



Société Française de Médecine du Travail

AVIS

Relatif à l'affectation, dans le contexte de l'épidémie SARS-CoV-2 (Covid-19), des professionnels exerçant en milieu de soins et travailleurs assimilés, présentant des maladies inflammatoires / dysimmunitaires traitées par biomédicaments et thérapies ciblées

6 avril 2020

Origine et nature de la question

Le HCSP, en date du 14/03/2020, rédigeait un avis sur les facteurs de risques de forme grave de l'infection par SARS-COV-2 (Covid-19). Cet avis résumait les facteurs de risque documentés dans la littérature, puis les facteurs présumés, « malgré l'absence de données de la littérature », par analogie notamment avec d'autres infections respiratoires.

C'est dans le cadre des *facteurs présumés* qu'il cite :

« les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :

- médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive,
- infection à VIH non contrôlé ou avec des CD4 <200/mm³,
- consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
- liée à une hémopathie maligne en cours de traitement »

Ce libellé a été repris tel quel dans la **recommandation SFMT/MTPH du 23/3/2020** concernant les recommandations aux services de santé au travail ayant en charge le suivi des personnels soignants dans cette période d'épidémie à SARS-CoV-2. Les recommandations de la SFMT concluent, pour cette large catégorie, ainsi que pour les splénectomisés, que l'éviction est préconisée pour quasiment tous les services et au cas par cas pour les services accueillant les patients fragiles, c'est-à-dire a priori les services plus protégés de l'exposition au virus (héματο-oncologie, filières gériatriques hors COVID).

Les Biomédicaments, thérapies ciblées et les immunomodulateurs¹ (cf tableau 1) font référence à des thérapeutiques ayant un large spectre d'indication : rhumatismes inflammatoires, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), sclérose en plaques (SEP), psoriasis, maladies auto-

¹ Immunomodulateurs : On a envisagé de distinguer les immunosuppresseurs associés à des risques infectieux sévères et ou fréquents à l'image des thérapies anti néoplasiques ou en prévention du rejet de greffes, des traitements dits immunomodulateurs pour lesquels le sur risque infectieux est moindre et ou plus rare.

immunes, L'usage de ces thérapeutiques est associé à la possible réactivation d'infections chroniques (ex : tuberculose, hépatite B), et dans certains cas à la survenue ou à l'aggravation d'infections bactériennes, virales (HSV, CMV, EBV, HIV), mycosiques et parasitaires.

Les services de santé au travail des établissements de santé sont actuellement sollicités sur des questions relatives aux affectations de ces soignants dans cette période de pandémie.

En l'absence de données cliniques, et au vu des données expérimentales, une éviction large et systématique des soignants traités pour maladies inflammatoires et dysimmunitaires par biomédicaments et thérapies ciblées semble donc excessive. Une évaluation au cas par cas est justifiée, afin de proposer une attitude proportionnée

La situation de ces soignants ne peut être calquée sur celles des greffés, ou des individus sous chimiothérapie anticancéreuse (qui justifient eux d'une absence d'affectation en services de soins).

Il faut aussi de noter que le risque d'infection par le COVID-19 est également un risque communautaire auxquels ces mêmes soignants sont aussi exposés à domicile et dans leur vie quotidienne.

C'est en ce sens que la SFMT a souhaité préciser sa recommandation générique, concernant la question spécifique des soignants (population considérée comme potentiellement la plus exposée), traités par les classes thérapeutiques des biomédicaments et thérapies ciblées.

Par extension, la démarche proposée dans cette recommandation peut s'avérer utile pour évaluer la situation des **travailleurs assimilés, à savoir susceptibles d'être en contact direct et rapproché avec des patients COVID-19+ (ambulanciers, sapeurs-pompiers, aides à domicile, etc)**, voire d'autres catégories de professionnels, selon l'évaluation du médecin du travail.

Éléments pris en compte pour l'actualisation de la recommandation SFMT

Cette actualisation porte sur les données disponibles au sein de la littérature scientifique, les recommandations des sociétés savantes de spécialités (qui privilégient la poursuite de ces traitements même au cours de la période pandémique), les monographies des principaux traitements (Vidal) et les retours d'expériences de cliniciens de différents CHU utilisant ces molécules.

