

MALADIES NEUROMUSCULAIRES ET VACCINATION COVID-19

Recommandations de la filière de santé maladies rares FILNEMUS

Le COVID-19 est une maladie liée à l'infection par le virus SARS-COV-2. Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'un syndrome grippal : fièvre, courbatures, maux de tête, fatigue intense, toux, gêne ou encombrement respiratoire, parfois diarrhée. D'autres symptômes sont plus spécifiques : perte de l'odorat, perte du goût. Sa sévérité est très variable, allant de formes asymptomatiques à des cas graves, conduisant à des hospitalisations, admissions en soins intensifs ou en réanimation et des décès, ou encore des formes prolongées appelées COVID long. En France, au 02 mai 2021 il y a eu 5 652 247 cas confirmés de COVID-19 et 104 848 décès. Plus de 15 millions de personnes ont reçu au moins une dose de vaccin.

Les connaissances évoluent constamment, que ce soit sur le COVID-19, ses facteurs de gravité ou les vaccins. Certaines données présentées ci-dessous peuvent donc évoluer au cours des prochaines semaines et mois. Des mises à jour seront publiées régulièrement.

OBSERVATOIRE VA-C-NEMUS

Un suivi rapproché, comme pour tout vaccin !

En France, afin de mieux connaître les effets des vaccins contre le COVID-19, la filière FILNEMUS met en place un suivi, avec le soutien des centres de référence et de compétences neuromusculaires et des associations de patients (AFM-Téléthon, Association Française Contre l'Amylose, AMMI, AFNP, CMT-France...). L'objectif sera d'affiner ces recommandations en temps réel.

Elle a été lancée le 10 mars 2021 et plusieurs centaines de patients sont inscrits. Pour y participer, suivez le lien <http://bit.ly/vacnemus-infos> ou scannez le QR-code suivant :



Groupe de travail : G Solé, D Adams, E Campana-Salort, C Cauquil, P Cintas, E Hammouda, P Laforêt, A Nadaj-Pakleza, D Orlikowski, Y Péréon, L Magy, S Segovia-Kueny, T Stojkovic, C Tard, S Attarian

RECOMMANDATIONS GENERALES

1. Vaccins et maladies neuromusculaires

- Les vaccins sont aussi bien tolérés chez les patients neuromusculaires que dans la population générale. Toutefois dans la myasthénie auto-immune, il est rapporté par certains patients une aggravation transitoire et modérée de leurs symptômes ne remettant pas en question l'intérêt de la vaccination.
- L'efficacité des vaccins chez les patients neuromusculaires sans traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur est similaire à la population générale.
- Sous immunoglobulines polyvalentes, tous les vaccins sont autorisés et sont efficaces. Il est souvent conseillé de vacciner au moins 1 semaine après le traitement.
- Sous immunosuppresseurs ou corticoïdes à forte dose, les vaccins vivants atténués (ex : rougeole, fièvre jaune) sont contre-indiqués (cf Tableau 1). L'efficacité vaccinale des autres vaccins peut être réduite.
- Le calendrier vaccinal de la population générale doit être appliqué à tout patient ayant une maladie neuromusculaire (sauf contre-indication spécifique).
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont conseillées chez les patients neuromusculaires présentant une atteinte cardiaque et/ou respiratoire et chez les patients sous immunosuppresseurs.
- La vaccination contre la grippe est conseillée et peut se faire de façon concomitante avec la vaccination contre la Covid
- La vaccination de l'entourage proche est recommandée pour protéger un patient non vacciné ou ayant des comorbidités le rendant vulnérable aux infections.
- Si la pathologie a été déclenchée par une vaccination, l'indication de la vaccination doit être discutée avec le médecin expert du centre de référence.
- Une 3^{ème} injection (en pratique Moderna et Pfizer) est nécessaire chez les patients à risque neuromusculaires définis comme à haut risque ci-après.

2. COVID-19 et maladies neuromusculaires

- Le taux de contamination chez les patients neuromusculaires semble être identique à la population générale.
- Les symptômes du COVID-19 sont généralement les mêmes chez les patients neuromusculaires que dans la population générale, mais ils peuvent être plus sévères.
- La mortalité du COVID-19 chez les patients neuromusculaires semble supérieure à la population générale.
- Les facteurs de risque habituels de forme sévère de COVID-19 sont aussi présents chez les patients neuromusculaires, à savoir essentiellement :
 - Age de plus de 65 ans
 - Maladies cardio-vasculaires
 - Maladie respiratoire chronique
 - Diabète non équilibré ou compliqué
 - Insuffisance rénale chronique
 - Cancer évolutif, sous traitement ou de moins de 3 ans
 - Obésité en particulier chez les jeunes

- Immunodépression génétique ou acquise
- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Les facteurs de risque de formes sévères retrouvés plus spécifiquement chez les patients neuromusculaires sont :
 - Insuffisance ventilatoire avec ou sans ventilation
 - Cardiomyopathie et troubles du rythme ou de la conduction
 - Traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs
 - Myasthénie auto-immune, en particulier les formes sévères
- Les résultats des études sont débattus concernant le handicap sévère. Dans le doute, il doit être considéré comme un facteur de risque.

On rappelle par ailleurs que :

- **Le maintien des gestes barrière et de la distanciation sociale garde une importance majeure dans la prévention même en cas de COVID-19 préalable.**
- **La vaccination contre le COVID-19 n'est pas obligatoire.**
- **On ne sait pas si le fait d'avoir eu un COVID-19 confère une immunité protectrice et durable.**

VACCINS CONTRE LE COVID-19

GENERALITES

1. Quels sont les vaccins disponibles ou en cours de développement ?

Plusieurs sortes de vaccins sont soit déjà commercialisées comme les vaccins de Pfizer-BioNTech, Moderna et Astra-Zeneca. D'autres sont encore en cours de développement, à des stades plus ou moins avancés. Certaines technologies sont anciennes, d'autres sont récentes, notamment pour les vaccins à ARN messenger (ARNm) ou les vaccins viraux vectorisés. Bien que nouvelles, ces technologies ont été déjà évaluées contre d'autres agents pathogènes comme les virus Zika, de la Dengue et d'Ebola (Tableau 1).

Ces différents vaccins devraient être disponibles en France à des dates différentes. Leurs indications respectives ne sont pas connues à ce jour et certains types de vaccins pourront être privilégiés dans des populations particulières. Vous trouverez plus loin les données plus détaillées par type de vaccins.

