

COVID-19 et Rhumatologie  
Le point sur nos (in)certitudes  
au printemps 2021

DPC 1<sup>er</sup> juillet 2021

**M Soubrier, M Vidal, L Sauvat**

# Les questions

- Nos patients sont ils plus à risque d'avoir la COVID?
- Nos patients sont ils plus à risque d'avoir un COVID grave?
- Que dire à nos patients ?
- Que faire des traitements durant la pandémie ?
- Que faire des traitements en cas de COVID ?
- Quand faut il contacter un infectiologue ?
- Nos traitements sont ils efficaces dans le traitement de la COVID?
- Les vaccins sont ils efficaces chez les patients ayant un rhumatisme?
- Comment les vacciner ?
- Les effets indésirables de la vaccination ?

# En Juin 2020

## EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2

Published Online First  
5 June 2020

		LoA	
Overarching principles		Mean±SD	≥8/10 (%)
1.	To date, there is no evidence that patients with RMD face more risk of contracting SARS-CoV-2 than individuals without RMD, nor that they have a worse prognosis when they contract it.	9.1±1.2	84

Nos patients sont-ils plus à risque d'avoir la COVID-19 ?

# Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis

Published Online First  
13 October 2020

Shintaro Akiyama <sup>1</sup>, Shadi Hamdeh,<sup>2</sup> Dejan Micic,<sup>1</sup> Atsushi Sakuraba<sup>1</sup>

# Nos patients sont-ils plus à risque d'avoir la COVID-19 ?

Méta analyse 62 études 15 pays 319 025 patients

	Prévalence	IC95%	IC 95%
Prévalence Globale	0,011	0,005	0,025
Maladies Rhumatologiques	0,009	0,005	0,014
Lupus. Sjögren. Sclérodermie	0,034	0,014	0,080
Psoriasis. Dermatoses auto immunes	0,011	0,006	0,021
Hépatite auto immune	0,036	0,004	0,258
MICI	0,003	0,0001	0,006

Maladies Rhumatologiques : PR, SLE, Rps, Spondyloarthrite, vascularite, PPR, Sjogren, Sclérodermie, Behcet, sarcoïdose, myopathies

# Nos patients sont-ils plus à risque d'avoir la COVID-19 ?

Méta analyse 7 études cas témoins (psoriasis, maladies rhumatologiques)

	OR	IC95%	IC 95%	p
Global	2,19	1,05	5,58	0,038
Psoriasis (1 étude)	3,43	1,68	7,01	0,001
Maladies Rhumatologiques (6 études)	1,60	1,13	2,25	0,008

Maladies Rhumatologiques : PR, SLE, Rps, Spondyloarthrite, vascularite, PPR, Sjogren, Sclérodémie, Behcet, sarcoïdose, myopathies

# S'ils sont sous corticoïdes !

Variables	Nombre d'études	P value
Age (moyenne/médiane)	42	0.069
homme (%)	44	0.101
Hypertension (%)	12	0.377
Diabète (%)	13	0.546
Obésité(%)	<10	NA
Comorbidités (≥1) (%)	<10	NA
<b>Glucocorticoïdes (%)</b>	<b>26</b>	<b>0.042</b>
csDMARDs (%)	24	0.637
b/tsDMARDs (% , mono)	31	0.469
b/tsDMARDs (% , combo)	<10	NA

Nos patients sont ils plus à risque de COVID d'être hospitalisé ? D'être admis en soins intensifs? D'être intubés? De décéder?

Méta analyse 6 études cas témoins (maladies rhumatologiques (3), MICI (2), Psoriasis (1))

	OR	IC95%	IC 95%	p
Hospitalisation	1,05	0,78	1,42	0,73
Soins intensifs	1,22	0,42	3,60	0,72
Intubation	1,03	0,22	4,81	0,97
Décès	0,55	0,81	3,68	0,53

# L'expérience Danoise

Patients ayant un rhumatisme inflammatoire 58 052 ; population : 4,5 millions, 01/03/2020 – 12/ 08/2020

	Tous les rhumatismes	PR	Spondyloarthrites	Connectivites	Vascularites	Population générale
<i>Patients hospitalisés</i>	69	47	7	7	8	2536
HR ajusté pour le sexe et l'âge	1.60 (1.26–2.03)	1.84 (1.38–2.46)	0.75 (0.36–1.57)	1.63 (0.78–3.43)	2.03 (1.02–4.08)	1 (Ref.)
HR ajusté pour le sexe, l'âge et les comorbidités	1.46 (1.15–1.86)	1.72 (1.29–2.30)	0.67 (0.32–1.41)	1.38 (0.66–2.91)	1.82 (0.91–3.64)	1 (Ref.)

Indépendamment du traitement anti-TNF, de la prise de corticoïdes ou d'APS

# Facteurs de risque d'hospitalisation et de décès

	Hospitalisation			Décès		
	études	Coefficient	p	études	Coefficient	p
Age	50	0,070	< 0,001	48	0,068	< 0,001
Sexe masculin	50	- 0,012	0,129	48	-0,006	0,449
HTA	38	0,017	0,024	37	0,034	< 0,001
Diabète	36	0,024	0,095	35	0,038	0,004
Obésité	24	0,012	0,187	24	0,013	0,062
Comorbidités	27	0,024	0,004	26	0,013	0,127

## Facteurs de risque d'hospitalisation et de décès

	Hospitalisation			Décès		
	études	Coefficient	p	études	Coefficient	p
Corticoïdes	44	0,011	0,056	43	0,011	0,075
CsDMARD	40	0,014	0,003	40	0,012	0,003
b/ts DMARD monothérapie	49	- 0,014	0,002	49	- 0,011	0,021
Anti TNF Monothérapie	44	- 0,019	0,008	44	- 0,018	0,022
Non anti-TNF monothérapie	44	- 0,012	0,102	45	- 0,006	0,438
b/ts DMARD en association	26	0,016	0,035	26	0,013	0,128
Anti –TNF en association	22	0,028	0,111	22	0,009	0,642
Non Anti –TNF en association	21	0,039	0,036	21	0,03	0,115

# Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry

To cite: Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;**79**:859–866.

- 600 patients, 40 pays
- PR :
- SLE :
- Rhumatisme psoriasique :
- Spondylarthropathies :
- Vascularites :
- Sjogrën:
- Autres RIC :
- Myopathies inflammatoires :
- Goute :
- Sclérodermie :
- PPR :
- Sarcoïdose :
- Aures :

230 (38%)

85 (14%)

74 (12%)

48 (8%)

44 (7%)

28 (5%)

21 (4%)

20 (3%)

19 (3%)

16 (3%)

12 (2%)

10 (2%)

28 (5%)



72%

Femmes : 423 (71%)

Age

- 18 -29 : 32 (5%)

- 30 – 49 : 169 (28%)

- 50 – 65 : 229 (38%)

- > 65 : 170 (28%)

- Médiane : 56 (45 -67)

# Patients et traitements

## - Comorbidités

- Hypertension : 199 (33%)
- Maladies pulmonaires : 127 (21%)
- Diabète : 69 (12%)
- Maladie CV : 63 (11%)
- Insuffisance rénale : 40 (7%)

## - Activité de la maladie

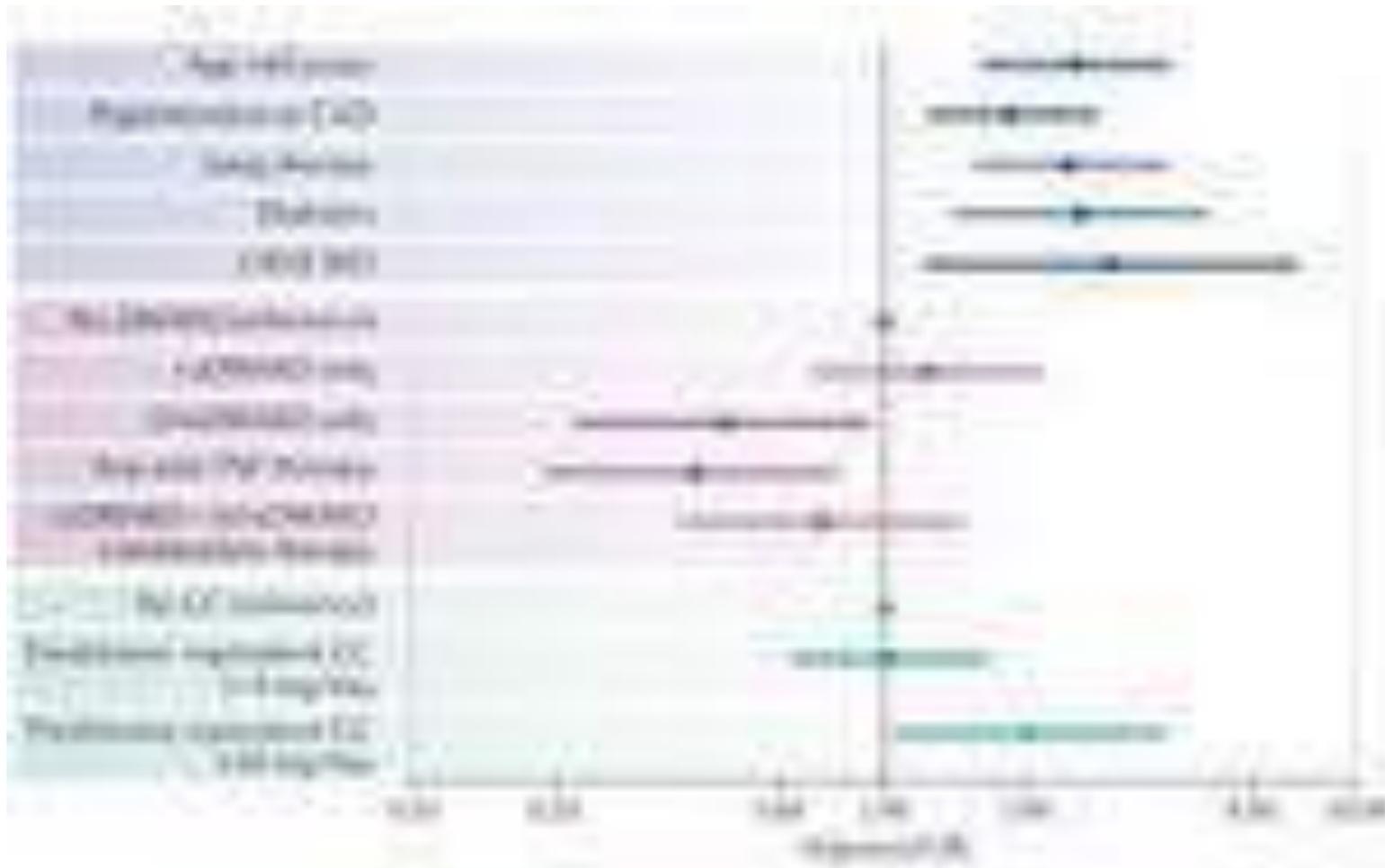
- Rémission : 173 (30%)
- Activité faible: 286 (50%)
- Activité modérée : 102 (18%)
- Activité forte : 14 (2%)

