulateur doit se faire indépendamment de l'infection en cours. La mise en route d'un traitement immunomodulateur adéquat ne doit pas être retardée par l'infection à SARS-Cov2, mais doit être discutée en fonction de la sévérité de la poussée par rapport à celle de l'infection à SARS-Cov2.

**COMMENT
PREVENIR
LE COVID CHEZ
LES PATIENTS
MICI ?**

Le GETAID et l'ECCO ont émis des recommandations^[15,16]. En plus des gestes barrières, la vaccination est particulièrement recommandée chez les patients MICI dans l'optique de diminuer le risque de forme grave et de faire baisser la mortalité. Néanmoins, il a été montré en Allemagne, que les patients MICI sont plus hésitants que la population générale face à la vaccination, notamment en raison de la crainte des effets que le vaccin pourrait avoir sur leur maladie^[17].

Tolérance des vaccins contre le Covid-19 chez les patients MICI

Les données de tolérance de la vaccination spécifiques à la population MICI ont été collectées principalement pour les vaccins à ARNm. Deux études américaines ont montré que la fréquence des effets secondaires après au moins une dose de vaccin était similaire à celle observée dans la population générale^[18,19]. Globalement, les effets secondaires les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection, la fatigue, un syndrome pseudo-grippal ayant duré quelques jours. Ils touchaient plutôt les moins de 50 ans et les patients ayant déjà été infectés par le SARS-Cov2^[18]. Les traitements immunomodulateurs n'augmentaient pas le risque d'effets secondaires^[18,19]. Le risque d'une poussée de la MICI suivant la vaccination est une crainte fréquemment exprimée par les patients, et une des raisons principales à la réticence de certains face à la vaccination^[17]. Néanmoins, l'activité inflammatoire de la MICI, mesurée par le recours à la prescription de corticoïdes dans le mois suivant la vaccination, ne semble pas augmenter^[19].

Efficacité des vaccins contre le Covid-19 chez les patients MICI

La vaccination est aussi efficace cliniquement chez les patients MICI que dans la population générale pour prévenir le Covid-19^[19]. Il n'y a pas d'indication à proposer des traitements préventifs de l'infection par anticorps monoclonaux comme chez certains patients traités par chimiothérapie ou transplantés. Dès le début de la vaccination, la question de l'impact des traitements immunomodulateurs sur la réponse sérologique a été soulevée. Par analogie avec les données antérieures sur les risques infectieux, il a été supposé que les patients traités par immunosuppresseurs classiques ou par une association anti-TNF-immunosuppresseurs seraient moins répondeurs à la vaccination. Néanmoins, les données d'une cohorte prospective anglaise ayant inclus 500 patients MICI traités par différents immunomodulateurs et vaccinés viennent d'être publiées. Dans cette étude, la production d'anticorps anti-SARS-Cov2 est diminuée par rapport à des témoins sains en cas de traitement par anti-TNF ou Jak inhibiteurs mais pas en cas de traitement par thiopurines en monothérapie ou les autres biothérapies (*Tableau 2*)^[20].

Immunomodulateur	Concentration d'anticorps anti-SARS-Cov2
Thiopurines	Comparable à la population générale
Anti-TNF monothérapie	Diminuée par rapport à la population générale
Anti-TNF combothérapie	Diminuée par rapport à la population générale
Jak inhibiteurs	Diminuée par rapport à la population générale
Autres biothérapies	Comparable à la population générale

Tableau 2. Réponse sérologique anti-SARS-Cov2 après vaccination selon le traitement immunomodulateur.

Recommandations vaccinales pour les patients atteints d'une MICI^[16] (Figure 2)

Recommandations du GETAID concernant la vaccination des patients atteints d'une MICI				
	Primovaccination (privilégier les vaccins à ARNm)			Rappel
Traitement par immunosuppresseur classique ou combothérapie				
Autres patients				

Figure 2. Recommandations du GETAID concernant la vaccination contre le Covid-19 des patients MICI.

- Il est recommandé à tous les patients MICI de se faire vacciner **le plus tôt possible**.
- **Les vaccins à ARNm** sont particulièrement recommandés en raison de leur efficacité et de la disponibilité de données de tolérance et d'efficacité de ces vaccins dans la population MICI.
- **Primo-vaccination** schéma identique à la population générale sauf en cas de traitement par immunosuppresseur classique ou combothérapie biothérapie-immunosuppresseurs où trois doses sont proposées avec un intervalle de quatre semaines entre la seconde et la troisième (deux doses en cas d'antécédent d'infection à SARS-Cov2).
- **Dose de rappel** recommandée pour tous les patients à partir de trois mois après la primo-vaccination.

Même en cas de traitement immunomodulateur, les taux d'anticorps anti-SARS-Cov2 mesurés chez les patients MICI restent bien au-dessus des seuils protecteurs actuellement validés^[20]. Il n'y a donc pas d'indication à réaliser un dosage sérique des anticorps afin d'adapter le schéma vaccinal.