TYPE	Laboratoire	Mécanisme	Viabilité	Utilisable avec des immunosuppresseurs ou corticoïdes
Acides nucléiques	Pfizer/BioNTech*	ARNm (S1)	Inerte	Oui
	Moderna/NIH*	ARNm (S1)	Inerte	Oui
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte	Oui
	CUREVAC*	ARNm	Inerte	Oui
	Inovio	ADN (S)	Inerte	Oui
	Arcturus/Duke	ARN autorep (S)	Inerte	Oui
	Entos	ADN (N)	Inerte	Oui
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules Ag	Inerte	Oui
	GSK/Sanofi*	Pseudocapside adjuvant AS03	Inerte	Oui
	Medicago	PseudocapsideTMV	Inerte	Oui
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford*	vecteur ChAd	Non replicatif	Oui
	J&J/Harvard	vecteur AdV26	non replicatif	Oui
	Russie MH/GRI	Attenué dV5/26	non replicatif	Oui
	CanSinoBio	Vecteur AdVS	non replicatif	oui
	Merck/Pasteur*	Attenué HMeasV	replicatif	Non
	Merck*	Attenué VSV	replicatif	Non
Vaccins viraux Inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 Inactivé	Inerte	Oui
	SinoVac	SARS-CoV-2 Inactivé	Inerte	Oui

D'après <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/index.html>

*font l'objet d'un préachat de l'Union Européenne

2. Quelle est l'efficacité et la sécurité des différents vaccins contre le COVID-19 chez les patients neuromusculaires ?

Nous ne savons pas si des patients souffrant de pathologies neuromusculaires ont participé aux essais publiés à ce jour. On sait par contre que les patients en situation d'immunosuppression (par exemple en raison d'un traitement) n'ont pas été inclus. En conséquence, les essais actuellement publiés ne permettent pas de fournir d'information sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des différents vaccins dans la population spécifique des patients atteints de maladies neuromusculaires en particulier chez ceux prenant un traitement immunosuppresseur.

2. Qu'est-ce qu'un vaccin à ARNm ?

L'ARNm (ou ARN messenger) est une substance naturelle présente dans toutes les cellules vivantes. Il fait le lien entre notre code génétique, l'ADN qui est protégé au cœur du noyau des cellules, et la production des briques de l'organisme, les protéines.

La paroi du virus du COVID-19 contient une protéine appelée « Spike » (ou « S ») qui lui sert de clé pour pénétrer et infecter nos cellules. Ces nouveaux vaccins contiennent un ARNm qui correspond au fragment du code génétique du virus qui lui permet de produire la protéine « Spike ».

Une fois injecté par voie intramusculaire, cet ARNm vaccinal est capté par les cellules musculaires. Il est rapidement détruit en quelques heures et ne modifie pas notre ADN qui reste protégé dans le noyau, dans lequel le vaccin n'entre pas.

Pendant les quelques heures qui précèdent sa destruction, l'ARNm va être utilisé par la machinerie des cellules musculaires pour produire la protéine « spike » et l'exposer au système immunitaire. Ainsi notre système immunitaire va s'entraîner à détruire cette protéine, qui disparaît en quelques jours. Le système immunitaire va garder la mémoire de cet entraînement et sera prêt à se défendre s'il est plus tard amené à rencontrer le virus.

Contrairement à d'autres vaccins plus classiques, ces nouveaux vaccins ne contiennent pas de produits animaux (protéine de l'œuf par exemple) ni d'adjuvants. Ils doivent être conservés à -80°C pour le vaccin de Pfizer-BioNTech et -20°C pour le vaccin Moderna. Vous trouverez plus loin des informations plus précises sur ces vaccins.

Vous pouvez trouver plus d'explications sur la vidéo suivante : <https://www.msn.com/fr-be/video/other/pfizer-biontech-un-vaccin-qui-utilise-l-arn-messenger/vi-BB1bNPFO>

3. Qu'est-ce qu'un vaccin à vecteur viral ?

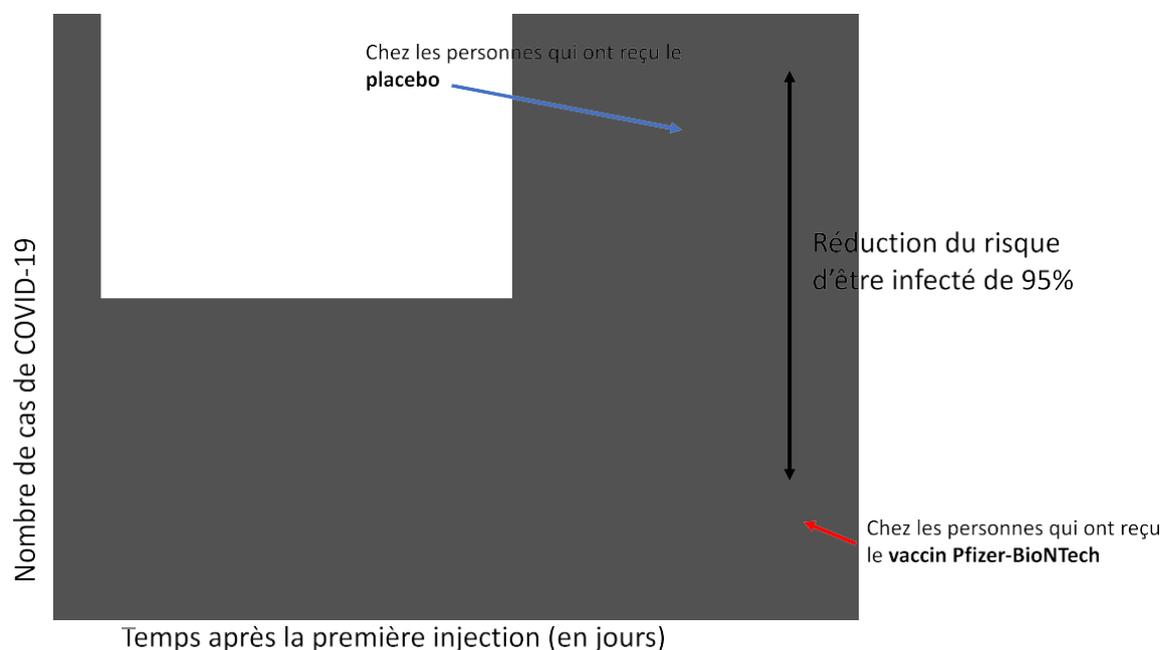
Le principe est le même que dans un vaccin à ARNm : apporter le fragment de code génétique qui code pour la protéine Spike afin que la machinerie des cellules musculaires produisent cette protéine et permettre au système immunitaire de s'entraîner. Dans ce type de vaccin le code génétique est porté par de l'ADN qui est enfermé dans la paroi d'un autre virus qui a été inactivé. L'avantage de cette technologie est que cette paroi de virus est bien plus solide : le vaccin peut alors être conservé entre +2 et +8°C. C'est la technologie utilisée par le vaccin d'Astra-Zeneca, de Janssen et du Sputnik V russe.

