

LETTRE À L'ÉDITEUR

Réponse à la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez 168 patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström : une étude du groupe FILO (French Innovative Leukaemia Organization)

Les patients atteints d'hémopathies malignes présentent un risque accru de morbidité et de mortalité lié au syndrome respiratoire aigu sévère dû à l'infection par le coronavirus 2 (SARS-CoV-2).^{1,2} Les patients immunodéprimés ayant été exclus des premiers essais d'évaluation des vaccins à ARNm contre le SARS-CoV-2³⁻⁵, il est indispensable d'évaluer l'efficacité vaccinale chez ces patients.

La maladie sous-jacente et les thérapies dirigées contre les lymphocytes B pourraient avoir un effet négatif sur la production d'anticorps en réponse à la vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW). Des études récentes ont confirmé que la production d'anticorps (réponse humorale) induite le vaccin anti-SARS-CoV-2 était altérée dans plusieurs cohortes de populations immunodéprimées, notamment chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC),^{6,7} de myélome⁸ et de lymphome B à grandes cellules⁹. Une étude récente évaluant la production d'anticorps neutralisants (NAbs) contre le SARS-CoV-2 a indiqué que les patients MW produisaient des niveaux significativement plus faibles d'anticorps neutralisants par rapport à une population de sujets sains.¹⁰ Même si ce type d'évaluation est d'un grand intérêt, l'évaluation du taux d'anticorps anti-spike (anti-S) est celle qui a été la plus largement répandue et qui est actuellement utilisable couramment.

Dans cette étude, nous avons évalué la réponse à la vaccination anti-SARS-CoV-2 par le taux d'anticorps anti-S chez 168 patients MW, nous avons fourni des informations sur l'efficacité d'une troisième dose de rappel chez les patients ayant une réponse sous-optimale après deux doses de vaccins ainsi que sur les réponses spécifiques des lymphocytes T anti-SARS-CoV-2. Nous avons mené une étude prospective non interventionnelle dans le cadre du groupe FILO et des associations françaises de patients SILLC et Waldenström France. Les patients étaient éligibles s'ils avaient un diagnostic de MW et avaient été vaccinés dans le cadre du programme national de vaccination français. Tous les patients ont fourni un consentement éclairé écrit et l'étude a été approuvée par le Centre des Données de Santé. Les patients ont reçu deux doses de vaccin, généralement à quatre semaines d'intervalle, et une troisième dose de rappel (en cas de séronégativité) selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé

française. Plus de détails concernant les méthodes sont fournis dans les données supplémentaires.

De mars à juillet 2021, un total de 168 patients MW ont été inclus dans cette étude. Les principales caractéristiques démographiques, de la maladie et du traitement de cette cohorte sont résumées dans le tableau 1. Une grande majorité des patients ont reçu le vaccin BNT162b2 (Pfizer) (n = 150/168, 89%). L'âge médian des patients était de 72 ans (fourchette : 43-94). Le nombre médian de lignes thérapeutiques pour la MW avant la vaccination était de 1 (intervalle, 0-4). Trente-huit patients MW (22,5 %) étaient naïfs de traitement (NT), 96 (57 %) avaient reçu un traitement antérieur et n'étaient plus sous traitement [dont 29 (17 %) et 67 (40 %) patients avec un intervalle entre le dernier traitement et la vaccination inférieur ou supérieur à un an (1 an respectivement)], et 34 (20 %) étaient sous traitement au moment de la vaccination.