## - Traitements

- CsDMARD incluant APS : 272 (45%)
- CsDMARD excluant APS : 220 (37%)
- APS avec ou sans CsDMARD: 130 (22%)
- APS seuls : 52 (9%)
- b/ts DMARD monothérapie: 107 (18%)
- csDMARD et b/ts DMARD : 124 (21%)
- AINS : 11 (21%)
- Absence de Prednisone : 406 (68%)
- Prednisone 1 à 9 mg/j : 64 (11%)
- Prednisone > 10 mg/j : 64 (11%)
- Hospitalisations : 277 (46%)
- Décès : 55 (9%)

# Facteurs de risque d'Hospitalisation

Hospitalisation plus fréquente en cas de SLE et de vascularite



Absence d'effet des APS et des AINS sur le risque d'hospitalisation

# L'expérience Madrilène

**Table 2. COVID-19 hospital admission rate and odds ratio in patients with inflammatory rheumatic diseases.**

	All patients <sup>a</sup> (n)	Hospitalized patients (n)	Hospitalization rate (%)	OR <sup>b</sup>	95% CI
Total population	492,146	1,160	0.4%		
In IRD patients	98,154	1,274	0.6%	1	
IRD patients	4,542	41	0.9%	1.7%	1.43-2.01
Rheumatoid arthritis	1,798	14	0.8%	1.7%	1.19-2.28
Spondyloarthritis	161	1	0.20%	0.7%	0.16-2.91
Psoriatic arthritis	514	4	0.7%	1.4%	0.47-4.33
Sjögren	274	4	1.5%	3.1%	1.26-8.9%
Sjögren's syndrome	173	4	2.3%	4.9%	1.86-13.9%
Wegener	161	1	1.2%	1.9%	0.27-13.9%
Inflammatory myopathy	88	1	1.1%	2.4%	0.16-37.1%
Idiopathic inflammatory myopathy	474	6	1.3%	3.1%	1.29-8.42%
Others	154	0	0%	1	

# L'expérience Madrilène

**Table 3.** Biological and JAK inhibitors drugs in inflammatory rheumatic disease patients. Rate and odds-ratio of hospitalization regarding undergoing treatment.

	All patients <sup>a</sup> (n)	Hospitalized patients (n)	Hospitalization rate (%)	OR <sup>b</sup>	CI (95%) <sup>c</sup>
IRD patients without biologics/JAK inhibitors	3709	28	0.75%	1	
Anti-TNF	601	4	0.66%	0.88	0.31-2.50
Etiuximab	72	7	9.72%	12.8	3.82-38.51
Abatacept	48	1	2.50%	3.31	0.46-23.75
JAK inhibitors	19	1	5.55%	7.16	1.06-51.32
Others	150	0	0%	0	

# L'expérience Française avec le Rituximab

- COVID sévère admission en soins intensifs ou décès RTX vs non RTX après ajustement (âge, sexe, HTA, diabète, Tabagisme, IMC, PID, MCV, cancer, corticoïdes, IRC, PR vs non PR)
- Patients : 1090 patients

	Rituximab group (n=63)	No rituximab group (n=502)	Effect size (95% CI)	p value
Severity				0.0018
Mild	11 (17%)	545 (85%)	1.36 (1.08-1.63)	0.006
Moderate	20 (32%)	242 (24%)	1.24 (1.04-1.44)	0.0008
Severe	11 (17%)	115 (23%)	0.61 (0.45-0.75)	0.0024
Duration of hospital stay (days)	11 (17% not reached)	9 (4-17)	1.31 (0.55-3.15)	0.12
Death	11 (17%)	76 (15%)		

# Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry

To cite: Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219498

Patients : 3830

- PR : 37,4%
  - Rhumatisme psoriasique : 11,8%
  - Autres spondyloarthrites : 11,6%
  - Connectivites hors SLE: 14,3%
  - SLE : 10,5%
- } 60,8%



# Facteurs de risque de décès

	Toutes les pathologies		Rhumatisme Inflammatoire		Polyarthrite Rhumatoïde		Connectivites et vascularites	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC
Age ≤ 65	1	Reference	1	Reference	1	Reference	1	Reference
65 ans < Age ≤ 75	<b>3</b>	<b>2.13 - 4.22</b>	<b>3.63</b>	<b>2.55 - 5.15</b>	<b>3.10</b>	<b>1.68 - 5.72</b>	<b>2.29</b>	<b>1.34 - 3.93</b>
Age > 75	<b>6.18</b>	<b>4.47 - 8.53</b>	<b>8.21</b>	<b>5.54 - 12.1</b>	<b>7.30</b>	<b>4.42 - 12.0</b>	<b>4.08</b>	<b>2.27 - 7.36</b>
Sexe masculin (vs féminin)	<b>1.46</b>	<b>1.11 - 1.91</b>	1.31	0.95 - 1.8	1.17	0.78 - 1.76	1.66	0.96 - 2.86
Tabac (jamais vs ex/ fumeur)	1.21	0.94 - 1.57	1.26	0.93 - 1.72	<b>1.45</b>	<b>1.02 - 2.04</b>	1.11	0.67 - 1.86
HTA ou MCV isolée	1,19	0,89 1,59	1,04	0,74 – 1,46	1,11	0,74 -1,67	<b>1,56</b>	<b>1,06 – 2,29</b>
HTA et MCV	<b>1,89</b>	<b>1,31 – 2,73</b>	<b>2,29</b>	<b>1,25 – 4,23</b>	<b>2,03</b>	<b>1,03 – 3,97</b>	1,57	0,78 – 3,16
MPulmonaireChronique	<b>1,68</b>	<b>1,26 -2,25</b>	<b>1,52</b>	<b>1,04 – 2,21</b>	1,44	0,99 – 2,09	<b>2,05</b>	<b>1,47 – 2,85</b>
MRénaleChronique	1,67	0,99 – 2,8	1,09	0,54 – 2,21	1,01	0,46 – 2,24	<b>2,30</b>	<b>1,37 – 3,88</b>
Diabète	1,38	0,88 – 2,17	1,31	0,95 – 1,79	1,08	0,72 – 1,61	1,39	0,64 - 3

# Facteurs de risque de décès

	Toutes les pathologies		Rhumatisme Inflammatoire		Polyarthrite Rhumatoïde		Connectivites et vascularites	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC
Activité élevée modérée vs Faible activité rémission	1,87	1,27 – 2,77	1,6	1,13 – 2,26	1,6	1,03 – 2,47	2,45	1,49 – 4,02
Cs DMARD								
MTX	1	Ref	1	Ref	1	Ref	1	Ref
Absence de csDMARD	<b>2,11</b>	<b>1,48 – 3,01</b>	<b>2,08</b>	<b>1,38 – 3,14</b>	<b>2,12</b>	<b>1,34 – 3,37</b>	<b>3,18</b>	<b>1,61 – 6,27</b>
Leflunomide	1,56	0,9 – 2,7	1,37	0,69 – 2,73	1,43	0,71 – 2,86	na	na
Antipaludéens	0,99	0,66 – 1,48	1,14	0,65 - 2	1,24	0,7 – 2,19	1,38	0,48 – 4,02
Salazopyrine	<b>3,6</b>	<b>1,66 – 7,76</b>	<b>3,40</b>	<b>1,46 – 7,93</b>	<b>2,62</b>	<b>1,21 – 5,68</b>	na	na

	Toutes les pathologies		Rhumatisme Inflammatoire		Polyarthrite Rhumatoïde		Connectivites et vascularites	
	OR	IC	OR	IC	OR	IC	OR	IC
IS (Imurel, MMF, endoxan, ciclosporine, Tacrolimus)	<b>2,22</b>	1,43 -3,46					<b>2,44</b>	1,06 -5,65
Anti-TNF	0,85	0,52 – 1,36	0,77	0,42 – 1,41	0,82	0,39 – 1,76	2,00	0,36 – 11,2
Abatacept	1,20	0,61 – 2,34	1,3	0,62 – 2,71	1,4	0,65 – 2,99	na	na
<b>Rituximab</b>	<b>4,04</b>	<b>2,32 – 7,03</b>	<b>5,42</b>	<b>2,77 – 10,61</b>	<b>4,99</b>	<b>2,43 – 10,26</b>	<b>3,72</b>	<b>1,21 – 11,48</b>
Belimumab	0,71	0,19 – 2,68	na	na	na	na	1,07	0,21 – 5,37
Anti-IL6	0,83	0,38 – 1,84	0,25	0,03 – 2,43	0,25	0,03 – 2,33	2,69	0,88 – 8,19
Anti IL-17, 23, 12-23	0,25	0,03 – 2,04	0,26	0,03 – 2,06	na	na	na	na
TsDMARD	1,60	0,91 – 2,8	1,75	0,99 – 3,12	1,57	0,75 – 3,27	na	na
Absence de corticoides	1	référence	1	référence	1	référence	1	référence
Corticothérapie 1 – 10 mg/j	1,43	0,98 – 2,09	1,36	0,76 – 2,45	1,34	0,66 – 2,74	<b>1,69</b>	<b>1,11 – 2,57</b>
Corticothérapie > 10 mg	<b>1,69</b>	1,18 – 2,41	1,55	0,67 -3,57	1,59	0,6 -4,18	<b>1,93</b>	<b>1,1 -3,36</b>

# En mai 2021

Published Online First  
5 June 2020

Overarching principles		LoA	
		Mean±SD	≥8/10 (%)
1.	To date, there is no evidence that patients with RMD face more risk of contracting SARS-CoV-2 than individuals without RMD, nor that they have a worse prognosis when they contract it.	9.1±1.2	84

Nos patients sont plus à risque d'avoir la COVID si Corticothérapie > 10 mg/j  
Nos patients sont plus à risque d'avoir une COVID grave et à très haut risque s'ils reçoivent une corticothérapie ≥ 10 mg/ j du rituximab et des immunosuppresseurs (Imurel, MMF, endoxan, ciclosporine, Tacrolimus), de la salazopyrine ??