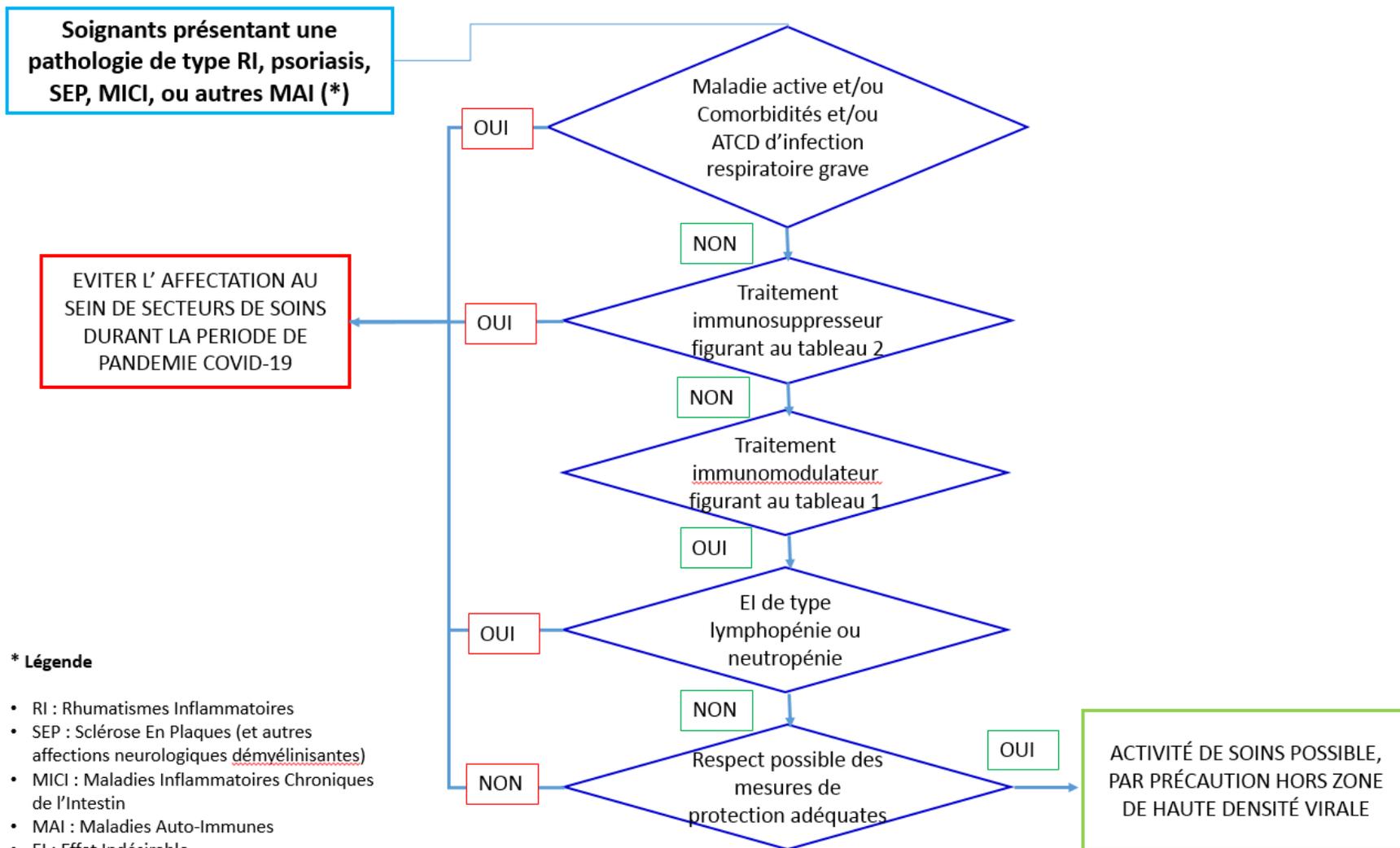
Recommandation

L'évaluation au cas par cas, par le médecin du travail, de soignants traités par Biomédicaments et thérapies ciblées s'appuiera, pour l'estimation du facteur de risque personnel de l'agent, sur les 3 points suivants :

- 1. La nature de la pathologie, son niveau d'activité (sévérité), le terrain de survenue avec ses comorbidités, ainsi que les antécédents d'infections respiratoires sévères**
- 2. La / les molécules utilisées**
- 3. Les effets indésirables éventuels des molécules utilisées (lymphopénie en particulier)**

Lorsqu'il est fait référence ci-dessous à la poursuite de l'activité de soignant, ceci s'entend bien sûr avec les protections adéquates (masques adaptés, etc).

Logigramme résumant la recommandation



Point 1.

Des pathologies telles que des rhumatismes inflammatoires chroniques, psoriasis, ou des MICI, isolées, et équilibrées sous traitement par les biomédicaments et thérapies ciblées citées au tableau 1, ne constitueront pas en soi une contre-indication à la poursuite de l'activité de soignant.

Ainsi, pour mémoire, selon un article du *Lancet Gastroent. Hepatol.* publié le 11 mars dernier (cf annexe), une cohorte chinoise de plus de 20 000 MICI ne recense aucun cas de COVID-19, et aucun cas n'était rapporté au sein des 3 plus gros centres hospitaliers universitaires de la région de Wuhan.