Après deux doses de vaccination, le taux de réponse anti-S pour l'ensemble de la cohorte était de 67,5 % (n = 113/168). Ce taux est conforme à ce qui a été rapporté pour les lymphomes (70 %-75 %)¹¹ mais semble supérieur à ce qui a été observé pour la LLC (43 %-50 %)^{6,7} et les patients atteints de myélome (55 %).⁸ Les principales caractéristiques des patients ayant une réponse vaccinale positive ou négative (n = 55/168, 32,5 %) sont détaillées dans le tableau 1. Les réponses aux anticorps anti-SARS-CoV-2 en fonction de la maladie et du statut du traitement sont résumées dans la figure 1. L'évaluation de la réponse humorale en Unités Arbitraires (UA)/ml et en Unités d'Anticorps de Liaison (BAU) standardisées sont disponibles dans la Figure S1. Les patients NT présentaient le taux de réponse significativement le plus élevé (94,7 %, n = 36/38) en comparaison aux patients précédemment traités (66,7 %, n = 64/96 ; p = 0,003), dont la plupart avaient reçu une chimio-immunothérapie (CIT) (tableau 1), et aux patients sous traitement (38,2 %, n = 13/34 ; p < 0,001) (figure 1A). Les 34 patients sous traitement recevaient soit un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton (BTKi), ibrutinib (n = 23, 67,5 %) soit un traitement à base d'anti-CD20 (n = 11, 32,5 %), en monothérapie [n = 2] ou dans le cadre d'une CIT (n = 9), et présentaient des taux de réponse à la vaccination respectifs de 43,5 % (n = 10/23) et 27,5 % (n = 3/11) (p = 0,49). Les taux de réponse étaient nettement différents selon l'intervalle de temps entre le dernier traitement et la vaccination, puisqu'ils

TABLE 1 Principales caractéristiques de la cohorte MW

	Cohorte entière	Post D2 positif test d'anticorps	Post-D2 négatif test d'anticorps	valeur p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Total	168 (100)	113 (67.5)	55 (32.5)	
Âge médian à la vaccination, années (intervalle)				NS
Sexe masculin	110 (65)	73 (64.5)	37 (67)	NS
Type de vaccination				
Bnt162b2 (Pfizer)	150 (89)	101 (89.5)	49 (89)	NS
ARNm-1273 (Moderna)	4 (2)	1 (1)	3 (5.5)	NS
ChAdOx1-S (AstraZeneca)	13 (8)	11 (9.5)	2 (3.5)	NS
JNJ-78436735 (Janssen)	1 (1)	0 (0)	1 (2)	NS
Nombre de lignes de thérapies précédentes				
0	38 (23)	36 (32)	2 (3.5)	< 0.05
1	79 (47)	49 (43)	30 (54.5)	
2	29 (17)	14 (11.5)	15 (27.5)	
3 ou plus	22 (13)	14 (12.5)	8 (14.5)	
Statut de la thérapie				
En thérapie	34 (20)	13 (11.5)	21 (38)	< 0.05
Hors thérapie <12 mois	29 (17)	4 (3.5)	25 (45.5)	
Hors thérapie >12 mois	67 (40)	60 (53)	7 (12)	
Délai entre le dernier traitement et la vaccination, médian (mois)				< 0.05
Type de traitement en cours	n = 34	n = 13	n = 21	< 0.05
Immunochimiothérapie	9 (26.5)	3 (23)	6 (28.5)	
Dexaméthasone-Rituximab-Cyclophosphamide (DRC)	2 (6)	0 (0)	2 (9.5)	
Bendamustine-Rituximab (BR)	4 (11.5)	1 (7.5)	3 (14.5)	
Autres	3 (9)	2 (15.5)	1 (4.5)	
Rituximab monothérapie	2 (6)	0 (0)	2 (9.5)	
Ibrutinib	23 (67.5)	10 (77)	13 (62)	
Type de la dernière ligne de traitement	n = 96	n = 64	n = 32	NS
Immunochimiothérapie	82 (84.5)	55 (85.5)	27 (84.5)	
Dexaméthasone-Rituximab-Cyclophosphamide (DRC)	27 (28)	20 (32)	7 (22)	
Bendamustine-Rituximab (BR)	41 (42)	21 (33.5)	20 (62.5)	
Fludarabine-Rituximab (FR) ou Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR)	14 (14.5)	13 (20)	1 (3)	
Bortézomib-Dexaméthasone-Rituximab (BDR)	3 (3.5)	2 (3)	1 (3)	
Rituximab monothérapie	2 (2)	2 (3)	0 (0)	
Autre	9 (10)	6 (9.5)	3 (9.5)	
Niveau de gammaglobuline <6 g/l à la vaccination	64/94 (68)	33/56 (59)	31/38 (81)	NS
Délai entre la vaccination et le test d'anticorps, médian en jours (intervalle)				NS