# Les traitements des RIC dans le traitement de la COVID

- Dexaméthasone +++
  - Décès :- 29% chez patients ventilés
  - Décès : - 11% chez patients recevant O2
- Plaquenil : Inefficace
- Colchicine : Inefficace
- Anti IL1 : Inefficace
- Baricitinib
  - Efficace en association avec le Remdesimir
  - En monothérapie : les études sont en cours ..

## Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review (Review)

- En moyenne, le tocilizumab réduit la mortalité toutes causes confondues à J28 par rapport aux soins standards seuls ou au placebo et entraîne probablement un peu moins d'effets indésirables graves que les soins standards seuls ou le placebo. Néanmoins, le tocilizumab n'entraîne probablement que peu ou pas d'augmentation de l'amélioration clinique (définie par la sortie de l'hôpital ou l'amélioration mesurée par des échelles définies par l'investigateur) à J28. L'impact du tocilizumab sur les autres critères de jugement est incertain ou très incertain. Avec les données disponibles, nous n'avons pas été en mesure d'explorer l'hétérogénéité. Des méta-analyses sur données individuelles des patients sont nécessaires pour pouvoir identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier de ce traitement.
- Les données probantes concernant l'effet du sarilumab sont incertaines et celles des autres antagonistes de l'interleukine-6 ne sont pas disponibles.

# American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3

## Principe Généraux

## consensus

Le risque de COVID grave est secondaire à l'âge, aux comorbidités ! Mais aussi au Rhumatisme et à ses traitements

fort

Gestes barrières

fort

Rencontrer moins souvent les professionnels de santé : Moins de visites, téléconsultation, moins d'examens de labo, espacer les perfusions de biologiques, passer à la forme SC

Modéré à fort

Corticothérapie utilisée à la posologie la plus faible possible et ne devant pas être interrompue de façon brutale

Modéré à fort

Possibilité de poursuivre ou de débuter des IEC ou ARA- 2.

Modéré à fort

Original Investigation | Cardiology

### Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 A Systematic Review and Meta-analysis

Ranu Baral, MRes, MBBS; Vasiliki Tsampasian, MSc, MD; Maciej Debski, MD, PhD; Brendan Moran, MEd; Allan Clark, PhD; Vassilios S. Vassiliou, MBBS, PhD

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this systematic review and meta-analysis, receipt of ACEIs or ARBs was not associated with a higher risk of multivariable-adjusted mortality and severe AEs among patients with COVID-19 who had either hypertension or multiple comorbidities, supporting the recommendations of medical societies. On the contrary, ACEIs and ARBs may be associated with protective benefits, particularly among patients with hypertension. Future randomized clinical trials are warranted to establish causality.

JAMA Network Open. 2021;4(3):e213594. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594

## Les traitements chez les patients déjà traités en l'absence d'infection ou de patient cas contact

Poursuivre : HCQ/CQ, SSZ, MTX, LEF, immunosuppresseurs (e.g., tacrolimus, CSA, MMF, AZA), biologiques, inhibiteurs de JAK, AINS.	Modéré à fort
Espacer le Denosumab tous les 8 mois (diminuer contact avec infirmière)	Modéré
Ne pas diminuer la posologie des traitements chez les patients ayant des antécédents de maladie rhumatismale menaçant un organe vital.	Modéré

## Les traitements chez les patients nouvellement diagnostiqués ou ayant un rhumatisme en l'absence d'infection ou de patient cas contact

Pour les patients ayant une maladie active (activité modérée ou forte) malgré un traitement de fond bien conduit un traitement biologique peut être institué (incertitude pour les inhibiteurs de JAK)	fort
Pour les patients ayant une maladie active ou venant d'être diagnostiquée les CsDMARD peuvent être débutés ou switchés.	Modéré
Si nécessaire une corticothérapie ( $\leq 10$ mg prednisone ou équivalent/jour) ou des AINS peuvent être débutés	Modéré à fort

# Les traitements chez les patients cas contacts

La salazopyrine et les AINS peuvent être poursuivis.

Modéré à fort

HCQ/CQ, immunosupresseurs (e.g., tacrolimus, CSA, MMF, AZA), les biothérapies non anti IL6 et les inhibiteurs de JAK doivent être arrêtés temporairement, et repris après 2 semaines d'observation sans symptômes. **Absence de consensus pour poursuivre ou interrompre dans ces circonstances le MTX ou le léflunomide**

Modéré à fort

Dans certaines circonstances, dans le cadre d'un processus de décision partagé, les inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 peuvent être poursuivis.

Modéré

## COVID-19 documentée ou fortement présumée

Quelque soit la sévérité de la COVID-19, l'HCQ/CQ, la SSZ, le MTX, le LEF, les immunosuppresseurs, les biologiques non-IL-6 et les inhibiteurs de JAK doivent être arrêtés.

Modéré à fort

Chez les patients présentant des symptômes respiratoires sévères, les AINS doivent être arrêtés (absence de consensus sur l'arrêt des AINS en l'absence de symptômes graves)

Modéré

Dans certaines circonstances, dans le cadre d'un processus de décision partagé, les inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 peuvent être poursuivis.

Modéré

## Quand reprendre le traitement après la COVID-19

Pour les patients ayant eu une COVID-19 non compliquée ( pneumonie légère ou inexistante et traitée en milieu ambulatoire ou par quarantaine), on peut envisager de reprendre le traitement (par exemple, DMARD, immunosuppresseurs, biologiques et inhibiteurs de JAK) dans les 7 à 14 jours suivant la résolution des symptômes.

Fort

Pour les patients dont le résultat du test PCR pour le SRAS-CoV-2 est positif mais qui sont (et restent) asymptomatiques, on peut envisager de reprendre les traitements (p. ex. DMARD, immunosuppresseurs, biologiques et inhibiteurs de JAK) 10 à 17 jours après que le résultat du test PCR a été déclaré positif.

Fort

Les décisions concernant le moment de la reprise des traitements chez les patients ayant eu une COVID-19 grave doivent être prises au cas par cas.

Fort

# Quand faut-il contacter un Médecin du service des Maladies Infectieuses?

## Si je suis positif à la COVID-19 au test PCR et à haut risque de forme sévère



Les patients de la filière FAI<sup>R</sup> qui sont à haut risque sont ceux qui sont fortement immunodéprimés (maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, comme lupus systémique, sclérodémie systémique, Sjögren primitif, vascularites, myopathies inflammatoires, maladie de Still...) prenant un traitement responsable d'une immunosup-

pression sévère (comme par exemple le cyclophosphamide, ou le rituximab ou les corticoïdes à fortes doses), mais aussi en cas de fibrose pulmonaire étendue, HTAP, insuffisance rénale sévère.

Le bamlanivimab et l'etesevimab sont des anticorps monoclonaux spécifiques de la protéine S du SARS-CoV-2. Ils peuvent être utiles en association en cas d'infection symptomatique légère à modérée au SARS-CoV-2 depuis moins de 5 jours avec un test de détection virologique positif. Ils peuvent être indiqués chez les patients adultes de la filière FAI<sup>R</sup> (maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares, sous immunosuppresseurs /rituximab ou corticoïdes à fortes doses).

**Dans cette situation,** contactez votre médecin hospitalier référent qui pourra vous conseiller, vous orienter si besoin et juger si un traitement spécifique ou une hospitalisation est nécessaire.

**American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination  
in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 1**

Jeffrey R. Curtis, MD MS MPH<sup>1</sup>; Sindhu R. Johnson, MD PhD<sup>1</sup>; Donald D. Anthony, MD PhD<sup>1</sup>,  
Reuben J. Arasaratnam, MD<sup>4</sup>; Lindsey R. Baden, MD MSc<sup>5</sup>; Anne R. Bass, MD<sup>6</sup>; Cassandra Calabrese, DO<sup>7</sup>; Ellen  
M. Gravallese, MD<sup>8</sup>; Rafael Harpaz, MD<sup>9</sup>; Andrew Kroger, MD MPH<sup>9</sup>; Rebecca E. Sadun, MD PhD<sup>10</sup>; Amy S.  
Turner<sup>11</sup>; Eleanor Anderson Williams, MD<sup>12</sup>; Ted R. Mikuls, MD MSPH<sup>13</sup>

# Les Vaccins

- Pfizer-Bionetech COVID-19 Vaccine, NVX BNT162b2 COVID-19 vaccine (Comirnaty)
  - 2 injections à 21 jours. Immunité 7 jours après seconde injection
  - 95% ; 16 -64 ans (95,1%)> 65 ans (94,7%); 65 – 74 ans (92,9%); > 75 ans (100%)
- COVID-19 Vaccine Moderna : 2 injections à 28 jours
  - Immunité 15 jours après seconde injection
  - 94,1%, 18 – 64 ans (95,6%)> 65 ans (86,4%); 65 -74 ans (82,4%); > 75 ans (100%)
- Vaxzevria-COVID-19 vaccine AstraZeneca) (ChAdox1-S)(Oxford AZD 1222) (adénovirus chimpanzé)
  - 2 doses à trois mois d'intervalle.
  - 76% 22 j après la première dose ; 94% en vie réelle
- Janssen COVID-19 vaccine(Ad26COV2.S) (adénovirus recombinant humain AD26)
  - pas de données chez l'immunodéprimé. Début de protection J14.
  - J14 (66,9%) ; 18 – 64 (64,2%)> 65 ans (82,4%)> 75 an s(100%)
  - J28 (66,1%): 18 – 64 ans (65,1%), > 65 ans (74%)
- En France
  - > 55 ans : Astrazeneca, Janssen, Pfizer ou Moderna
  - < 55 ans : Pfizer ou Moderna

## Guidance Statement

## Confidence

The rheumatology specialist provider is responsible for engaging the RMD patient in a discussion to assess COVID-19 vaccination status, and engage in a shared decision making process to discuss receiving the COVID-19 vaccine.