De la même façon une SEP (ou autre affection démyélinisante) non déficitaire, traitée par **les biomédicaments et thérapies ciblées citées au tableau 1**, n'apparaît pas comme étant une contre-indication à la poursuite d'une activité de soignant dans des services ou unités non dédiés aux patients COVID-19.

En revanche, le télétravail (voire l'éviction) est fortement conseillé, chez les soignants présentant ces pathologies, dans les circonstances suivantes :

- Individus lymphopéniques ou neutropéniques (dans le cadre du lupus ou du Sjögren par exemple) ;
- Individus ayant pneumopathies interstitielles (dans le cadre de maladies systémiques, notamment : polyarthrites rhumatoïdes, myosites, du Sjögren, de la sclérodermie, des vascularites à ANCA, ...)
- Individus qui seraient à haut risque respiratoire en réanimation (myasthénie) ;
- Individus obèses, diabétiques ou hypertendus (ce qui est fréquent chez ceux qui ont eu des corticoïdes) ;
- SEP dont le stade évolutif est responsable d'un déficit important, d'une fatigabilité importante (score EDSS au-delà de 3²), d'une insuffisance respiratoire restrictive, etc

L'âge est également un facteur de risque majeur de forme grave à intégrer dans l'évaluation globale du patient (cf avis spécifique de la SFMT).

Point 2.

Les biothérapies inhibant une cytokine (anti-TNF, anti-IL1, anti-IL6, anti-IL17, anti-IL12/23) (cf tableau 1) ne constituent pas à elles-seules une contre-indication à la poursuite de l'activité en dehors des unités ou services dédiés à l'accueil des patients COVID+.

Cela signifie que le soignant peut poursuivre son activité, par précaution hors zone de haute densité virale (la survenue d'un diagnostic de COVID-19 porté secondairement sur un patient du service ne justifiant pas à elle seule une modification de l'avis).

En revanche, le télétravail (voire l'éviction) est requis pour les patients sous immunosuppresseurs, y compris ceux appartenant à la famille des biothérapies (tableau 2, partie A ex : le rituximab), ou les corticothérapies prolongées à dose immunosuppressive (cf tableau 2, partie C).

² Score EDSS : <https://sfsep.org/score-edss/>

Enfin, le **methotrexate** est encore largement utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques (rhumatismes inflammatoires, psoriasis et de plus en plus dans les MICI). Il s'agit d'un antimétabolite (antifolate). A fortes doses il est utilisé comme cytostatique en cancérologie. Aux doses utilisées (entre 10 et 25 mg/sem), le sur risque infectieux est controversé. Il peut en revanche être associé à une toxicité pulmonaire propre (rare). Il est souvent prescrit en association avec des biothérapies. Le traitement par methotrexate, éventuellement associé à un traitement spécifié dans le tableau 1 ne représente pas à lui seul un motif de contre-indication à un travail en milieu de soins en période d'épidémie de COVID-19. Un antécédent de pneumopathie interstitielle lié au méthotrexate représente lui une contre-indication (cf Point 1 relatif aux comorbidités).

Tableau 1. Thérapeutiques considérées comme immunomodulatrices

classe	DCI et noms commerciaux	Exemples d'indications
interferon Beta	AVONEX [®] , PLEGRIDY [®] , REBIF [®] , BETAFERON [®] , EXTAVIA [®]	SEP
acetate de glatiramer	COPAXONE [®] , GLATIRAMER MYLAN [®]	SEP
anti-TNF	infliximab (REMICADE [®] et biosimilaires), étanercept (ENBREL [®] et biosimilaires), adalimumab (HUMIRA [®] et biosimilaires), golimumab (SIMPONI [®]), certolizumab (CIMZIA [®]), ...	RI ; MICI ; Pso ; uvéites
anti-IL1	anakinra (KINERET [®]), canakinumab (ILARIS [®])	RI ; maladie périodique
anti-R.IL6	tocilizumab (ROACTEMRA [®]), sarilumab (KEVZARA [®])	RI
anti-IL17	secukinumab (COSENTYX [®]), ixékizumab (TALTZ [®]), BRODALUMAB (KYNTHEUM [®])	RI ; Pso
anti-IL23	ustékinumab (STELARA [®]), guselkumab (TREMFYA [®]), rizankizumab (SKYRIZI [®])	MICI ; RI ; PSO
CTLA4 -IG	abatacept (ORENCIA [®])	RI
anti-JAK kinases	tofacitinib (XELJANZ [®]), baricitinib (OLUMIANT [®])	RI ; MICI
Anti-PDE4	apremilast (OTEZLA [®])	RI ; PSO
Leflunomide	léflunomide (ARAVA [®])	RI
Méthotrexate (dose ≤25mg/sem)	Par exemple : I-MET [®] , METOJECT [®] , NORDIMET [®]	RI, Pso, MICI