Abréviations : ICT, immunochimiothérapie ; NS, non significatif ; MW, macroglobulinémie de Waldenström

étaient respectivement de 13,8 % (n = 4/29) et 89,6 % (60/67) (p < 0,001) pour les patients MW dont le dernier traitement datait de <1 an et >1 an. Le dernier traitement consistait principalement en une CIT à base d'anti-CD20 (n = 87/96, 90% ; Tableau 1). La proportion de patients présentant des anticorps anti-S post-dose 2 (D2) < 250 BAU/ml, seuil utilisé pour considérer les patients éligibles à la prophylaxie, était de 44% (n = 74/168) pour l'ensemble de la cohorte. En ce qui concerne les sous-groupes de patients en fonction de leur statut thérapeutique, cette proportion était répartie comme suit : 16 % (n = 6/38) pour les patients NT, 91 % (n = 31/34) pour

les patients sous traitement, 93 % (n = 27/29) pour les patients sans traitement depuis <1 an et 15 % (n = 10/67) pour les patients ayant arrêté le traitement depuis plus d'un an (tableau S2). Après un suivi médian de 122 jours depuis la dose 2 (D2), un seul patient (n = 1/168, 0,5 %), recevant un BTKi et sans anticorps anti-S détectables, a développé une infection COVID-19 qui n'a pas nécessité d'hospitalisation.

Le taux de réponse le plus élevé observé chez les patients NT était en accord avec les taux de réponse observés chez les patients MW asymptomatiques dans une autre étude et les sujets

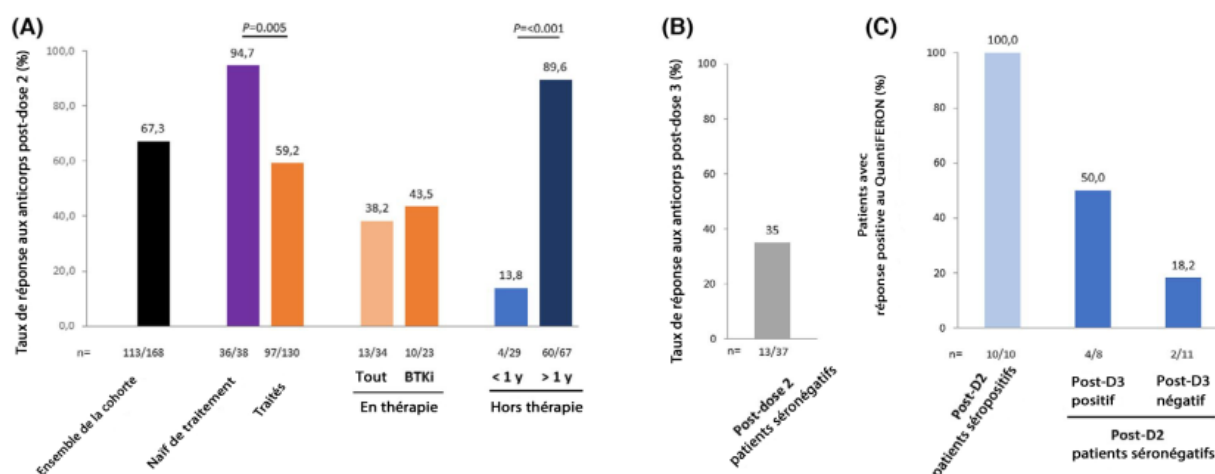


Figure 1. Réponses aux anticorps anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de MW selon l'état et le traitement de la maladie. (A) Taux de réponse aux anticorps après deux doses de vaccination anti-SARS-CoV-2. Les taux de réponse des anticorps sont représentés en pourcentage. Le nombre de patients ayant un taux de réponse positif et le nombre total de patients pour chaque catégorie sont indiqués sous chaque histogramme. Deux sous-groupes de patients hors traitement sont représentés : ceux pour lesquels le délai entre le dernier traitement et la vaccination était (i) inférieur à un an et (ii) supérieur à un an. (B) Taux de réponse des anticorps après une troisième dose de rappel de la vaccination anti-SARS-CoV-2 pour les patients séronégatifs après la deuxième dose. Les données étaient disponibles pour 37 des 55 patients séronégatifs après la deuxième dose. (C) Réponse (Quantiferon SARS-CoV-2, Qiagen) selon la vaccination anti-S après la dose deux (D2) et/ou trois (D3). Les données étaient disponibles pour 29 patients MW. Abréviations : BTKi, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ; D, dose ; a, année.