Strong Moderate

Acknowledging heterogeneity due to disease- and treatment-related factors, and after considering the influence of age and sex, RMD patients are at higher risk for hospitalized COVID-19 and severe outcomes compared to the general population.

Moderate

Based on their risk for COVID-19, RMD patients should be prioritized for vaccination before the non-prioritized general population of similar age and sex.

Moderate

Beyond known allergies to vaccine components, there are no known additional contraindications to COVID-19 vaccination for RMD patients.

Moderate

The expected response to COVID-19 vaccination for many RMD patients on systemic immunosuppressive therapy is likely to be blunted in its magnitude and duration compared to the general population.

Moderate

A theoretical risk exists for RMD flare or disease worsening following COVID-19 vaccination. However, the benefit of COVID-19 vaccination for RMD patients outweighs the potential risk for new-onset autoimmunity.

Moderate

RMD – rheumatic and musculoskeletal disease; RMD+ autoimmune and inflammatory rheumatic disease

# Quels sont les patients à vacciner en priorité ?

Acknowledging heterogeneity due to disease- and treatment-related factors, and after considering the influence of age and sex, ASD patients are at higher risk for hospitalized COVID-19 and severe outcomes compared to the general population.

Moderate

Based on their risk for COVID-19, ASD patients should be prioritized for vaccination before the non-prioritized general population of similar age and sex.

Moderate

## Recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19



Les recommandations présentées dans cette fiche sont actualisées à la date du mercredi 14 avril 2021 mais peuvent être amenées à évoluer.

Nous vous recommandons de consulter le site dédié du gouvernement : [www.gouvernement.fr/info-coronavirus](http://www.gouvernement.fr/info-coronavirus)

Dès 50 ans et jusqu'à 54 ans inclus, en cas de comorbidités associées à un risque de forme grave de COVID-19 :

- l'obésité avec un indice de masse corporelle  $> 30 \text{ kg/m}^2$
- le diabète non équilibré/compliqué
- les antécédents : d'HTA compliquée, d'AVC, de maladie coronaire, de chirurgie cardiaque, d'insuffisance cardiaque, de cirrhose, de pathologie respiratoire, d'insuffisance rénale chronique, de cancer sous traitement.

• Question ?

Tous nos patients ayant un RIC avec ou sans biothérapie doivent ils être considérés comme prioritaires ou faut il en rester aux recommandations Françaises ?



## Faut-il préférer un vaccin à ARNm chez tous les patients?

Beyond known allergens to vaccine components, there are no known additional contraindications to COVID-19 vaccination for AIDS patients.

M. G. G. G.

Pour les patients de la filière FAI<sup>2</sup>R considérés comme très sévèrement immunodéprimés (patients sous traitements immunosuppresseurs forts de type rituximab ou antimétabolite\*), il est préférable lorsque cela est possible d'utiliser un vaccin à ARNm, selon un schéma à 3 doses espacées de 4 semaines, comme recommandé par la DGS (<https://urlz.fr/foxt>).

# Faut il préférer un vaccin à ARNm ou à adénovirus?

Crohn ;

-845 traités par Infliximab

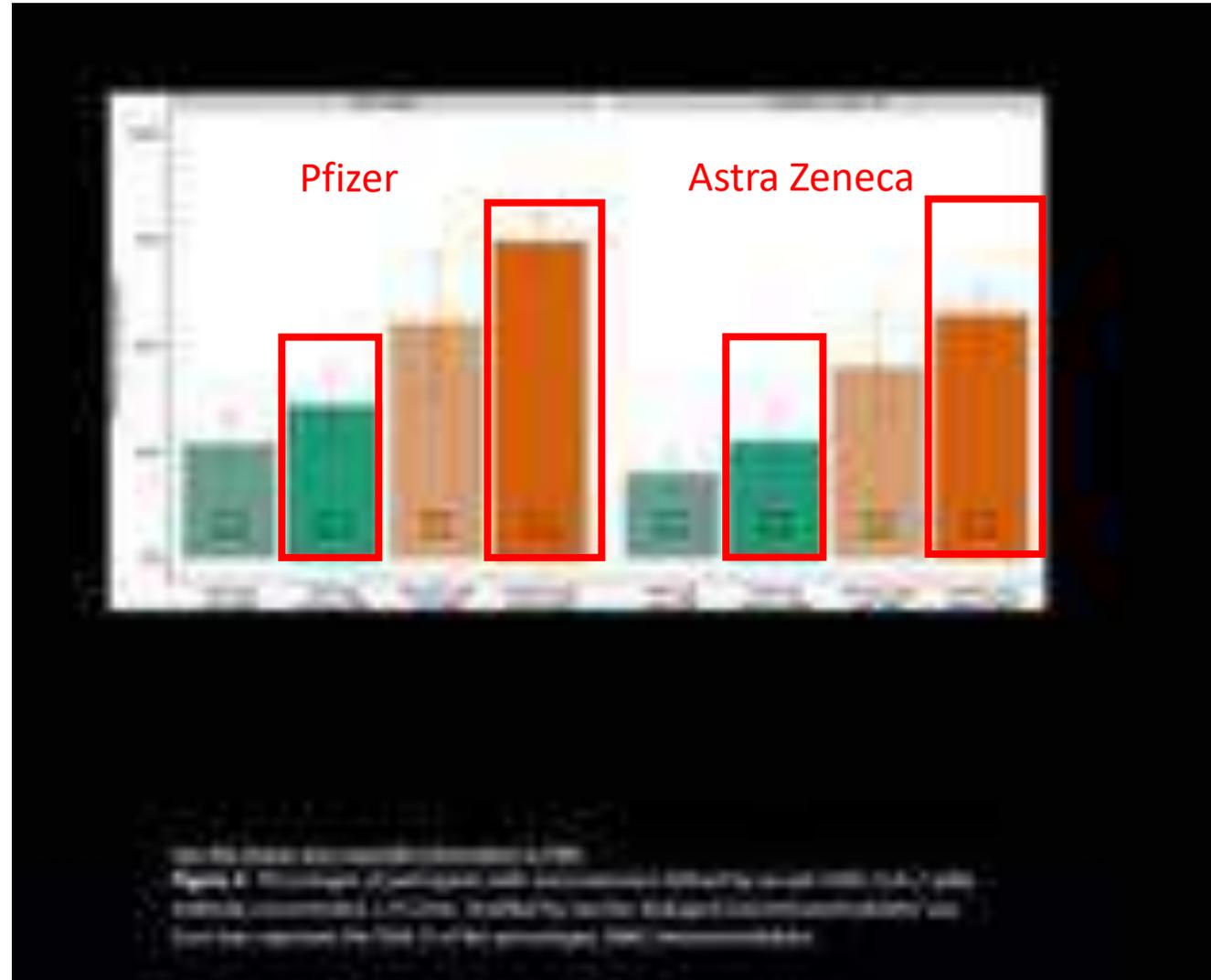
448 traités par vedolizumab

Taux d'Anticorps moins élevé :

-- Age > 60 ans

-traitement immunomodulateur

- Tabagisme



The expected response to COVID-19 vaccination for many AARD patients on systemic immunosuppressive therapy is likely to be blunted in its magnitude and duration compared to the general population.

Moderate

A theoretical risk exists for AARD flare or disease worsening following COVID-19 vaccination. However, the benefit of COVID-19 vaccination for AARD patients outweighs the potential risk for disease onset/worsening.

Moderate

AARD - rheumatic and musculoskeletal disease, AARD - autoimmune and inflammatory rheumatic disease

## Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Ulf M Geisen,<sup>1</sup> Dennis K Berner,<sup>1</sup> Florian Tran,<sup>2,3</sup> Melike Sümbül,<sup>4</sup> Lena Vullriede,<sup>1</sup>

**Results** Anti-SARS-CoV-2 antibodies as well as neutralising activity could be detected in all study participants. IgG titres were significantly lower in patients as compared with controls (2053 binding antibody units (BAU)/mL ±1218 vs 2685±1102). Side effects were comparable in both groups. No severe adverse effects were observed, and no patients experienced a disease flare.

- Une étude à la Prévert : 26 patients 43 contrôles
  - Rps0 : Golimumab, Leflunomide , cortancyl (5 mg) (1)
  - Rps0 : Certolizumab (1)
  - Pso : Ixekizumab (1), Secukinumab (1), ustekinumab (1)
  - Pso : adalimumab (1)
  - SA : Infliximab (1), etanercept (1) secukinumab (1)
  - PR : certolizumab, cortancyl (5 mg) (2)
  - PR : Etanercept, léflunomide,
  - PR : salazopyrine
  - PR : etanercept , cortancyl (2,5 mg)
  - PR : Leflunomide, cortancyl (7 mg)
  - PR : adalimumab (2)
  - MCTD : plaquenil
  - Sarcoidose : Infliximab, cortancyl (15 mg)
  - Horton : tocilizumab, cortancyl (5 mg)
  - Crohn : vedolizumab (1), Infliximab (1)
  - SLE : plaquenil (1), belimumab (1)
  - Myosite (cortancyl 2,5 mg)
  - SEP, Crohn : Imurel



# Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair

## Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2

Parakkal Deepak, M.B.B.S, M.S medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254656>

Caracteristiques	N=133	Pathologies N ( %)			
Age années (Moyenne ± SD)	45.5 ± 16.0	MICI	42 (31.6)	SLE	15 (11.3)
<65yr	114 (85.7)	Crohn	22 (16.5)	Autre Connectivite	4 (3.0)
≥65yr	19 (14.3)	RCH	18 (13.5)	Sjögren	8 (6.0)
Femme (n, %)	99 (74.4)	Autres	2 (1.5)	Vascularite	5 (3.8)
Homme (n, %)	34 (25.6)	Polyarthrite Rhumatoïde	38 (28.6)	Syndrome Autoinflammatoire	2 (1.5)
IMC [kg/m <sup>2</sup> ], moy ± DS	26.6 ± 6.3	Spondyloarthrites	20 (15)	SEP	9 (6.8)
Nbre de jours après deuxième rappel (mean ± DS)	8.5 ± 2.8	Spondyloarthrite axiale	6 (4.5)	Névrite optique	1 (0.8)
		Rhumatisme psoriasique/psoriasis	10 (7.5)	Syndrome IgG4	2 (1.5)
	<b>Contrôles : 53</b>	Spondyloarthrite associée aux MICI	4 (3.0)	Hidrosadé&nite	1 (0.8)
		Uvéite	5 (3.8)	HIV	1 (0.8)
				Syndrome des APL	1 (0.8)

# Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair

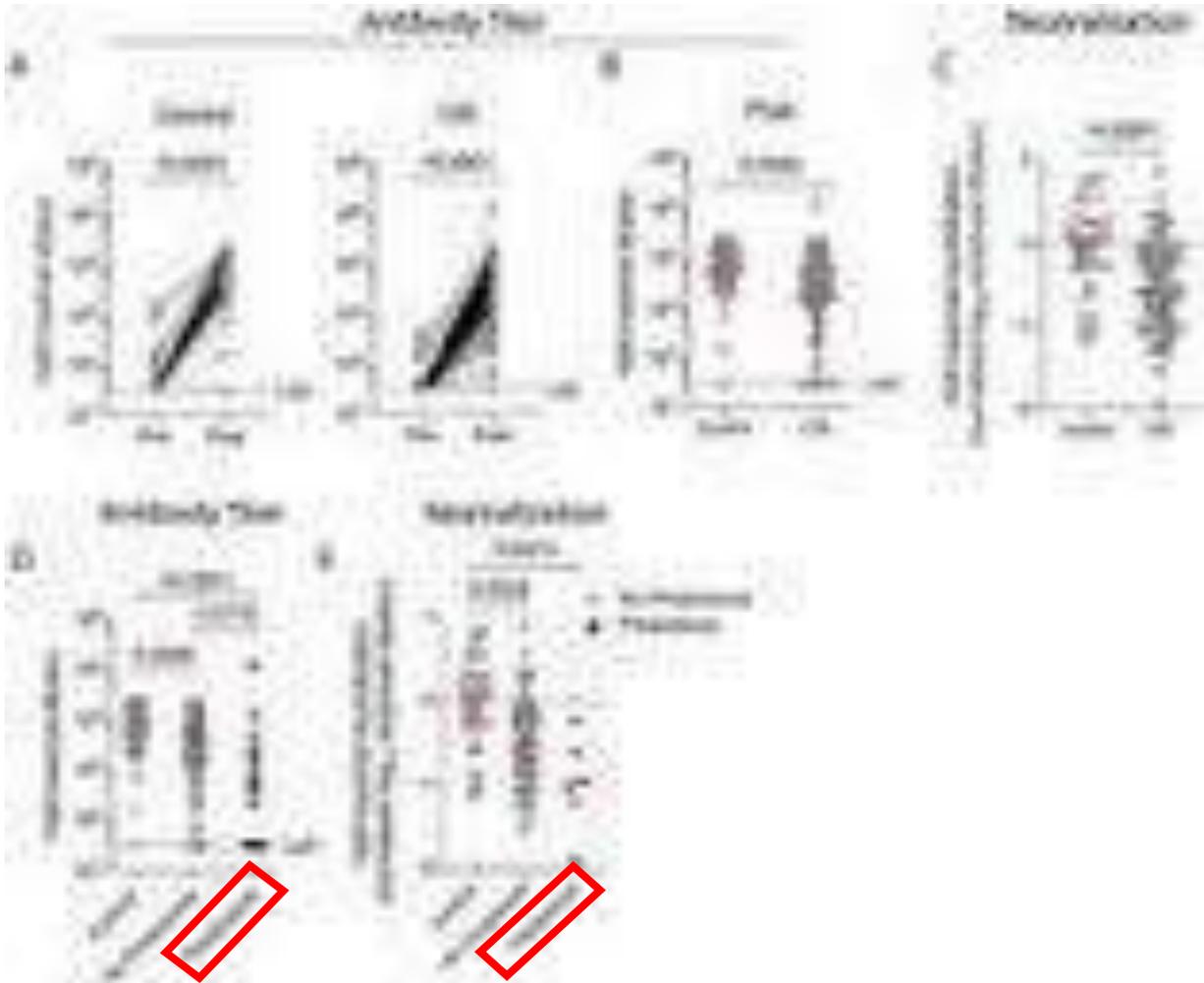
## Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2

Parakkal Deepak, M.B.B.S, M.S medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.21254656>

Traitements N (%)					
Prednisone	17 (12.8)	Inhibiteurs de JAK		Fingolimod	1 (0.8)
Mean mg/day ± SD	6.5 ± 5.8	Tofacitinib	10 (7.5)	Ibrutinib	1 (0.8)
Range, mg/day	1 - 20	Upadacitinib	1 (0.8)	AINS)	27 (20.3)
CsDMARD		Biologiques		Absenced de DMARDs or biologiques	9 (6.8)
Methotrexate	29 (21.8)	Anti -TNF	38 (28.6)		
Mean mg/week ± SD	17.1 ± 5.4	Anti CD 20	10 (7.5)		
Range, mg/day	7.5 - 25	Belimumab	3 (2.3)		
Hydroxychloroquine	30 (22.6)	Vedolizumab	12 (9.0)		
Mycophenolate Mofetil	9 (6.8)	Interleukin 12/23 or 23 inhibitors	10 (7.5)		
Azathioprine	4 (3.0)	Abatacept	2 (1.5)		
Leflunomide	2 (1.5)	Tocilizumab	1 (0.8)		
Sulfasalazine	7 (5.3)	Canakinumab	1 (0.8)		

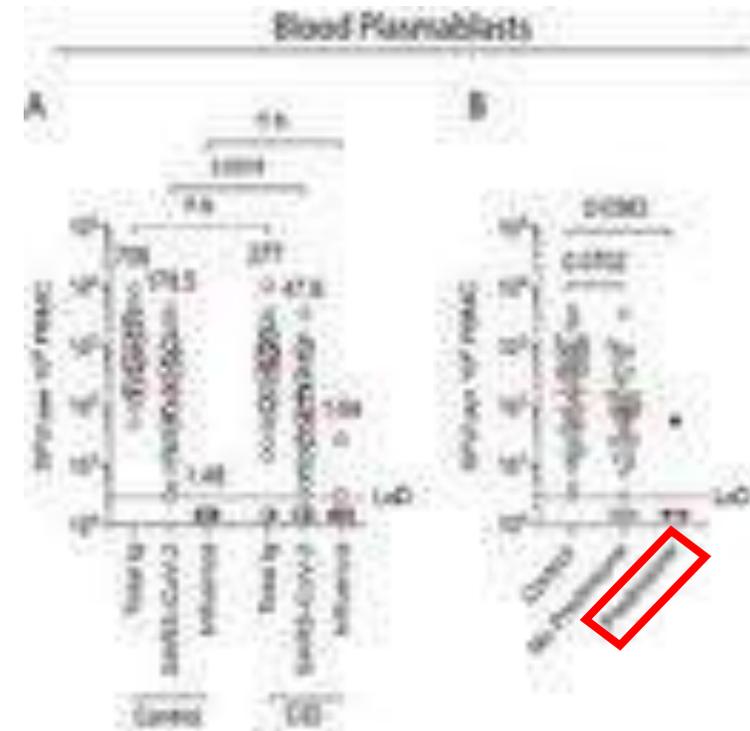
La réponse globale.