VACCIN COMIRNATY® DE PFIZER-BIONTECH

Les données sur ce vaccin ont été publiées et sont accessibles à tous. Elles concernent la population générale et il n'est pas fait mention de vaccination de personnes présentant une maladie neuromusculaire. Il s'agit d'un vaccin à ARNm, injecté à 2 reprises à 4 à 6 semaines d'intervalle par voie intramusculaire.

1. Est-il efficace ?

Oui, et même très efficace : après 2 injections **il diminue le risque d'avoir un COVID-19 de 95% après avoir reçu 2 doses** et de 52% après la première injection. Dans cet essai, environ 21 000 personnes ont reçu le vaccin et 21 000 autres un placebo. Sur les 170 personnes qui ont eu un COVID-19 après l'injection, seulement 8 avaient reçu le vaccin alors que les 162 autres avaient reçu le placebo. De même sur les 10 patients qui ont fait une forme grave de COVID-19, 1 avait reçu le vaccin contre 9 le placebo. Il est efficace quels que soient le sexe, l'origine ethnique, le poids... Chez les patients de plus de 75 ans les données d'une vaste étude Israélienne montrent que ce vaccin reste efficace au-delà de cet âge.



D'après Polack et al, 2020

2. Prévient-il des formes graves de COVID-19 ?

Oui, il réduit le risque de forme grave de 90%. Dans cet essai, sur les 10 patients qui ont présenté une forme grave 9 étaient sous placebo et 1 seul avait été vacciné. Le faible nombre de patients ne permet pas d'affirmer ces résultats avec précisions, mais ce chiffre semble corroboré par les données issues de la campagne de vaccination israélienne où il a été constaté une réduction de 92% des formes graves chez les patients vaccinés selon les premières données à notre disposition.

Cette excellente efficacité a été confirmée dans une étude en population générale menée en Israël sur plus d'1 million de personnes :

- 92% de réduction des toutes les formes de COVID-19 (y compris les formes asymptomatiques) après la seconde injection.
- 94% pour les formes symptomatiques.
- 92% pour les formes sévères.

3. Est-il efficace sur les nouveaux variants ?

Des tests réalisés *in vitro* à partir de prélèvements sanguins de 20 personnes vaccinées ont montré que leurs anticorps neutralisaient les virus ressemblant aux variants anglais et sud-africain en laboratoire. Il n'y a pas de données sur le variant brésilien. Toutefois il n'y a pas encore eu d'étude directement chez l'homme pour prouver l'efficacité de ce vaccin sur ces variants.

4. Est-il sûr ?

Oui dans l'étude publiée : la proportion de personnes ayant eu un effet secondaire sérieux était comparable dans le groupe vacciné (126) et dans le groupe placebo (111), autour de 0.5%. Il y a eu moins de décès chez les patients vaccinés (2) que chez patients ayant reçu le placebo (4). Par contre comme pour tout vaccin, il existe des effets secondaires locaux et généraux : douleur au point d'injection, fatigue, fièvre, maux de tête. Ces effets sont un peu plus fréquents qu'habituellement mais ils sont bénins et disparaissent rapidement.

Oui en population générale : la première dose a été maintenant administrée à plusieurs centaines de milliers de personnes en Israël, aux Etats-Unis et au Royaume-Uni qui ont autorisé la vaccination plus tôt que l'Europe continentale. Des cas d'allergies ont été rapportés et il est donc contre-indiqué chez les personnes présentant des antécédents d'allergie sévère. En France, l'agence du médicament (ANSM) publie régulièrement les données de sécurité. Il apparaît des cas d'hypertension artérielle généralement rapidement régressive. Les effets secondaires généraux semblent plus marqués après la seconde injection.

5. Empêche-t-il la transmission du virus par les personnes vaccinées ?

Dans l'étude Israélienne, le vaccin a montré une efficacité de 92% sur les formes à la fois symptomatiques et asymptomatiques de COVID-19 réduisant ainsi le risque de transmission de la maladie.

6. Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires ?

Il n'existe pas encore de données précises chez les patients neuromusculaires. Le groupe de travail de FILNEMUS ne voit pas de contre-indication spécifique à l'utilisation de ce vaccin chez les patients neuromusculaires, y compris ceux sous immunosuppresseurs. Par contre, l'efficacité de ce vaccin n'est pas garantie chez les patients présentant une fonte musculaire majeure (amyotrophie), qu'elle soit d'origine nerveuse ou musculaire.

7. Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires sous immunosuppresseurs « forts » ?

Pour les patients sous immunosuppresseur fort, un schéma vaccinal spécifique est proposé : 3 injections à 4 semaines d'intervalle du vaccin de Pfizer-BioNTech (ou de Moderna) afin d'optimiser l'efficacité des vaccins. Il en est de même pour les personnes qui ont reçues une greffe d'organe ou de moelle. Si le patient n'a reçu que 2 doses de vaccin, il doit prendre rendez-vous dans un centre de vaccination pour recevoir la 3^e dose dès que possible (en respectant le délai de 4 semaines entre 2 doses).

Pour les patients pour lesquels un traitement de ce type est envisagé mais pas encore débuté, il est recommandé de vacciner avec le vaccin de Pfizer-BioNTech (ou de Moderna) d'abord selon le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle et de débuter le traitement ensuite si l'état clinique du patient le permet.

Les adultes vivant dans le même foyer qu'un patient sous immunosuppresseur « fort » doivent être vaccinés selon le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle afin de diminuer le risque de transmission.