sains.¹² L'impact négatif d'un traitement par BTKi ou à base d'anti-CD20 sur la production d'anticorps était en accord avec d'autres rapports sur l'efficacité de la vaccination.^{2,7,10,11} Cependant, le taux de réponse des patients MW traités par BTKi (43,5%) ou par un traitement à base d'anti-CD20 [en cours (27,5%) ou au cours des 12 derniers mois (13,8%)] se comparait favorablement aux taux de réponse observés dans la LLC (respectivement 16%-22%, 0% et 0%-5%).^{6,7,13}

Parmi les 55 patients présentant une réponse négative post-D2, des données concernant l'efficacité d'une troisième dose de rappel étaient disponibles pour 37 d'entre eux. Le taux de réponse post-D3 était de 35 % (n = 13/37) (figure 1B). Ce résultat concorde avec ce qui a été rapporté dans la cohorte française de patients LLC (35%).¹³ Les caractéristiques des groupes positifs et négatifs post-D3 sont résumées dans le tableau S3. Tous les patients négatifs post-D3 étaient sous traitement ou avaient reçu un traitement à base d'anti-CD20 depuis moins de deux ans

Compte tenu du rôle de l'immunité des lymphocytes T dans le COVID-19,¹⁴ nous avons évalué la réponse des lymphocytes T anti-SARS-CoV-2 chez 29 patients MW. Parmi eux, dix patients avaient des tests sérologiques anti-S positifs post-D2 et 19 des tests négatifs post-D2, dont huit qui ont connu une séroconversion post-D3 et 11 qui sont restés séronégatifs. Deux des 11 patients séronégatifs post-D3 présentaient une réponse cellulaire T anti-SARS-

séronégatifs post-D2/séropositifs post-D3 présentaient une réponse cellulaire T anti-SARS-CoV-2 positive (Figure 1C).

En conclusion, 67,5 % de notre cohorte MW ont présenté une réponse humorale anti-SARS-CoV-2 après deux doses de vaccin, taux s'élevant à 75 % (n = 126/168) en tenant compte de la troisième dose de rappel pour les patients séronégatifs. Les patients en cours de traitements par BTKi ou ayant reçu des traitements par anti-CD20 (rituximab) au cours de la dernière année présentaient les taux de réponse les plus faibles. Nos résultats confirment non seulement l'intérêt de la stratégie de vaccination, notamment celle de la troisième dose de rappel pour les patients séronégatifs après deux doses mais ils indiquent également qu'une fraction des patients MW ont encore un défaut partiel ou combiné des réponses humorales et lymphocytaires T anti-SARS-CoV-2, malgré un programme de vaccination complet.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tous les patients ainsi que les associations de patients SILLC (association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström) et Waldenström France pour leur soutien et leur participation à cette étude. Cette étude a été financée par des subventions de l'INCA-DGOS-Inserm_12560 (SiRIC CURAMUS est soutenu financièrement par l'Institut National du Cancer, le Ministère français des Solidarités et de la Santé et l'INSERM avec le soutien financier de l'ITMO Cancer AVIESAN).

