

RÉPONSE RAPIDE : COVID-19 ET PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES

Le présent document ainsi que les constats et prises de position qu'il énonce ont été rédigés rapidement en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données cliniques existantes dans la documentation publiée et la littérature grise par des professionnels scientifiques en santé de l'INESSS pour informer les décideurs publics et les professionnels de la santé. Cette recension ne repose pas sur une recherche exhaustive de la littérature et une évaluation de la qualité des études avec des outils standardisés. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier sa position.

PRÉSENTATION SOMMAIRE DE LA DEMANDE

Les personnes immunodéprimées seraient les plus susceptibles de développer des complications lors d'une infection au COVID-19. Pour limiter le risque d'infection de ces personnes lors du dépistage de la maladie, la mise en place d'une trajectoire différente est envisagée pour les personnes immunodéprimées, celles qui sont atteintes de maladies chroniques, ainsi que les personnes âgées.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation : Quelles sont les personnes considérées immunodéprimées graves, modérées et légères ?

Critères de sélection : Personnes immunodéprimées ; sources d'information retenues : articles primaires, revues systématiques, guide de pratique clinique, sites gouvernementaux publiés depuis 2010.

Méthodes de recension :

Mots clés utilisés : immunosuppressed, immunocompromised, COVID-19,

Bases de données consultées : Survol de la littérature grise et de Medline

Type d'analyse effectué : synthèse narrative sans évaluation critique d'articles complets.

CONSTATS DE L'INESSS

- **Personnes immunodéprimées**

Selon les documents repérés, les personnes qui sont les plus susceptibles de développer des complications lors d'une infection par le COVID-19 sont les personnes âgées, les personnes qui sont atteintes de maladies chroniques (notamment une maladie cardiaque, un diabète ou une maladie pulmonaire, y compris l'asthme), ainsi que les personnes immunodéprimées (notamment les personnes atteintes du VIH qui présentent un faible décompte de cellules CD4 et qui ne reçoivent pas de traitement antiviral) [CDC, 2020 a ; Gouvernement du Québec, 2020]. Selon l'*Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy*

(ASCIA), la plupart des personnes immunodéprimées et celles qui prennent des médicaments qui suppriment leur système immunitaire sont considérées comme étant plus à risque d'infections respiratoires, alors que les personnes avec une immunodéficience sévère ou une immunosuppression sont à haut risque de toutes les infections [ASCIA, 2020].

Une personne peut être immunodéprimée en raison d'une affection congénitale, d'une maladie acquise ou de médicaments qui suppriment la fonction immunitaire. Parmi les documents répertoriés, 4 publications de sociétés savantes nord-américaines ont catégorisé les différentes conditions d'immunosuppression selon leur impact sur l'état immunitaire de la personne atteinte, soit généralement [CDC, 2019 ; INSPQ, 2019 ; Santé Canada, 2018 ; Rubin *et al.*, 2014]:

- 1- Les conditions médicales et les traitements associés à un déficit immunitaire grave ;
- 2- Les conditions médicales et les traitements associés à un déficit immunitaire limité ;
- 3- Les conditions médicales sans déficit immunitaire significatif.

Ces conditions et traitements sont présentés ci-dessous.

CONDITIONS MÉDICALES ET TRAITEMENTS ASSOCIÉS À UN DÉFICIT IMMUNITAIRE GRAVE selon certaines sociétés savantes nord-américaines [CDC, 2019 ; INSPQ, 2019 ; Santé Canada, 2018 ; Rubin *et al.*, 2014]

Les personnes **gravement immunodéprimées** comprennent celles qui ont :

1. Une déficience immunitaire congénitale ;
2. Des troubles hématologiques malins ;
3. Des tumeurs solides malignes non hématologiques ;
4. Une anémie aplasique ;
5. Récemment reçu une radiothérapie, chimiothérapies ou un traitement par inhibiteur de point de contrôle ;
6. Une greffe d'organe solide, de cellules CAR-T et de cellules souches hématopoïétiques et qui sont sous immunosuppression active ou une maladie du greffon contre l'hôte ;
7. Le VIH/SIDA symptomatique : Les personnes avec le VIH dont le nombre de cellules CD4 est <200/mm³ ou qui présentent un antécédent d'une maladie définissant le sida sans reconstitution immunitaire ou présentant des manifestations cliniques du VIH symptomatique [CDC, 2019 ; Santé Canada, 2018].
8. Un traitement par l'une des catégories de médicaments suivantes :
 - Corticostéroïdes à forte dose — La plupart des cliniciens considèrent une dose > 2 mg/kg de poids corporel ou ≥ 20 mg par jour de prednisone ou l'équivalent chez les personnes qui pèsent > 10 kg, lorsqu'ils sont administrés pendant ≥ 2 semaines, comme suffisamment [CDC, 2019; INSPQ, 2019] ;
 - Agents alkylants (tels que le cyclophosphamide) ;
 - Antimétabolites à fortes doses (tels que l'azathioprine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate) ;
 - Médicaments immunosuppresseurs liés à la greffe (tels que la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil).