Il est nécessaire de vérifier le taux d'anticorps anti-Spike du coronavirus pour les patients ayant eu le schéma vaccinal complet (3 injections) et sous immunosuppresseurs. Cette vérification doit se faire à un intervalle d'au moins 3 semaines après la dernière injection. En effet, pour certains de ces patients, le taux d'anticorps peut être insuffisant. En cas de négativité, les patients doivent contacter leur médecin référent de leur centre de référence ou de compétences de la filière Filnemus.

Sont considérés comme immunosuppresseurs « forts » les médicaments suivants :

- Azathioprine (IMUREL)
- Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT, MYFORTIC)
- Méthotrexate (IMETH, METOJECT, LEDERTREXATE, NORDIMET, NOVATREX, PREXATE, METHOT, ...)
- Rituximab (MABTHERA)

Cas spécifique du Rituximab (MABTHERA) :

- Pour les patients déjà sous Rituximab qui ne sont pas encore vaccinés, la filière FILNEMUS propose que les injections du vaccin soient réalisées à 4 mois, 5 mois et 6 mois après la dernière perfusion de Rituximab et que la perfusion suivante soit décalée de 2 à 4 semaines.
- Pour les patients déjà sous Rituximab qui ont déjà eu 2 doses de vaccin et qui sont déjà à plus de 4 semaines, la filière FILNEMUS propose de faire la 3e dose dès que possible en conseillant de reporter de 2 à 4 semaines la perfusion de Rituximab si nécessaire et si l'état clinique du patient le permet.
- Pour les patients qui doivent débuter un traitement par Rituximab, le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle s'applique. Le traitement par Rituximab doit être débuté 2 à 4 semaines après la dernière injection de vaccin si l'état clinique du patient le permet.

D'autres schémas vaccinaux sont possibles en fonction de l'état clinique du patient. Le choix du schéma doit être apprécié par le médecin habituel prenant en charge le patient en prenant en compte l'avis de son patient.

Ces informations seront mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances.

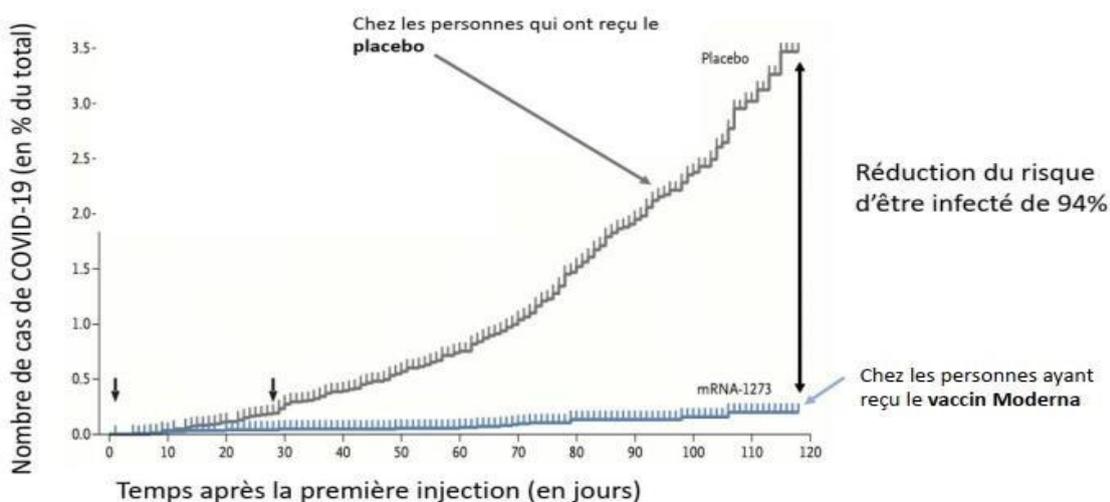
VACCIN DE MODERNA

Les données sur ce vaccin ont été publiées et sont accessibles à tous. Elles concernent la population générale et il n'est pas fait mention de vaccination de personnes présentant une maladie neuromusculaire. Il s'agit d'un vaccin à ARNm, injecté à 2 reprises à 4 à 6 semaines d'intervalle par voie intramusculaire.

8. Est-il efficace ?

Oui, et même très efficace : après 2 injections **il diminue le risque d'avoir un COVID-19 de 94,1%** après la seconde dose et même de 80.2% après la première dose. Dans cet essai, environ 14 000 personnes ont reçu le vaccin et 14 000 autres un placebo. Sur les 196 personnes qui ont eu un COVID-19 après vaccination, seulement 11 avaient reçu le vaccin alors que les 185 autres avaient reçu le placebo. De même sur les 30 patients qui ont fait une forme grave de COVID-19, tous avaient reçu le placebo et aucun le vaccin. Il est efficace quel que soit l'âge.

Depuis le 23 février 2021, nous avons les données d'utilisation en vie réelle en Ecosse où 35% de la population a été vaccinée et qui montre une réduction du risque d'hospitalisation de 85% à 1 mois après la première dose. Les données israéliennes confirment ces chiffres.



D'après Baden et al, 2020

9. Prévient-il des formes graves ?

Oui, la réduction du risque de forme graves est très importante car dans la même étude, sur les 30 patients qui ont fait une forme grave de COVID-19, tous avaient reçu le placebo et aucun le vaccin. Ces chiffres devront être validés par des études plus larges.

10. Est-il efficace sur les nouveaux variants ?

Des tests réalisés *in vitro* à partir de prélèvements sanguins de 8 personnes vaccinées et de 2 singes ont montré que leurs anticorps neutralisaient les virus ressemblant au variant anglais aussi efficacement que le virus original. Face au variant sud-africain l'efficacité est moindre. Il n'y a pas de données sur le variant brésilien. Toutefois il n'y a pas encore eu d'étude directement chez l'homme pour prouver l'efficacité de ce vaccin sur ces variants.

11. Est-il sûr ?

Oui dans l'étude publiée : les effets secondaires classiques et bénins des vaccins sont fréquents après ce vaccin : douleur au point d'injection, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaire, maux de tête. Ils sont de courte durée et peu sévères. Les réactions allergiques sont légèrement plus fréquentes chez les patients vaccinés (1,5%) que chez les patients sous placebo (1,1%). Il y a eu 4 cas de paralysies faciales rapportées dans l'étude publiée : 3 dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe qui a reçu le placebo. Ce taux n'est pas supérieur à celui attendu habituellement hors vaccination et pour l'instant les cas restent très rares en Angleterre et aux Etats-Unis qui ont une avance importante dans leur campagne de vaccination. Comme pour tout médicament, il existe bien sûr un risque d'allergie. Enfin 5 patients sont décédés pendant l'étude : 2 dans le groupe vacciné et 3 dans le groupe placebo. Ces décès ne sont pas secondaires à l'administration du vaccin.