CoV-2, tandis que tous les patients séropositifs post-D2 (n = 10/10) et la moitié (n = 4/8) des patients

MOTS CLÉS

Réponse anticorps, COVID, SARS-CoV-2, vaccination, Waldenström

CONFLIT D'INTÉRÊT

Il n'y a pas de conflit d'intérêt.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Cécile Tomowiak, Véronique Leblond, Florence Cymbalista et Damien Roos-Weil ont conçu la recherche et analysé les données. Cécile Tomowiak et Damien Roos-Weil ont rédigé le manuscrit. Elodie Courret, Guy Gorochov et Delphine Sterlin ont réalisé les expériences. Cécile Tomowiak, Véronique Leblond, Kamel Laribi, Marine Baron, Christian Puppinc, Elodie Courret, Olivier Tournilhac, Pierre Morel, Florence Cymbalista et Damien Roos-Weil ont recruté les patients. Tous les auteurs ont revu et approuvé le manuscrit.

Cécile Tomowiak¹
Véronique Leblond²
Kamel Laribi³
Marine Baron²
Christian Puppinc⁴
Paulette Gérard⁵
Elodie Courret²
Guy Gorochov⁶
Delphine Sterlin⁶
Olivier Tournilhac⁷
Pierre Morel⁸
Florence Cymbalista⁹
Damien Roos-Weil²

FILO (French Innovative Leukaemia Organization) group

¹Service d'Hématologie et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers et CIC 1402, Poitiers, France

²Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, Paris, France

³Department of Hematology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France

⁴Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström (SILLC),

⁵France Association Waldenström France, Surzur, France

⁶Département d'Immunologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, Paris, France

⁷Hematology Department, University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, France

⁸Hematology Department, University Hospital Amiens-Picardie, Amiens, France

⁹Hôpital Avicenne, APHP, Bobigny, France

REFERENCES

1. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m1198.
2. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e737–45.
3. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403–16.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603–15.
5. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2187–201.
6. Benjamini O, Rokach L, Itchaki G, Braester A, Shvidel L, Goldschmidt N, et al. Safety and efficacy of BNT162b mRNA Covid19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279196>. Online ahead of print.
7. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137:3165–73.
8. Bird S, Panopoulou A, Shea RL, Tsui M, Saso R, Sud A, et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. *Lancet Haematol*. 2021;8:e389–92.
9. Ghione P, Gu JJ, Attwood K, Torka P, Goel S, Sundaram S, et al. Impaired humoral responses to COVID-19 vaccination in patients with lymphoma receiving B-cell-directed therapies. *Blood*. 2021;138:811–4.
10. Gavriatopoulou M, Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Briasoulis A, Gumeni S, Malandrakis P, et al. Poor neutralizing antibody responses in 106 patients with WM after vaccination against SARS-CoV-2: A prospective study. *Blood Adv*. 2021;5:4398–405.
11. Herzog Tzarfati K, Gutwein O, Apel A, Rahimi-Levene N, Sadvnik M, Harel L, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine is significantly less effective in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol*. 2021;96:1195–203.
12. Konishi Y, Sklavenitis-Pistofidis R, Yue H, Ferrari F, Redd RA, Lightbody ED, et al. Attenuated response to SARS-CoV-2 vaccine in patients with asymptomatic precursor stages of multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Cell*. 2021;S1535-6108(21):00615–2.
13. Bagacean C, Letestu R, Al-Nawakil C, Briclher S, Lévy V, Sritharan N, Delmer AJ, Dartigeas C, Leblond V, Roos-Weil D, Tomowiak C, Merabet F, Béné M-C, Clavert A, Chaoui D, Genet P, Guieze R, Laribi K, Drénou B, Willems L, et al. Humoral response to mRNA anti-COVID-19 vaccines BNT162b2 and mRNA-1273 in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2021;6:207–211.
14. Bange EM, Han NA, Wileyto P, Kim JY, Gouma S, Robinson J, et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. *Nat Med*. 2021;27:1280–9.