- Les médicaments cytotoxiques, les inhibiteurs calcineuriniqes, les modificateurs de réaction biologique et les anticorps qui ciblent les lymphocytes [Santé Canada, 2018].
- Les bloqueurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) tels que l'étanercept, l'adalimumab, le certolizumab pegol, le golimumab et l'infliximab.
- D'autres agents biologiques qui sont immunosuppresseurs ou immunomodulateurs peuvent entraîner des immunodéprimés importants. En particulier, les agents appauvrissant les lymphocytes (thymoglobuline ou alemtuzumab) et les agents appauvrissant les cellules B (rituximab) sont plus significativement immunosuppresseurs.
- Les nourrissons dont la mère a reçu des anticorps monoclonaux pendant la grossesse peuvent présenter diverses formes d'immunosuppression temporaire [Santé Canada, 2018].

Note : En général, un patient n'est plus considéré immunodéprimé 3 mois après la chimiothérapie ou radiothérapie et dont le cancer est en rémission, que la fonction des lymphocytes T est normale ou si l'immunosuppression a été interrompue pendant au moins 3 mois (6 mois ou plus pour les anticorps anti-lymphocytes B) [Santé Canada, 2018].

CONDITIONS MÉDICALES ET TRAITEMENTS ASSOCIÉS À DES DÉFICITS IMMUNITAIRES LIMITÉS selon certaines sociétés savantes nord-américaines [CDC, 2019]

1. Infection asymptomatique au VIH : Les adultes asymptomatiques dont le nombre de cellules VIH et CD4 sont compris entre 200 et 499/mm³ sont considérés comme ayant des déficits immunitaires limités ;
2. Sclérose en plaques : Pendant les rechutes cliniquement significatives jusqu'à ce que les patients se soient stabilisés ou aient commencé à s'améliorer après la rechute, généralement de 4 à 6 semaines après le début.
3. Autres affections chroniques : Les conditions médicales chroniques qui peuvent être associées à divers degrés de déficit immunitaire comprennent l'asplénie et les maladies rénales chroniques.

CONDITIONS MÉDICALES SANS COMPROMIS IMMUNOLOGIQUE SIGNIFICATIF

Les groupes suivants **ne sont pas considérés comme immunodéprimés de manière significative** selon certaines sociétés savantes nord-américaines [CDC, 2019 ; INSPQ, 2019 ; Rubin *et al.*, 2014].

1. La corticothérapie n'est pas immunodépressive lorsque l'une ou l'autre des conditions suivantes s'applique :
 - Corticothérapie orale à court terme (< 2 semaines) ;
 - Corticothérapie administrée chaque jour ou tous les 2 jours, en dose faible ou modérée (< 2 mg/kg/jour de prednisone ou un maximum de 20 mg/jour) ;
 - Corticothérapie à doses physiologiques dans un but de remplacement et de maintien chez une personne qui n'a pas d'immunodéficience sous-jacente ;
 - Corticothérapie topique (nasale, bronchique, oculaire ou cutanée) ;

- Infiltrations intra-articulaires ou tendineuses.
 - Si > 1 mois s'est écoulé depuis que des stéroïdes à forte dose (≥ 20 mg par jour de prednisone ou équivalent pendant > 2 semaines) ont été utilisés. Après un traitement à court terme (<2 semaines) avec une posologie quotidienne ou sur deux jours ≥ 20 mg de prednisone ou équivalent.
2. Personnes infectées par le VIH sans immunosuppression sévère.
 3. Personne ayant des antécédents de cancer ayant reçu leur dernier traitement de chimiothérapie ≥ 3 mois auparavant et dont la malignité est en rémission. Ceux qui ont reçu une immunothérapie avec des agents tels que des inhibiteurs de point de contrôle devraient attendre plus de 3 mois.
 4. Les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou les receveurs de cellules CAR-T qui sont > 2 ans après la transplantation, non sous immunosuppresseurs, sans signe de malignité en cours et sans maladie du greffon contre l'hôte.
 5. Personnes atteintes d'une maladie auto-immune (comme le lupus érythémateux disséminé, la maladie inflammatoire de l'intestin ou la polyarthrite rhumatoïde) qui ne sont pas traitées avec des médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, bien que les données définitives manquent.
 6. Personne recevant du méthotrexate (MTX) $\leq 0,4$ mg/kg/sem., azathioprine ≤ 3 mg/kg/jour, ou 6-mercaptopurine $\leq 1,5$ mg/kg/jour [Rubin *et al.*, 2014]

- **Maladies chroniques et personnes âgées**

Bien que ce volet ne faisait pas partie de la question initiale formulée, la revue de littérature a aussi permis de recenser 2 études qui évaluent les caractéristiques des personnes chez qui une infection grave au COVID-19 est survenue.