En résumé, les effets secondaires du vaccin Moderna sont fréquents, bénins, transitoires et similaires à ceux classiquement connus pour les autres vaccins

12. Empêche-t-il la transmission du virus par les personnes vaccinées ?

Nous n'en sommes pas encore certains mais une étude tend à confirmer cette réduction de la transmission. En effet, dans cette étude (Baden et al, 2019) un test PCR a été effectué lors de la seconde injection : 39 personnes ayant reçu le placebo étaient porteuses sans symptôme du COVID-19 mais aucune chez les personnes ayant reçu le vaccin. Il semble donc que le vaccin diminue le portage asymptomatique du virus dans les voies aériennes et donc le risque de la transmettre.

En attendant que ces éléments soient confirmés, il est absolument nécessaire de continuer à observer tous les gestes barrières et en particulier le port du masque même si l'on est vacciné.

13. Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires en général ?

Ce vaccin peut être utilisé chez tous les patients neuromusculaires sauf contre-indication spécifique.

14. Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires sous immunosuppresseurs « forts » ?

Pour les patients sous immunosuppresseur fort, un schéma vaccinal spécifique est proposé : 3 injections à 4 semaines d'intervalle du vaccin de Moderna (ou de Pfizer-BioNTech) afin d'optimiser l'efficacité des vaccins. Il en est de même pour les personnes qui ont reçues une greffe d'organe ou de moelle. Si le patient n'a reçu que 2 doses de vaccin, il doit prendre rendez-vous dans un centre de vaccination pour recevoir la 3^e dose dès que possible (en respectant le délai de 4 semaines entre 2 doses).

Pour les patients pour lesquels un traitement de ce type est envisagé mais pas encore débuté, il est recommandé de vacciner avec le vaccin de Moderna (ou de Pfizer-BioNTech) d'abord selon le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle et de débiter le traitement ensuite si l'état clinique du patient le permet.

Les adultes vivants dans le même foyer qu'un patient sous immunosuppresseur « fort » doivent être vaccinés selon le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle afin de diminuer le risque de transmission.

Il est nécessaire de vérifier le taux d'anticorps anti-Spike du coronavirus pour les patients ayant eu le schéma vaccinal complet (3 injections) et sous immunosuppresseurs. Cette vérification doit se faire à un intervalle d'au moins 3 semaines après la dernière injection. En effet, pour certains de ces patients, le taux d'anticorps peut être insuffisant. En cas de négativité, les patients doivent contacter leur médecin référent de leur centre de référence ou de compétences de la filière Filnemus.

Sont considérés comme immunosuppresseurs « forts » les médicaments suivants :

- Azathioprine (IMUREL)
- Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT, MYFORTIC)
- Méthotrexate (IMETH, METOJECT, LEDERTREXATE, NORDIMET, NOVATREX, PREXATE, METHOT, ...)
- Rituximab (MABTHERA)

Cas spécifique du Rituximab (MABTHERA) :

- Pour les patients déjà sous Rituximab qui ne sont pas encore vaccinés, la filière FILNEMUS propose que les injections du vaccin soient réalisées à 4 mois, 5 mois et 6 mois après la dernière perfusion de Rituximab et que la perfusion suivante soit décalée de 2 à 4 semaines.
- Pour les patients déjà sous Rituximab qui ont déjà eu 2 doses de vaccin et qui sont déjà à plus de 4 semaines, la filière FILNEMUS propose de faire la 3e dose dès que possible en conseillant de reporter de 2 à 4 semaines la perfusion de Rituximab si nécessaire et si l'état clinique du patient le permet.
- Pour les patients qui doivent débuter un traitement par Rituximab, le schéma classique de 2 injections à 4 semaines d'intervalle s'applique. Le traitement par Rituximab doit être débuté 2 à 4 semaines après la dernière injection de vaccin si l'état clinique du patient le permet.

D'autres schémas vaccinaux sont possibles en fonction de l'état clinique du patient. Le choix du schéma doit être apprécié par le médecin habituel prenant en charge le patient en prenant en compte l'avis de son patient.

Ces informations seront mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances.

LA VACCINATION CONTRE LE COVID-19 POUR LES PATIENTS NEUROMUSCULAIRES EN PRATIQUE

De façon générale, la filière FILNEMUS recommande la vaccination contre le COVID-19 chez les patients neuromusculaires.

1. Quel est le schéma vaccinal ?

	Schéma initial	Rappel
Personnes <u>sous</u> immunosuppresseurs	3 injections à 4 semaines d'intervalle Contrôle de la sérologie anti-Spike 4 semaines après la 3 ^e injection	Selon la sérologie anti-Spike un rappel peut être réalisé entre 3 et 6 mois après la 3 ^e injection et avis du centre FILNEMUS
Personnes à haut risque et <u>sans</u> immunosuppresseurs	2 injections à 4 semaines d'intervalle	Rappel à 6 mois
Autres personnes	2 injections à 4 semaines d'intervalle	En l'état actuel des connaissances, il n'est pas nécessaire de réaliser une 3 ^e injection

2. Quels vaccins puis-je recevoir ?

Les vaccins Pfizer et Moderna sont maintenant recommandés. Quel que soit le type de vaccin reçu initialement, les rappels se font avec les vaccins Pfizer ou Moderna indifféremment.

3. Quels sont les personnes à haut risque ?

En dehors des facteurs de risque usuels, les facteurs de risque de formes sévères retrouvés plus spécifiquement chez les patients neuromusculaires sont :

- Insuffisance ventilatoire avec ou sans ventilation
- Cardiomyopathie et troubles du rythme ou de la conduction
- Traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs
- Myasthénie auto-immune, en particulier les formes sévères

4. Qu'en est-il pour les enfants ?

Les vaccins de Pfizer et Moderna peuvent être utilisés dès l'âge de 12ans.