Traduit par Annie Rialland, Patrice Ostermann et Valérie Debaix de l'association Waldenström France avec la relecture du Dr Roos Weil

Suppléments :

Figure Supplémentaire S1

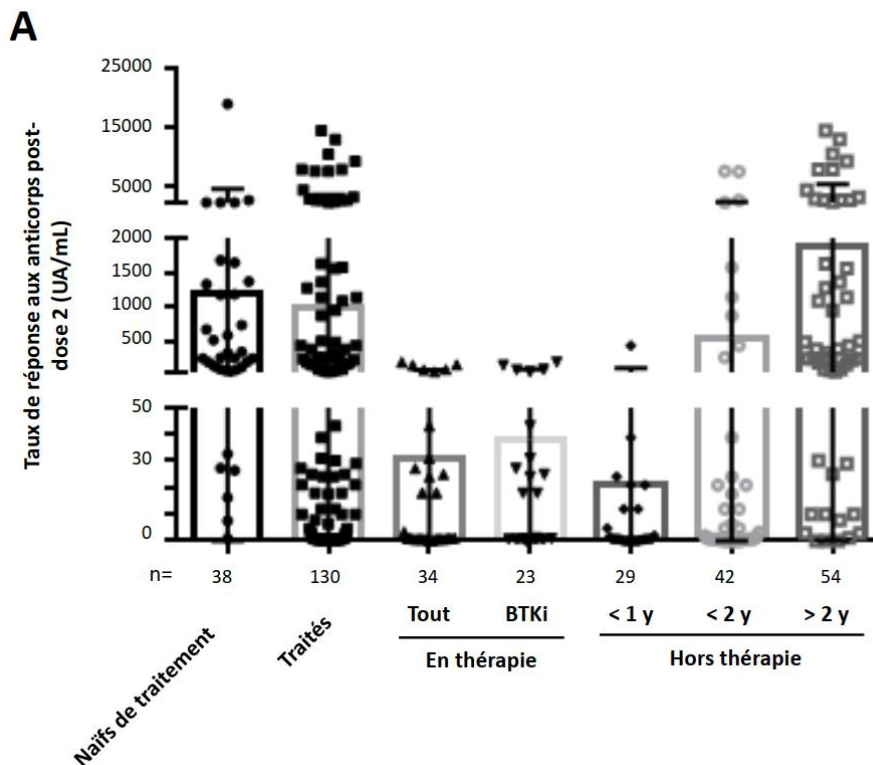
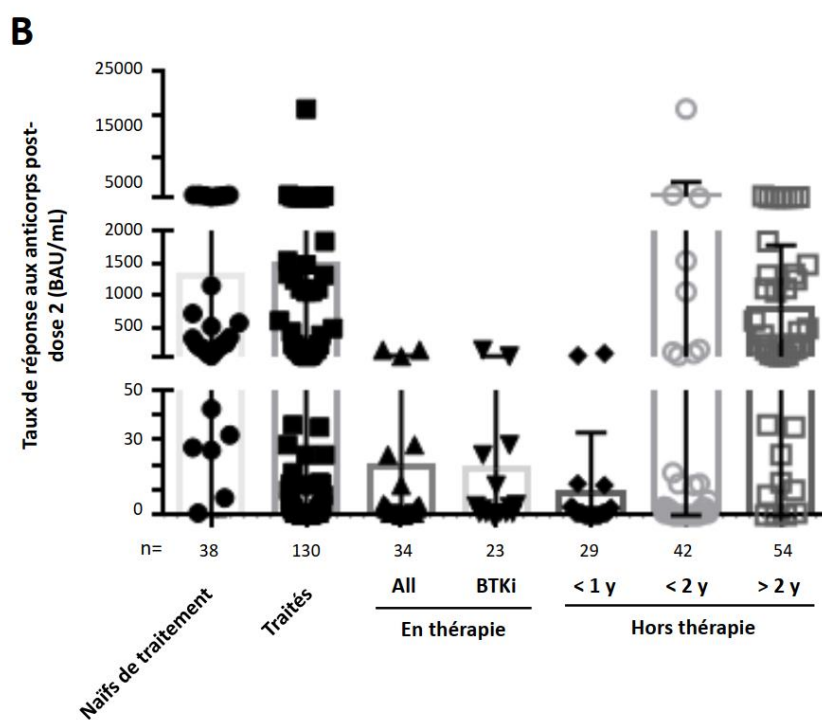


Figure Supplémentaire S1



Légendes des figures supplémentaires

Figure supplémentaire S1 :

Titres d'IgG des anticorps anti-protéine S (Spike) après la vaccination contre le SARS-CoV-2, exprimés soit en AU/mL (A), soit en BAU (B). Le nombre total de patients pour chaque catégorie est indiqué sous chaque histogramme. Trois sous-groupes de patients hors traitement sont représentés : ceux pour lesquels l'intervalle de temps entre le dernier traitement et la vaccination était (i) inférieur à un an (< 1 an), (ii) inférieur à deux ans (< 2 ans, ce qui inclut les patients < 1 an) et (iii) supérieur à deux ans.