Une analyse descriptive préliminaire des personnes atteintes du COVID-19 aux États-Unis (4226 cas en date du 16 mars 2020) indique d'ailleurs que le taux de mortalité était le plus élevé chez les personnes âgées de 85 ans et plus (10 % à 27 %) et chez les personnes âgées de 65 à 84 ans (3 % à 11 %). De plus, 31 % des cas, 45 % des hospitalisations, 53 % des admissions en unité de soins intensifs et 80 % des décès sont survenus chez des adultes âgés de 65 ans et plus, avec le pourcentage le plus élevé de conséquences graves chez les personnes âgées de 85 ans et plus [CDC, 2020b].

Une RS avec méta-analyse incluant 46 248 sujets infectés par la COVID-19 (tous des cas provenant d'hôpitaux chinois) montre que, comparées aux personnes chez qui une infection non sévère a été observée, les personnes chez qui une infection plus sévère a été observée avaient un rapport de cote plus élevé en ce qui a trait à la présence d'une hypertension (OR 2,36 IC à 95 % : 1,46 à 3,83), d'une maladie du système respiratoire (OR 2,46 IC à 95 % : 1,76 à 3,44) et d'une maladie cardiovasculaire (OR 3,43 IC à 95 % : 1,88 à 6,22). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée pour le diabète (OR 2,07 IC à 95 % : 0,89 à 4,82) [Yang *et al.*, 2020].

POSITION DE L'INESSS

- Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée de recension, l'INESSS propose de définir la population immunodéprimée susceptible de développer des complications lors d'une COVID-19 comme suit :
 1. Personne présentant une déficience immunitaire congénitale ;
 2. Personne présentant des troubles hématologiques malins ;
 3. Personne présentant des tumeurs solides malignes non hématologiques ;
 4. Personne présentant une anémie aplasique ;
 5. Personne qui a récemment reçu ou reçoit une radiothérapie, une chimiothérapie ou un traitement par inhibiteur de point de contrôle ;
 6. Personne qui a reçu une greffe d'organe solide, de cellules CAR-T et de cellules souches hématopoïétiques et qui est sous immunosuppression active ou a une maladie du greffon contre l'hôte ;
 7. Personne vivant avec le VIH/SIDA symptomatique ;
 8. Personne qui reçoit un traitement par l'une des catégories de médicaments suivantes :
 - Corticostéroïdes à forte dose ;
 - Agents alkylants ;
 - Antimétabolites à fortes doses ;
 - Médicaments immunosuppresseurs liés à la greffe ;
 - Bloqueurs du facteur de nécrose tumorale ;
 - D'autres agents biologiques qui sont immunosuppresseurs ou immunomodulateurs ;
 - Les nourrissons dont la mère a reçu des anticorps monoclonaux pendant la grossesse.

- L'INESSS aimerait également souligner que les personnes suivantes semblent également avoir un risque plus élevé de complications lors d'une COVID-19 et pourraient probablement bénéficier de mesures préventives particulières :
 - Personnes âgées de 65 ans et plus ;
 - Personnes présentant une maladie du système respiratoire ;
 - Personnes présentant une maladie cardio-vasculaire ;
 - Personnes présentant une hypertension.

RÉFÉRENCES

- ASCIA, The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. COVID-19 and Immunodeficiency. 2020. Disponible à : https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_PCC_COVID-19_Immunodeficiency_2020.pdf (consulté le 19 mars 2020).
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention USA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Are You at Higher Risk for Severe Illness? 2020a. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html> (consulté le 19 mars 2020).
- CDC, Centers for Diseases Control and Prevention USA. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12—March 16, 2020. 2020b. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/high-risk-complications.html> (consulté le 19 mars 2020).
- CDC, Centers for Diseases Control and Prevention USA. Immunocompromised Travelers. 2019. Disponible à : <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers> (consulté le 19 mars 2020).
- Gouvernement du Québec. Informations générales sur la maladie à coronavirus (COVID-19). 2020. Disponible à : <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/informations-generales-sur-le-coronavirus/>.
- INSPQ, Institut National de Santé Publique. GUIDE QUÉBÉCOIS DE DÉPISTAGE 2019. Disponible à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2019/19-308-13W.pdf> (consulté le 19 mars 2020).
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014 ; 58 (3) : e44-100.
- Santé Canada. Immunisation des sujets immunodéprimés : Guide canadien d'immunisation 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-8-immunisation-sujets-immunodeprimes.html> (consulté le 19 mars 2020).
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;