⇒ **La Haute Autorité de Santé recommande désormais le vaccin contre la Covid-19 aux enfants âgés de 5 à 11 ans atteints de certaines maladies chroniques.**

L'Agence européenne du médicament a autorisé le **25 novembre 2021** le vaccin anti Covid-19 de Pfizer pour les enfants âgées de 5 à 11 ans. La Haute Autorité de Santé (HAS) lui emboîte partiellement le pas,

recommandant d'ouvrir la vaccination à certains enfants de cette tranche d'âge, à une dose adaptée, **de 10 µg au lieu de 30.**

Pour raison de santé

Un communiqué de presse diffusé le 30 novembre précise que cette préconisation concerne les enfants à risque de développer une forme grave de Covid-19 et de décéder, soit notamment ceux atteints de maladies cardiaques, respiratoires (y compris l'asthme sévère sous traitement continu) ou hépatiques chroniques, de maladies neurologiques, d'immunodéficience (y compris provoquée par des médicaments), d'obésité, de diabète, cancer du sang, drépanocytose, trisomie 21, cancer récent, maladie rénale chronique, handicap neurologique... Ils seraient autour de 360 000 en France.

La HAS recommande aussi de « *permettre aux médecins spécialistes d'organes et des maladies rares de proposer la vaccination au cas par cas, à partir d'une évaluation individuelle du bénéfice-risque de la vaccination, s'ils estiment que l'enfant est particulièrement vulnérable face à une infection par le SARS-CoV-2, sans attendre de données publiées spécifiques* ». À ce stade, une majorité de neuropédiatres de la filière des maladies rares neuromusculaires Filnemus envisage de préconiser la vaccination des enfants de 5 à 11 ans qu'ils suivent. **Ils précisent néanmoins que chaque cas est particulier et que « le médecin référent est le mieux à même de déterminer le niveau de fragilité d'un enfant donné ».**

Proches d'une personne à risque

La vaccination contre la Covid-19 devient également recommandée aux enfants de 5 à 11 ans qui vivent dans l'entourage d'une personne immunodéprimée, par exemple sous traitement immunosuppresseur fort pour une myasthénie auto-immune ou une myosite, ou d'une personne vulnérable et qui n'a pas pu être vaccinée. C'est la stratégie dite « *de cocooning* », déjà conseillée à partir de l'âge 11 ans.

La Haute Autorité annonce enfin qu'elle se prononcera « *ultérieurement sur la pertinence d'élargir* » la vaccination contre la Covid-19 à tous les enfants âgés de 5 à 11 ans. Dans l'attente et au regard de la reprise épidémique actuelle, le renforcement des mesures de prévention (gestes barrières, aération des locaux...) s'impose, notamment en milieu scolaire.

Source

[Covid-19 : la HAS recommande la vaccination des enfants fragiles](#)

Haute Autorité de Santé

Communiqué de presse, 30 novembre 2021

5. Les vaccinations sont-elles contre-indiquées en cas d'antécédents de syndrome de Guillain et Barré (ou de Parsonage Tuner) ?

En pratique, il n'y a pas de contre-indication à la vaccination COVID-19 par les vaccins de Pfizer et Moderna sauf si le syndrome de Guillain Barré (ou de Parsonage Tuner) a été déclenché par le COVID-19. Dans les suites d'un syndrome de Guillain et Barré sont seulement contre-indiqués :

- Le vaccin qui a éventuellement déclenché le Guillain Barré,
- Le vaccin de la maladie qui a déclenché le Guillain Barré.

Les vaccins d'Astra-Zeneca et Janssen ne sont pas recommandés chez les personnes qui ont un antécédent de syndrome de Guillain et Barré.

6. Y-a-t-il d'autres maladies neuromusculaires pour lesquelles les vaccins contre la COVID-19 sont contre-indiqués ?

Non, il n'y a pas de contre-indications spécifiques aux vaccins disponibles chez les patients neuromusculaires. Les contre-indications générales de ces vaccins s'appliquent aux patients neuromusculaires comme à toute la population. La principale contre-indication est l'allergie à l'un des composants du vaccin. La vaccination n'est pas recommandée chez les patients présentant des allergies sévères et les personnes ayant eu un COVID-19 dans les 3 mois. En cas de doute, n'hésitez pas à contacter

vos médecins habituels. Chez les femmes enceintes, la décision de vaccination doit être prise par le médecin ou la sage-femme.

7. Je suis allergique, puis-je être vacciné ?

Les antécédents de réactions allergiques au venin d’hyménoptères (abeille, guêpe, frelon) quelle que soit leur sévérité ainsi que les antécédents d’allergie alimentaire quelle que soit leur sévérité ne sont pas une contre-indication à la vaccination. Les antécédents de réaction locale à une vaccination ne sont pas une contre-indication à la vaccination. Pour les autres types d’allergie, la fédération française d’allergologie propose un avis avec un allergologue dans les situations suivantes :

- a. Allergie à un composant du vaccin (polyéthylène glycol) ou aux polysorbates,
- b. Bronchospasme, urticaire généralisée ou anaphylaxie après une première injection de vaccin COVID-19 ou un autre vaccin.

8. Les vaccins contre la COVID-19 sont-ils compatibles avec mon traitement habituel ?

De façon générale, ces vaccins sont compatibles avec les traitements spécifiques des maladies neuromusculaires.

Si vous êtes sous corticoïdes : vous êtes considéré comme personne prioritaire et le vaccin est fortement conseillé.

Si vous êtes sous immunosuppresseurs de type Azathioprine (IMUREL), Mycophenolate mofetil (CELLCEPT) ou Methotrexate (IMETH, METOJECT, ...) : veuillez-vous référer à la question 7 qui vous est dédiée.

Si vous êtes sous MABTHERA (rituximab) : veuillez-vous référer à la question 8 qui vous est dédiée.

Si vous êtes sous immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (TEGELINE, CLAIRYG, PRIVIGEN, ...) ou tout autre traitement par voie intraveineuse (MYOZYME, ONPATTRO,...) : il n’y a pas de contre-indication à la vaccination. Un délai de quelques jours entre la fin de la cure et le vaccin est proposé pour ne pas cumuler les effets indésirables potentiels.

Si vous êtes sous immunoglobulines polyvalentes sous-cutanées (HIZENTRA) : il n’y a pas de contre-indication à la vaccination. Celle-ci peut être faite à n’importe quel moment.