Prise en charge du Covid-19 chez les patients MICI^[15,16]

Covid-19 chez un patient MICI traité par immunomodulateurs: **discuter de suspendre le traitement 7 à 10 jours, de façon pluridisciplinaire, surtout en cas de forme sévère, reprendre à la résolution des symptômes voire à la négativation des tests naso-pharyngés. Pas d'indication à un traitement systématique par anti-viral à discuter au cas par cas en fonction des traitements en cours et des comorbidités.**

Très peu de données existent pour l'instant sur le risque de Covid long et sa prise en charge chez les patients atteints d'une MICI.

1 Pas plus de risque de Covid-19 chez les patients MICI traités par immunosuppresseurs classiques ou biothérapies. Les traitements immunomodulateurs doivent être poursuivis. Les patients ne doivent pas faire l'objet de mesures spécifiques d'isolement^[1,5,10].

2 Dans le contexte de la pandémie, les poussées de la maladie doivent être traitées de façon habituelle^[15,16].

POINTS À RETENIR

3 Le fonctionnement perturbé des services de soins pendant la pandémie aura probablement des conséquences à long terme sur la prise en charge des patients MICI. Une attention particulière doit être portée aux coloscopies de surveillance repoussées^[10].

4 Rassurer les patients quant au risque de poussée de leur maladie après la vaccination^[19]. Les schémas vaccinaux sont les mêmes qu'en population générale. Trois doses sont recommandées uniquement en cas de traitement par immunosuppresseur ou combothérapie. Il n'est pas recommandé de réaliser un dosage sérique des anticorps^[16].

- [1] Khan N, *et al.* Impact of Anti-TNF and Thiopurine Medications on the Development of COVID-19 in Patients With IBD: A Nationwide Veterans Administration Cohort Study. *Gastroenterology* 2020;159(4):1545-1546.e1.
- [2] Attauabi M, *et al.* Prevalence and Outcomes of COVID-19 Among Patients With IBD—A Danish Prospective Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2021;15(4):540-50.
- [3] Lelong M, *et al.* P207: COVID-19: a prevalence rate two times lower than that of the general population in French patients with IBD treated with intravenous biologic agents. Congrès ECCO 2022.
- [4] Harris RJ, *et al.* Life in lockdown: experiences of patients with IBD during COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000541.
- [5] Singh S, *et al.* Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Patients With IBD in the US: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology* 2020;159(4):1575-78.e4.
- [6] Vuitton L, *et al.* P140 : Immunomodulators are protective against severe COVID 19: results from a large multicentre cohort of IBD patients. Congrès ECCO 2022.
- [7] Brenner EJ, *et al.* Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With IBD: Results From an International Registry. *Gastroenterology* 2020;159(2):481-491.e3.
- [8] Hadi Y, *et al.* Incidence, outcomes, and impact of COVID-19 on IBD: propensity matched research network analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(2):191-200.
- [9] Velayos FS, *et al.* Prior Immunosuppressive Therapy and Severe Illness Among Patients Diagnosed with SARS-CoV-2: a Community-Based Study. *J Gen Intern Med.* 2021;36(12):3794-801.
- [10] Amiot A, *et al.* Impact de l'épidémie de Covid-19 sur la prise en charge des patients atteints de MICI : étude prospective ancillaire nichée dans la cohorte européenne prospective I-CARE. *JFHOD* 2022, C134.

- [11] Sultan S, *et al.* AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology* 2020 Jul;159(1):320-334.e27.
- [12] Ng SC, *et al.* COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020;69(6):973-4.
- [13] Sharma E, *et al.* The effects of COVID-19 on IBD prescribing and service provision in a UK tertiary centre. *GastroHep.* 2020;2(6):318-26.
- [14] Chen J, *et al.* Impact of Medication Discontinuation on Patients With IBD During the COVID-19 Outbreak. *Gastroenterology* 2021;160(6):2223.
- [15] Magro F, *et al.* IBD Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *J Crohns Colitis* 2020;14(Supplement_3):S798-806.
- [16] Recommandations du GETAID sur COVID-19 et vaccination chez les patients MICI. Mise à jour en février 2022. www.getaid.org.
- [17] Walldorf J, *et al.* SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With IBD—Fear and Desire. *IBD.* 2021;izab150.
- [18] Botwin GJ, *et al.* Adverse Events After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination Among Patients With IBD. *Am J Gastroenterol.* 2021 [cité 23 févr 2022]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000001342>.
- [19] Hadi YB, *et al.* COVID-19 Vaccination Is Safe and Effective in Patients With IBD: Analysis of a Large Multi-institutional Research Network in the United States. *Gastroenterology* 2021;161(4):1336-1339.e3.
- [20] Alexander JL, *et al.* COVID-19 vaccine-induced antibody responses in immunosuppressed patients with IBD (VIP): a multicentre, prospective, case-control study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246812532200005X>.

Auteur : Lucine Vuitton (Besançon). **Rédaction :** Pauline Rivière (Bordeaux). **Liens d'intérêts :** Abbvie, Amgen, Celltrion, Ferring, Galapagos, Janssen, MSD, Mylan, Pfizer Takeda. **Directrice de Clientèle :** Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 0763590368, noelle.croisat@jle.com. **Chef de projet :** Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. **Conception graphique :** Stéphane Bouchard. **Crédits photo :** ©AdobeStock.com. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. **Dépôt légal :** © John Libbey 2022. La publication de ce contenu est réalisée à l'initiative des laboratoires Janssen par les éditions John Libbey Eurotext. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire Janssen.