## Diminution forte de la réponse vaccinale sous corticoïdes



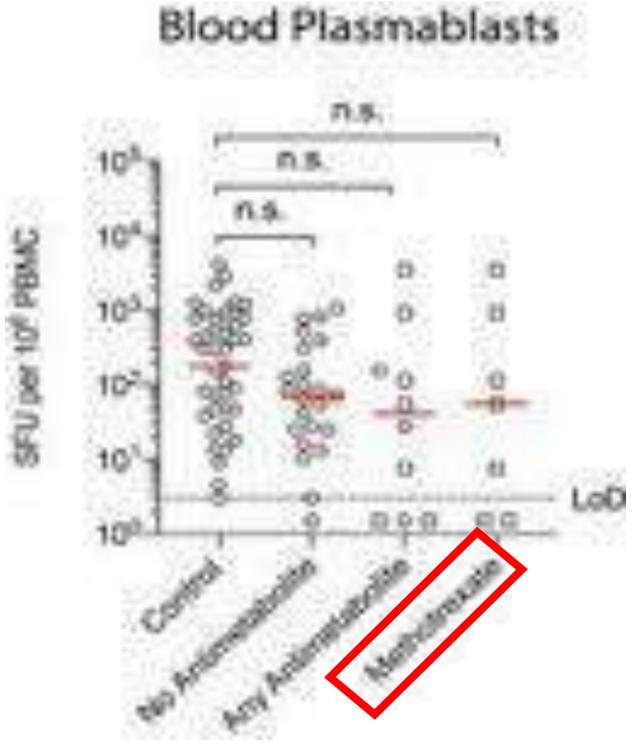
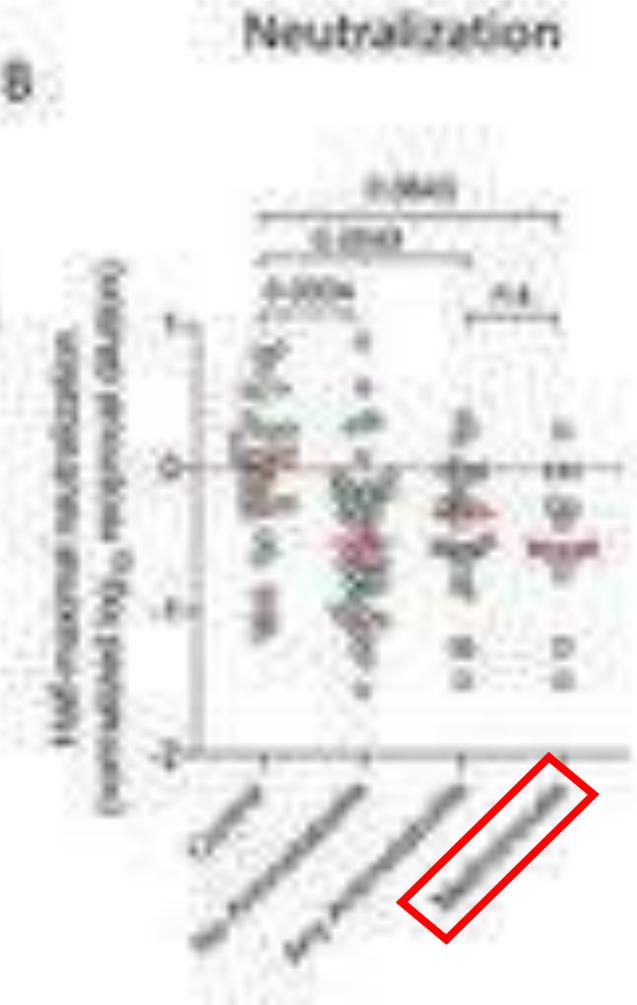
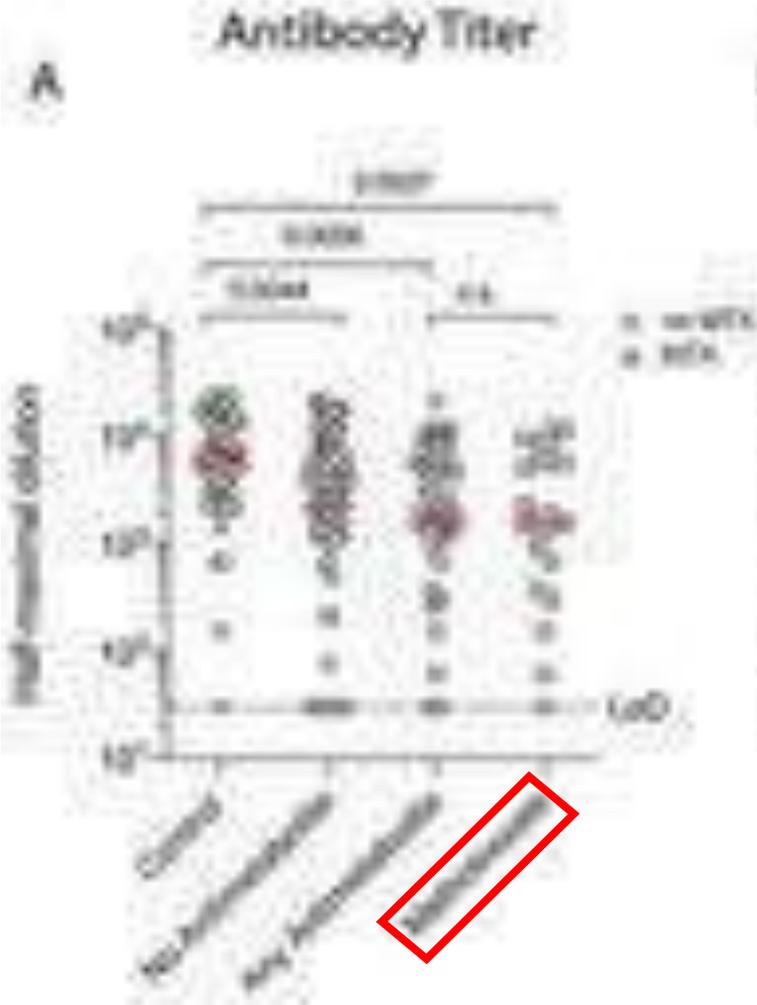
La corticothérapie

Séropositivité : 98% contrôles; 92% patients sans cortisone; 65% sous cortisone et ce de façon indépendante de la posologie !

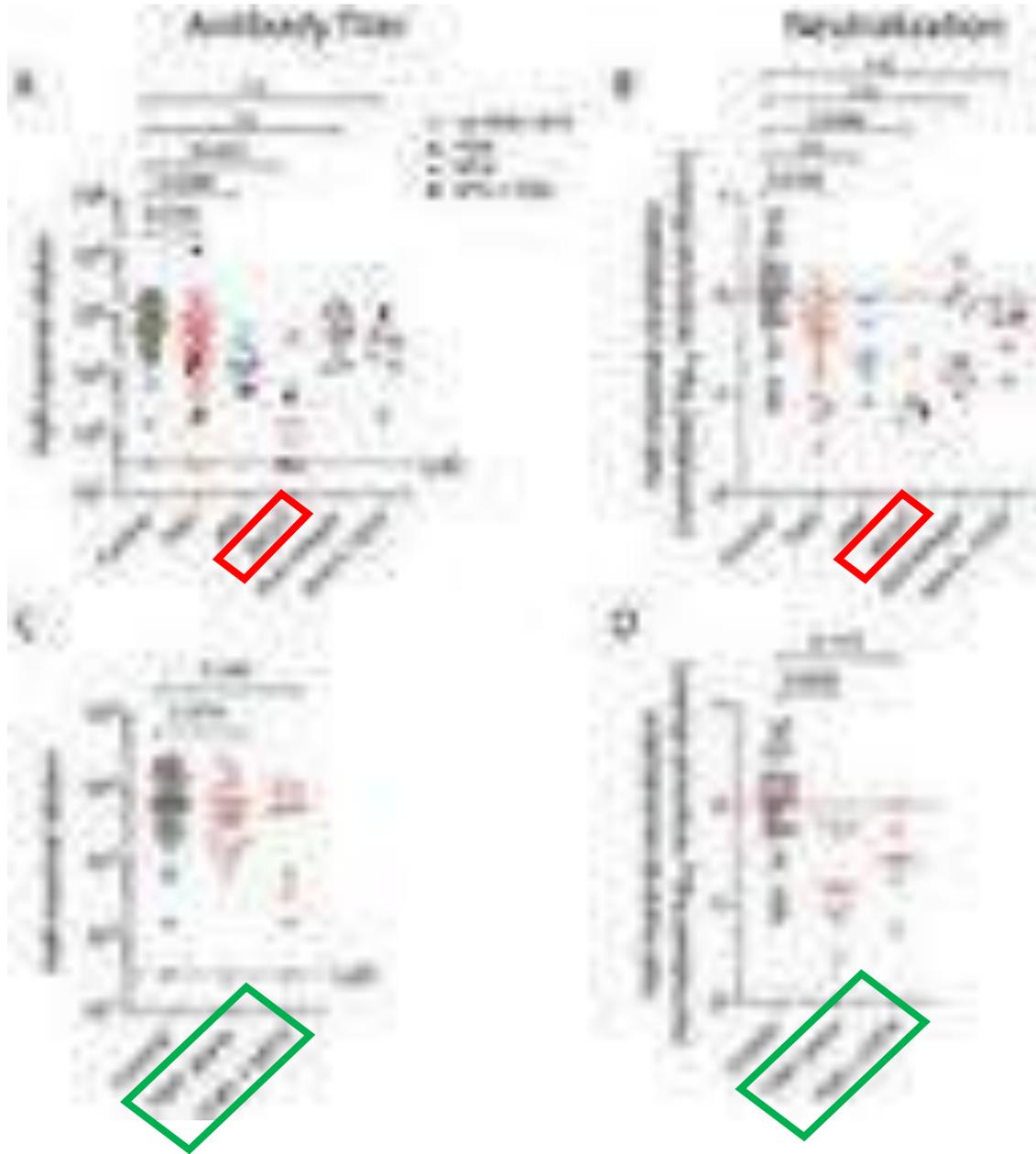


Thus, mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination may be more sensitive to the immunosuppressive effects of glucocorticoid use than traditional platforms, and additional booster immunizations may be required in this population to achieve protection.

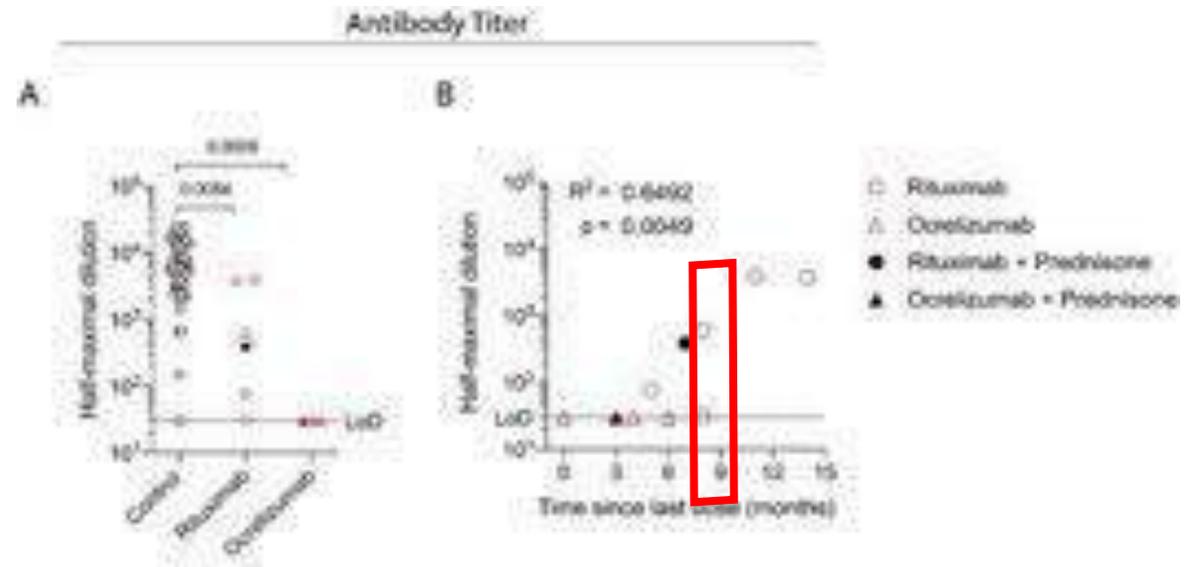
# Une diminution faible de l'efficacité vaccinale sous MTX



# Une diminution forte de l'efficacité vaccinale sous anti CD20 et un retour très progressif à la normale et à un moindre degré sous anti JAK