Légende. RI : Rhumatismes Inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique) ; Pso : psoriasis ; SEP : sclérose en plaques (et autres pathologies demyélinisantes) ; autres MAI (lupus, granulomatoses avec polyangéite et polyangéite microscopique, ...) ; MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladie de Crohn et rectocolite hémorragique)

Tableau 2. Thérapeutiques considérées comme immunosuppressives

A. Biothérapies à effet immuno-suppresseur (exemples)		
classe	DCI et noms commerciaux	Exemples d'indications
Anti-CD20 (Lc B)	rituximab (MABTHERA [®] , RITUXAN [®] et biosimilaires)	RI ; autres MAI (et hémopathies lymphoïdes)
	Ocrelizumab (OCREVUS [®])	SEP
Agents immunosuppresseurs sélectifs	natalizumab (TYSABRI [®])	SEP
	fingolimod (GILENYA [®])	SEP
	alemtuzumab (LEMTRADA [®]),	SEP
B. Autre thérapeutique potentiellement immunosuppressive		
	teriflunomide (AUBAGIO [®])	SEP
C. Pour mémoire, autres thérapeutiques immunosuppressives (dont certaines susceptibles d'être prescrites au décours de ces mêmes pathologies). DCI et exemples de noms commerciaux		
<p>Azathioprine et 6 mercaptopurine (IMUREL[®], PURINETHOL[®]), mycophénolate mofétil (CELLCEPT[®]), cyclophosphamide (ENDOXAN[®]), mitoxantrone (ELSEP[®]), diméthylfumarate (TECFIDERA[®])*, tacrolimus (TACROLIMUS[®]), ciclosporine (Néoral[®])</p> <p>La corticothérapie générale prescrite à 10 mg/jour ou plus de façon prolongée (> 2 semaines) est considérée comme ayant un effet immunodépresseur ; il en est de même des bolus de corticoïdes dans les 10 jours suivants.</p> <p><i>* molécule ayant été associée à des lymphopénies et infections opportunistes</i></p>		

Point 3.

Lors de l'évaluation, il sera important de vérifier que le soignant n'a pas déjà présenté d'infection respiratoire grave, en particulier depuis l'instauration du traitement (tout ATCD de pneumopathie grave est à risque de refaire un épisode sévère).

Par ailleurs, certains Biomédicaments et thérapies ciblées sont associés à une lymphopénie ou une neutropénie, qui, si elles sont profondes, sont en mesure de favoriser un sur-risque d'infection. Pour mémoire, tout abaissement des neutrophiles jusque 1500 / mm³ ne semble pas cliniquement significatif.

Enfin, pour ces situations qui ne sont pas encore parfaitement balisées et pour lesquelles les cliniciens envisagent souvent une éviction « de précaution », il peut être pertinent **d'échanger avec le thérapeute du soignant concerné afin d'arriver à un consensus.**

Si l'absence de consensus se révèle anxiogène pour l'individu concerné, la pratique sur les dernières semaines a montré qu'un échange argumenté, fort de ces données, et des informations sur la réalité du poste ainsi que sur les mesures de protection disponibles, permet au thérapeute de faire évoluer son avis initial, en toute connaissance de cause, et que ceci est alors en général bien compris du soignant concerné.

Principales références bibliographiques

- Arjun M. Bashyam & Steven R. Feldman (2020): Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic, *Journal of Dermatological Treatment*, first on line
<https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. *Clinical microbiology and infection* 2018;(24) Supplement 1. En particulier :
 - o Winthrop et al. Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors
 - o Baddley et al. Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents
- Mao et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Published online March 11, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30076-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30076-5)
- Favalli et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmunity Reviews* 2020 (sous presse)
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1-2. Publié le 2 avril 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, sont susceptibles d'évoluer en fonction de nouvelles données.

Document rédigé par un groupe de travail de la SFMT :

Pr Vincent Bonnetterre, Pr Sophie Fantoni-Quinton.

Document validé par le bureau de la SFMT le 03/04/2020.

Remerciements :

Pr Philippe Gaudin (Rhumatologue, spécialiste des rhumatismes inflammatoires), Pr René-Marc Flipo (Rhumatologue spécialiste des rhumatismes inflammatoires), Dr Olivier Casez (neurologue, spécialiste SEP), Pr Bruno Bonaz (Gastroentérologue, spécialiste MICI)