Si vous êtes sous SPINRAZA (nusinersen) : il n’y a pas de contre-indication à la vaccination. Un délai de quelques jours entre l’injection et le vaccin est proposé pour ne pas cumuler les risques d’effets indésirables.

Si vous êtes sous échanges plasmatiques : il n’y a pas de contre-indication à la vaccination. La filière FILNEMUS recommande un délai de 7 jours entre le dernier échange et la vaccination en l’absence de données sur l’efficacité des vaccins faits de façon rapprochée avec des échanges plasmatiques.

Pour les autres traitements en particulier ceux pris par la bouche : il n’y a pas de contre-indication à la vaccination.

En cas de doute, vous pouvez toujours demander conseil à vos médecins.

9. Quel est le schéma vaccinal si je suis sous immunosuppresseurs « forts » ou greffé ?

Vous devrez recevoir 3 injections à 4 semaines d'intervalle du vaccin de Pfizer-BioNTech ou de Moderna afin d'optimiser l'efficacité des vaccins. Il en est de même pour les personnes qui ont reçues une greffe d'organe ou de moelle. Si vous n'avez reçu que 2 doses de vaccin, il vous faut prendre rendez-vous dans un centre de vaccination pour recevoir la 3^e dose dès que possible (en respectant le délai de 4 semaines entre 2 doses).

Les personnes de plus de 12 ans non-malades vivant dans le même foyer devront aussi être vaccinés et recevoir 2 injections à 4 semaines d'intervalle.

Il est nécessaire de vérifier le taux d'anticorps anti-Spike du coronavirus pour les patients ayant eu le schéma vaccinal complet (3 injections) et sous immunosuppresseurs. Cette vérification doit se faire à un intervalle d'au moins 3 semaines après la dernière injection. En effet, pour certains de ces patients, le taux d'anticorps peut être insuffisant. En cas de négativité, les patients doivent contacter leur médecin référent de leur centre de référence ou de compétences de la filière Filnemus.

Sont considérés comme immunosuppresseurs « forts » les médicaments suivants :

- Azathioprine (IMUREL)
- Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT, MYFORTIC)
- Méthotrexate (IMETH, METOJECT, LEDERTREXATE, NORDIMET, NOVATREX, PREXATE, METHOT, ...)

10. Quel est le schéma vaccinal si je suis sous Rituximab (MABTHERA) ?

Pour optimiser l'effet du vaccin et si l'état de santé du patient le permet la filière FILNEMUS conseille d'injecter le vaccin au 4^e, 5^e et 6^e mois après la dernière perfusion de Rituximab et de reporter l'injection suivante de Rituximab de 2 à 4 semaines si possible.

Pour les patients déjà sous Rituximab qui ont déjà eu 2 doses de vaccin et qui sont déjà à plus de 4 semaines, la filière FILNEMUS propose de faire la 3^e dose dès que possible en conseillant de reporter de 2 à 4 semaines la perfusion de Rituximab si nécessaire et si l'état de santé du patient le permet.

D'autres schémas vaccinaux sont possibles en fonction de l'état clinique du patient. Le choix du schéma doit être apprécié par le médecin habituel prenant en charge le patient en prenant en compte l'avis de son patient.

Les adultes non-malades vivant dans le même foyer devront aussi être vaccinés et recevoir 2 injections à 4 semaines d'intervalle.

11. Est-il utile de faire une sérologie anti-S?

Il est nécessaire de vérifier le taux d'anticorps anti-Spike du coronavirus pour les patients ayant eu le schéma vaccinal complet (3 injections) et sous immunosuppresseurs. Cette vérification doit se faire à un intervalle d'au moins 3 semaines après la dernière injection. En effet, pour certains de ces patients, le taux d'anticorps peut être insuffisant.

12. Que faire si la sérologie anti-S est négative chez les patients sous immunosuppresseurs ?

En cas de négativité, les patients doivent contacter leur médecin référent de leur centre de référence ou

de compétences de la filière Filnemus. Un traitement par RONAPREVE peut être réalisé chez les patients négatifs s'ils sont cas contact (dans les 5 premiers jours).

13. Je reçois déjà un traitement qui utilise l'ARN pour ma maladie neuromusculaire, les vaccins à ARNm sont-ils compatibles ?

Oui, il n'y a pas d'interaction connue entre les traitements à base d'ARN et les vaccins à ARNm, que ce soit pour l'amyotrophie spinale (Nusinersen SPINRAZA), la neuropathie amyloïde familiale (Patisiran ONPATTRO ou Inotersen TEGSEDI) ou d'autres maladies.

14. Des essais thérapeutiques de thérapie génique sont prévus pour le traitement de ma maladie neuromusculaire, les vaccins risquent-ils de m'empêcher d'y participer ?

Non, les vaccins actuellement disponibles n'utilisent pas les mêmes vecteurs que ceux envisagés pour les thérapies géniques et ne devraient pas vous empêcher de participer à ces essais.

15. Puis-je me faire vacciner contre la COVID-19 si je suis inclus dans un essai thérapeutique ?

Les modalités dépendent de chaque protocole : vous devez donc vous mettre en relation avec le médecin qui vous suit dans le cadre de ce protocole AVANT de vous faire vacciner.

16. Quels sont les effets secondaires des vaccins ?

Comme tous les vaccins, ils peuvent donner des effets secondaires bénins et de courte durée : fatigue, maux de tête, fièvre, frissons, ... Ces effets sont plus fréquents chez les personnes jeunes et lors de la seconde injection des vaccins de Pfizer-BioNTech et Moderna. Pour limiter ces effets secondaires, il peut être proposé de prendre 1 g de paracétamol avant l'injection et éventuellement 6 heures après celle-ci, dans la limite de 4 g par 24 h. Il y a extrêmement peu d'effets indésirables graves avec les vaccins actuellement disponibles.

17. Les formes de thrombose survenues chez les personnes vaccinées avec le vaccin Astra Zeneca qui ont conduit à la suspension temporaire de cette vaccination sont-elles particulières ?

Une forme extrêmement rare de caillot sanguin survenant dans le cerveau, appelée thrombose veineuse cérébrale sinusale (TVCS), associée à une diminution des plaquettes (cellules qui participent à la coagulation) est apparue chez un petit nombre de personnes recevant le vaccin d'AstraZeneca, de l'ordre de 1/250 000 à 1/1 000 000. Des cas très rares de thrombose veineuse intra-abdominale ont aussi été rapportés après injection de ce vaccin.