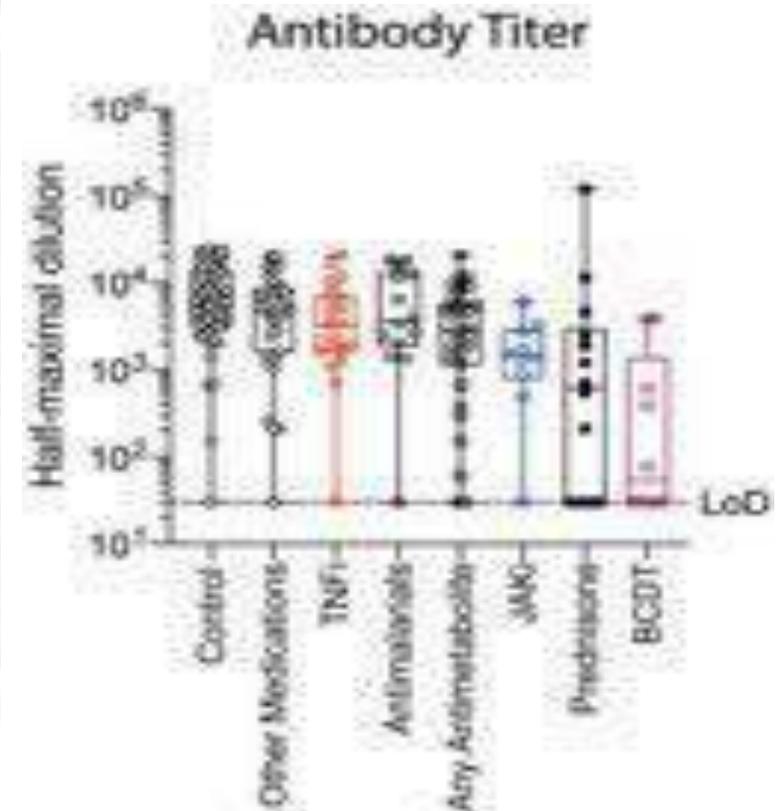
Immunogenicity of mRNA-based SARS-CoV-2 Vaccination Gradually Returns after B Cell Depletion Therapy



Reprise à 9 mois .....!!!

**Table 2: Post-vaccine Titer by Chronic Inflammatory Diseases Medication Group versus Immunocompetent Participants.**

Medication group	N	Fold Reduction in Titer (95% CI)	P value
B-cell depleting therapy	10	52.7 (18.3 - 152.0)	4.0E-10
Prednisone	14	15.1 (4.9 - 48.3)	9.0E-06
JAK inhibitors	10	6.6 (2.9 - 15.3)	3.0E-06
Antimetabolites	31	2.9 (1.5 - 5.6)	0.0023
Antimalarials	14	2.2 (1.0 - 5.0)	0.042
TNF inhibitors	21	1.7 (1.02 - 3.2)	0.091
Other or no medications	33	1.6 (1.02 - 2.6)	0.097



Etude faite avant les recommandations de l'ACR

. Multivariate Regression Identifies BCDT, Prednisone, JAKi, and Antimetabolites as Specific Agents that Negatively Impact Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-based Vaccination

## Support Statement

Level of Evidence

Summary

While you still currently cannot receive COVID-19 vaccinations, consistent with the recommendations of the CDC, you will still appear.

Medium

While you are not yet an individual, as an immunocompromised patient, you should be vaccinated as a matter of safety and protection. The guidelines for adult patients receiving these vaccinations.

Medium

Based on the data for the mRNA COVID-19 vaccines available in the U.S., there is no preference for any COVID-19 vaccine over another. Therefore, adult patients should receive either vaccine available to them.

Medium

For individual patients, ADHD patients should receive the vaccine that mRNA vaccine vaccine, most of them are not eligible for the vaccine. However, with respect to the first shot, immunocompromised being restricted to the vaccine.

High

While you are currently immunocompromised, you should not get any COVID-19 vaccine until you are fully vaccinated. It is important to understand that the CDC has not yet approved any COVID-19 vaccine for use in immunocompromised patients.

High

Following COVID-19 vaccination, adult patients should continue to follow all public health guidance regarding general infection and other preventive measures.

High

According to the CDC and other sources, most contacts of ADHR patients should receive COVID-19 vaccination as soon as it is available to them to facilitate a "herd effect" that may help protect the ADHR patient. We strongly encourage vaccination for household members.

Medium

While you are currently immunocompromised, you should not get any COVID-19 vaccine until you are fully vaccinated. It is important to understand that the CDC has not yet approved any COVID-19 vaccine for use in immunocompromised patients. However, with respect to the first shot, immunocompromised being restricted to the vaccine.

Strong Evidence

ADHR - diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease and inflammatory disorders and the CDC - vaccination and immunocompromised patients. ADHR - diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease and inflammatory disorders and the CDC - vaccination and immunocompromised patients. ADHR - diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease and inflammatory disorders and the CDC - vaccination and immunocompromised patients.

Question	Answer
<p>What are the main reasons for the increase in COVID-19 cases in the United States, and how can we reduce the impact of the virus?</p>	<p>Increased transmission of the virus, particularly in the United States, is the main reason for the increase in cases. This is due to a combination of factors, including increased social contact, indoor gatherings, and the emergence of more contagious variants. To reduce the impact of the virus, it is important to continue to follow public health measures, such as wearing masks, practicing good hand hygiene, and avoiding large indoor gatherings.</p>
<p>How can we ensure that the COVID-19 vaccine is safe and effective for all people, including those with underlying health conditions?</p>	<p>The COVID-19 vaccine is safe and effective for all people, including those with underlying health conditions. However, it is important to discuss any underlying health conditions with your healthcare provider before getting the vaccine. The vaccine is made of mRNA and does not contain any live virus, so it cannot cause COVID-19.</p>

- Nos patients prioritaires ou non prioritaires selon la filière FAI2R peuvent ils être vaccinés par un vaccin à adénovirus s'ils ont plus de 55 ans ou doivent ils recevoir un vaccin à ARNm?
- Nos patients prioritaires ou non prioritaires selon la filière FAI2R déjà vaccinés avec Astra Zeneca et de plus de 55 ans doivent ils avoir un rappel avec Astra Zeneca ou à ARNm?
- Faut-il respecter le délai « normal » entre les deux injections des vaccins à ARNm ou faut il se plier aux injonctions de la DGS chez nos patients

**Délai à respecter entre l'administration des deux doses pour les vaccins à ARN messenger (Pfizer-BioNTech et Moderna) . A compter du mercredi 14 avril, et du fait de la baisse de l'âge moyen des personnes vaccinées, les nouveaux RDV de vaccination en vaccins à ARN messenger (Pfizer et Moderna) devront respecter un espacement maximal de 6 semaines (42 jours).**

<p>Following (100%) for various reasons, while patients should continue to follow all other COVID-19 prevention measures, including physical distancing and other preventive measures.</p> <p>According to current and other research, close contacts of COVID patients should consider (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)</p>	Strong
<p>... (100%) for various reasons, while patients should continue to follow all other COVID-19 prevention measures, including physical distancing and other preventive measures.</p> <p>According to current and other research, close contacts of COVID patients should consider (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)</p>	Moderate
<p>... (100%) for various reasons, while patients should continue to follow all other COVID-19 prevention measures, including physical distancing and other preventive measures.</p> <p>According to current and other research, close contacts of COVID patients should consider (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100)</p>	Strong Evidence

Les adultes vivant dans le même foyer qu'une personne sévèrement immunodéprimée (patients sous traitements immunosuppresseurs forts de type rituximab ou antimétabolite\* (Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale du 6 avril 2021 : <https://urlz.fr/fuG5>)).

Mais aussi les personnes qui prennent soin du patient

- Médecin
- Infirmière
- Aides soignantes
- Aides à domicile



Le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale en date du 6 avril 2021 (<https://urlz.fr/fuG5>) recommande la vaccination des adultes vivant dans le même foyer qu'une personne sévèrement immunodéprimé sous traitements immunosuppresseurs forts de type rituximab ou

antimétabolite\*. Une bonne stratégie pour protéger les patients immunodéprimés est de vacciner l'entourage pour éviter toute contamination malencontreuse (c'est ce qu'on appelle la vaccination en anneau) pour protéger les plus fragiles car aucun vaccin n'est efficace à 100%.

*\*Parmi les antimétabolites, on peut citer l'azathioprine, le mycophénolate mofétil (type Cellcept ou Myfortic). En revanche, la prise hebdomadaire de méthotrexate n'entraîne pas une immunosuppression sévère. Parmi les traitements immunosuppresseurs forts on peut aussi inclure le cyclophosphamide.*

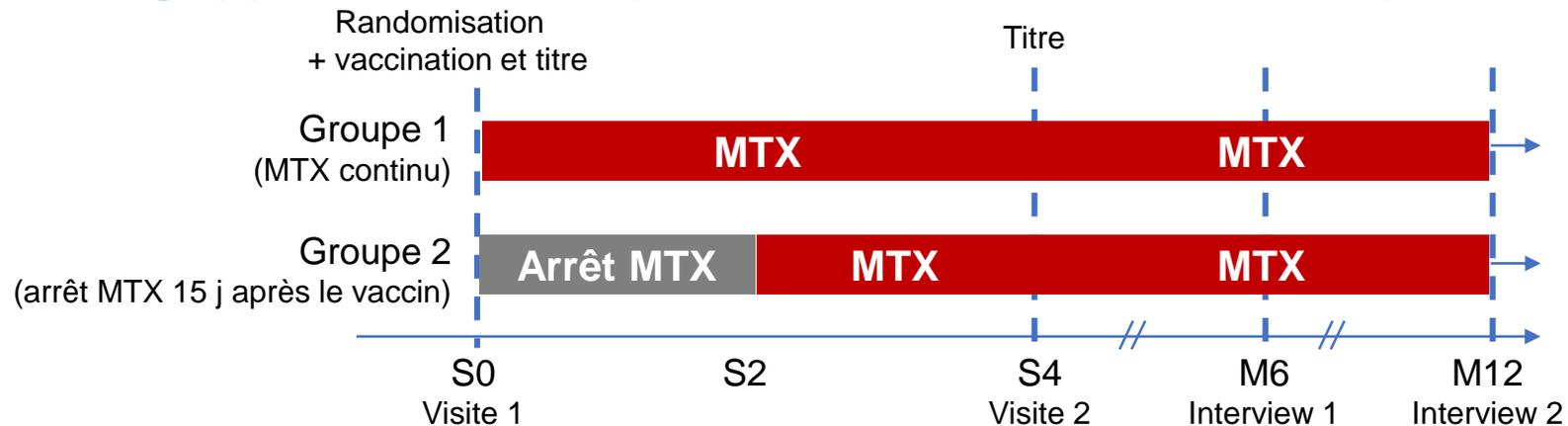


**Table 5: Guidance Related to the Use and Timing of Immunomodulatory Therapies in Relation to COVID-19 Vaccination Administration in RMD Patients\***