Abréviations : BTKi, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton ; y, année.

Tableau supplémentaire S1. Seuil de positivité et facteurs de conversion de différents types de tests d'anticorps.

Type de test		Nombre	Seuil de positivité (en UA/mL)	Facteur de conversion
Abbott (Architect, Alinity)	Chicago, Illinois, U.S.A.	62	50	0.142
Roche Diagnostics (Elecsys)	Basel, Switzerland	86	0.8	0.972
DiaSorin (Liaison XL)	Saluggia, Italy	20	33.8	2.6
Total		168		

Tableau supplémentaire S2. Proportion de patients avec des anticorps anti-S < 250 BAU/mL selon l'état du traitement

	< 250 BAU/mL
	n (%)
Total	74/168 (44)
Etat de la thérapie	
Naïfs de thérapie	6/38 (16)
En thérapie	31/34 (91)
Hors thérapie < 12 mois	27/29 (93)
Hors thérapie ≥ 12 mois	10/67 (15)

Tableau supplémentaire S3. Principales caractéristiques de la cohorte post-dose 3

	Test post-D3 positif	Test post-D3 négatif
	n (%)	n (%)
Total	13 (35)	24 (65)
Nombre de lignes de thérapies précédentes		
0	2 (15.5)	0 (0)
1 or more	11 (84.5)	24 (100)
Etat de la thérapie		
En thérapie	5 (38.5)	9 (37.5)
Hors thérapie < 12 mois	3 (23)	12 (50)
Hors thérapie < 24 mois	4 (31)	15 (62.5)
Hors thérapie ≥ 24 mois	2 (15.5)	0
Type de traitement en cours		
	n=5	n=9
Immunochimiothérapie	2 (40)	4 (44.5)
Rituximab monothérapie	0 (0)	2 (22)
Ibrutinib	3 (60)	3 (33.5)

D, dose

Données supplémentaires

Informations complémentaires

Pendant la période d'étude, de mars à juillet 2021, le variant viral prédominant en France était le variant Alpha (B.1.1.7) (85%), suivie du variant Beta (10%) et du Delta (5%). Le variant Delta a été prédominant en France à partir de la mi-juillet 2021.

Méthodes supplémentaires

Tests d'anticorps

Les taux d'anticorps anti-SRAS-CoV-2-IgG (anti-S) ont été mesurés environ quatre à six semaines après les deuxième et troisième doses. Les différents types de tests d'anticorps utilisés dans cette étude sont indiqués dans le **tableau supplémentaire S1** avec leur seuil de positivité et leurs facteurs de conversion en unité d'anticorps liant (BAU).

Réponses des cellules T

Pour l'évaluation des réponses des cellules T spécifiques du SRAS-CoV-2 Spike, les échantillons de sang ont été stimulés ex-vivo avec des mélanges de peptides Spike brevetés par Qiagen pour activer les cellules T CD4 et CD8 selon les instructions du fabricant (QuantiFERON SARS-CoV-2, Qiagen). Après une incubation d'une nuit, l'IFN- γ a été mesuré dans le plasma à l'aide du kit ELISA QuantiFERON Human IFN- γ SARS-CoV-2 (Qiagen) sur l'analyseur Dynex DS2® (Qiagen).

La réponse immunitaire des cellules T a été considérée comme positive pour des valeurs supérieures à 0,15 UI/mL.

Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients ont été comparées à l'aide du test du chi carré ou du test exact de Fisher pour les données catégorielles, et du test t ou du test de Wilcoxon (signed-rank) pour les données continues.