Ce type de thrombose serait en relation avec une activation exagérée des plaquettes sanguines qui, en s'agrégeant les unes aux autres sont à l'origine du caillot. Il n'existe pas de traitement particulier à mettre en place pour les prévenir. Si une telle thrombose survient, le traitement à mettre en place est similaire à celui actuellement utilisé dans les autres cas de thromboses « immunologiques ». Il n'y a donc pas de raison de prescrire préventivement un traitement anticoagulant pour éviter ce type de thrombose.

18. J'ai été vacciné avec le vaccin d'Astra-Zeneca, que dois-je faire ?

Rassurez-vous, les troubles de la coagulation post vaccinaux sont rarissimes. Si vous n'avez ressenti aucun symptôme atypique après la vaccination, c'est que tout s'est bien passé. Les symptômes qui doivent vous alerter sont les suivants : douleur dans une jambe, essoufflement inexplicable, hématomes et ecchymoses (« bleus ») spontanés, maux de têtes persistants, signes neurologiques persistants tels que vertiges, confusions, troubles de la parole ou de la motricité, ... En cas de doute, demandez l'avis d'un médecin. Les rappels se font dorénavant avec les vaccins à ARN messager (Pfizer et Moderna).

19. J'ai déjà présenté une COVID-19, quand dois-je me faire vacciner ?

Si vous avez présenté une COVID-19 confirmée par un test PCR ou un test antigénique, vous n'êtes pas considéré comme prioritaire pour la vaccination. Celle-ci est déconseillée si cette infection date de moins de 3 mois. Si elle date de plus de 3 mois, il vous sera conseillé de vous faire vacciner en même temps que la population générale et 1 seule injection sera nécessaire sauf en cas de traitement immunosuppresseur où 2 injections seront nécessaires.

20. Serai-je vacciné par mon médecin traitant, mon infirmière ou mon pharmacien ?

Il est possible de vous faire vacciner par votre médecin traitant, votre pharmacien ou votre infirmière. Tous ne proposent pas cette possibilité pour le moment. Vous pouvez prendre contact directement avec eux si vous faites partie des populations cibles de la vaccination.

21. Comment trouver le centre de vaccination le plus proche ?

Sur le site internet sante.fr vous trouverez la liste des centres de vaccination listés par départements. Le nombre de centres va augmenter dans les semaines qui viennent. N'hésitez pas à vérifier régulièrement ce site. Vous pouvez aussi contacter le **0800 009 110**.

22. Comment prendre rendez-vous dans un centre de vaccination ?

Là aussi vous pourrez trouver sur les informations que vous cherchez sur le site internet sante.fr ou en appelant le **0800 009 110**.

23. La filière FILNEMUS va-t-elle suivre la sécurité et l'efficacité des vaccins ?

Oui, l'observatoire de la vaccination contre le COVID-19 chez les patients neuromusculaires (étude Va-C-NEMUS) est lancé depuis le début du mois de mars. Si vous acceptez d'y participer vous aurez simplement à répondre à une enquête sur votre ordinateur, votre tablette ou votre smartphone tous les mois. Vous pouvez y participer en suivant le lien <http://bit.ly/vacnemus-infos>

REFERENCES

COVID-19 et maladies neuromusculaires

- Mao L, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683-690.
- Solé G, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176:507-515.
- Ellul MA, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-783.
- Solé G, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2021 Feb 10:10.1212/WNL.0000000000011669.
- <https://www.myotonic.org/covid-19-vaccines-and-dm-community>
- Finsterer J. SARS-CoV-2 vaccinations are unsafe for those experiencing post-vaccination Guillain-Barre syndrome. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Jul 19:102584. Epub ahead of print.

Politique vaccinale française

- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19
- <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/>
- <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/la-strategie-vaccinale-et-la-liste-des-publics-prioritaires>

Vaccin à ARNm COMIRNATY® de Pfizer BioNTech

- Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10:NEJMoa2034577.
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/place_vaccin_a_armn_comirnaty_bnt162b2_synthese.pdf
- Xie X, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med.* 2021 Feb 8.
- Dagan N, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021 Feb 24:NEJMoa2101765.

Vaccin à ARNm de Moderna

- Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 30.
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/synthese_strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_vaccin_moderna_covid-19_mrna_nucleoside_modified_dans_la_str.pdf
- Wu K, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv [Preprint].* 2021 Jan 25:2021.01.25.427948.

Vaccin à vecteur viral d'Astra Zeneca

- Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99–111.
- Voysey M, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials, *Lancet* 2021; Published online February 19, 2021
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_-_place_du_covid-19_vaccin_astrozeneca_recommandations.pdf
- <https://www.wits.ac.za/covid19/covid19-news/latest/oxford-covid-19-vaccine-trial-results.html>

- https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinedata_preprint.pdf
- https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/actualites/fichiers/questions_autour_de_la_vaccination_contre_la_covid_sfmv_gfht.pdf

Vaccin à vecteur viral de Janssen (Johnson&Johnson)

- Sadoff J, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Jan 13:NEJMoa2034201.
- https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242795/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-covid-19-janssen

Sécurité des vaccins en France

- <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-COVID-193>

Vaccins et immunosuppresseurs

- https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_du_cosv_6_avril_2021pdf.pdf

Vaccins et allergies

- <https://sfa.lesallergies.fr/ffal/>
- <https://www.dropbox.com/s/ljtsl1kumcwl002/Reco%202021%20HS%20vaccin%20COVID19%20CNP%20FFAL%20SFA%20TRAM%20-%20copie.pdf?dl=0>

Ce document a été réalisé à partir d'un document de la SF-SEP.

OBSERVATOIRE VA-C-NEMUS

Un suivi rapproché, comme pour tout vaccin !

En France, afin de mieux connaître les effets des vaccins contre le COVID-19, la filière FILNEMUS met en place un suivi, avec le soutien des centres de référence et de compétences neuromusculaires et des associations de patients (AFM-Téléthon, Association Française Contre l'Amylose, AMMI, AFNP, CMT-France...). L'objectif sera d'affiner ces recommandations en temps réel.

Elle a été lancée le 10 mars 2021 et plusieurs centaines de personnes y participent. Pour y participer, suivez le lien <http://bit.ly/vacnemus-infos> ou scannez le QR-code suivant :