Medication	Immunomodulatory Therapy Timing Considerations*	Level of Task Force Consensus
Hydroxychloroquine; azathioprine, TNF- $\alpha$ glycoconjugate, prednisone equivalent dose < 10mg/day	Any month/season	Strong
Sulfasalazine; Leflunomide; Mycophenolate; Abatacept; Cyclophosphamide (oral, TNF- $\alpha$ 60, 9, 3, 6, 17, 9, 15/21, 3-23; Belimumab; oral Jak/STAT inhibitors; rituximab; prednisone equivalent dose > 10mg/day	All months/season	Moderate
Methotrexate	Hold MTE 3 weeks after each vaccine dose, for those with well-controlled disease	Moderate

# L'arrêt temporaire du MTX améliore l'efficacité de la vaccination contre la grippe

## Essai randomisé contrôlé coréen comparant 2 stratégies vaccinales antigrippales chez des patients atteints de PR traités par MTX



- Bonne réponse vaccinale = titre vaccinal à 4 sem.  $\geq 4 \times$  titre initial pour au moins 2 des 4 souches
    - 75,5 % groupe arrêt MTX versus 54,5 % dans le groupe maintien ( $p < 0,001$ )
  - Poussée de PR dans la période postvaccinale
    - 5,1 % (n = 8) groupe maintien MTX versus 10,6 % (n = 17) groupe arrêt MTX
    -  Nécessité de traitement pour 4,5 % du groupe arrêt MTX versus 4,3 % du groupe maintien
- ➔ Suspendre le MTX 15 jours après la vaccination antigrippale améliore significativement la réponse vaccinale dans la PR**

1000	<p>1000 mg for 3 weeks after the 5 vaccine doses</p> <p>1000 mg prophylactic until age 12 years then 500 mg until age 15 years after the first COVID-19 vaccine dose (only), for immunization around the annual vaccine dose</p>	Moderna
Moderna 50	<p>500 mg prophylactic until age 12 years then 250 mg until age 15 years after the first COVID-19 vaccine dose (only), for immunization around the annual vaccine dose</p>	Moderna
Moderna 10	<p>10 mg prophylactic until age 12 years then 5 mg until age 15 years after the first COVID-19 vaccine dose (only), for immunization around the annual vaccine dose</p>	Moderna
EpiVax 10	<p>10 mg prophylactic until age 12 years then 5 mg until age 15 years after the first COVID-19 vaccine dose (only), for immunization around the annual vaccine dose</p>	Moderna
1000 mg	<p>1000 mg for 3 weeks after the 2nd vaccine dose, if disease activity allowed</p>	Moderna

**RMD  
Open**

Rheumatic &  
Musculoskeletal  
Diseases

ORIGINAL ARTICLE

**Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations**

MTX	No data	Adequate for influenza/reduced for pneumococcal	2c	2b
Other cs-DMARD	No data	Only for HCO Adequate	4	4
Anti-TNF $\alpha$	No data	Adequate	2a	2b
B cell depletion	No data	Reduced	2a	2b
Belimumab	No data	Pneumococcal preserved	-	2b
Tocilizumab	No data	Preserved	2b	2b
Abatacept	No data	Controversial Probably mildly reduced	4	4
Tofacitinib	No data	Adequate for influenza, reduced for pneumococcal	2b	2b
Glucocorticoids (other IT)	No data	Adequate for influenza, mildly reduced at high doses (3) for pneumococcal	4	2b

**Table 2** Oxford Centre for Evidence-Based Medicine – levels of evidence

**Level**

1a	Systematic review (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT (with homogeneity)
1c	All or none
2a	Systematic review (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCT)

2c	'Outcomes' research, ecological studies
2d	Systematic review (with homogeneity) of case-control studies
2e	Individual case-control study
4	Case series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or 'first principles'

# Le problème du Rituximab !!

DATE : 11/04/2021

REFERENCE : DGS-URGENT N°2021\_43

**TITRE : VACCINS CONTRE LA COVID-19 : MODALITES D'ADMINISTRATION DES RAPPELS**

4. Une troisième dose de vaccin est recommandée pour les personnes immunodéprimées (Pfizer-BioNTech, Moderna)

Conformément à l'avis du 6 avril 2021 du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, l'injection d'une troisième dose de vaccin à ARNm est nécessaire pour les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites). Cette troisième injection doit intervenir 4 semaines au moins après la deuxième dose, ou dès que possible pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai.

Des recommandations seront ultérieurement émises concernant la nécessité d'une troisième dose pour les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, les patients atteints de cancers et les patients atteints de maladies auto-immunes sous d'autres traitements immunosuppresseurs.

## **Recommandations SFR**

Pour les patients profondément immunodéprimés traités par corticoïdes à plus de 10 mg par jour, azathioprine, MMF, cyclophosphamide ou rituximab, il est maintenant conseillé par la DGS d'effectuer une 3ème dose de vaccin 4 semaines après la 2ème.

# Le problème du Rituximab !!

- Combien de doses avant le premier traitement par RTX?
- Trois doses avant de retraiter, attendre 1 mois avant le RTX et arrêter le MTX les semaines de l'injection du vaccin?
- Deux doses avant de retraiter, attendre 1 mois avant le RTX , arrêter le MTX les semaines de l'injection et faire la troisième dose à 4 mois? 5 mois ? 6 mois après le RTX?
- Que faire chez les patients traités par RTX ayant eu un Astra zeneca :  
1 nouvel astra zeneca ? 1 dose d'ARNm ? 2 doses ?

# Le problème du Rituximab !!

- Intérêt des anticorps anti Spike dans cette population?

- Recommandation SFR

- Dans le contexte de pénurie de vaccins, et même si cela n'est pas indiqué dans les recommandations de la DGS, il pourrait être possible chez ces patients d'effectuer une sérologie 1 mois après la 2<sup>ème</sup> dose et de ne proposer une 3<sup>ème</sup> dose uniquement à ceux qui ont un taux d'anticorps insuffisant. Il n'y a aucune définition de ce taux considéré comme insuffisant. La plupart des sujets sains ont un taux > 250 U après 2 doses. Ainsi, un taux < 100 U pourrait être considéré comme insuffisant
    - Par ailleurs, le [Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale a dans son avis du 6 avril 2021](#), aussi recommandé la prescription d'une sérologie 30 jours après l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose et 30 jours après l'administration de la 3<sup>ème</sup> dose d'un vaccin à ARNm. Il est précisé que les sérologies seront indicatives sur la réponse post-vaccinale mais ne doivent pas déterminer l'injection ou non de la 3<sup>ème</sup> dose

Although serum antibody levels correlate well with protection for many infectious diseases, protective levels haven't yet been determined for SARS-CoV-2. They may never be established, Baylor said. "With some organisms, it's very difficult to pinpoint exactly what level of [antibody] response is needed," he said, citing the bacterium that causes pertussis as one such microbe.

JAMA April 6, 2021 Volume 325, Number 13

Healthcare providers should not routinely order any lab testing (e.g., antibody tests for IgM and/or IgG to spike or nucleocapsid proteins) to assess immunity to COVID-19 post-vaccination, nor to assess the need for vaccination in a yet-unvaccinated person.

Strong

Finalemment ?

### 3. Rappels pour les personnes ayant un antécédent d'infection à SARS-CoV-2 n'ayant besoin que d'une seule dose de vaccin (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca)

Conformément à l'avis de la Haute autorité de santé du 21 février 2021, les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée et avérée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre l'infection par le SARS-CoV-2 par l'immunité post-infectieuse. Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois.

À ce stade des connaissances, la réponse immunitaire à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées est de type anamnestique, ce qui conduit à ne proposer qu'une seule dose de vaccin aux personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2. La mise en œuvre de cette recommandation est essentielle pour faire bénéficier au plus vite des doses disponibles à l'ensemble des personnes de la ville.

Ces situations particulières doivent toutefois être prises en compte :

- les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur) et les personnes âgées hébergées en établissement (EHPAD, USLD) doivent, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, être vaccinées par le schéma à deux doses.

Recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19

fai2r

Les recommandations présentées dans cette fiche sont actualisées à la date du **mercredi 14 avril 2021** mais **peuvent être amenées à évoluer.**

Nous vous recommandons de consulter le site dédié du gouvernement : [www.gouvernement.fr/info-coronavirus](http://www.gouvernement.fr/info-coronavirus)

Traitement immunosuppresseur : corticoïdes  $\geq 10$  mg/jour, azathioprine, MMF, cyclophosphamide ou rituximab

Chez les patients ayant fait la Covid-19, il est recommandé de vacciner entre 3 et 6 mois après l'infection. Habituellement une seule dose suffit sauf pour les patients présentant une immunodépression sévère (consultez votre médecin référent). **Dans ce cas, la vaccination doit se faire après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2 et selon un schéma à deux doses espacées de 4 semaines.** Consultez le document de la DGS sur : <https://urlz.fr/foxt>.

# Infections entre les deux doses des recommandations divergentes !!

Persons who develop SARS-CoV-2 infection between the first and second dose of a two-dose vaccine series should delay the second dose until they have recovered from the acute illness (if symptomatic) and they have discontinued isolation, and then should receive the second dose without delay

- les personnes qui ont reçu une première dose de vaccin et qui présentent une infection par le SARS-CoV2 avec PCR positive dans les jours qui suivent cette première vaccination ne doivent pas recevoir la seconde dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 3 à 6 mois après l'infection.

La vaccination.  
 Et les variants ...  
 Actuels  
 A venir

### Pourquoi se faire vacciner contre la COVID-19 ?

-  Pour protéger ceux qui vous entourent et ceux que vous aimez et qui sont fragiles ou à haut risque
-  Pour éviter de perdre le goût et l'odorat et pour éviter de faire un COVID-long
-  Pour que nous puissions revivre sans masque
-  Pour que nous retrouvions notre liberté
-  Pour vous protéger si vous êtes à haut risque de forme sévère
-  Pour que nous puissions retrouver les cinémas, les théâtres, dans les grands magasins, les spectacles...

### Respectez les gestes barrières

-  Évitez de tousser ou éternuer dans vos mains, dans les épaules ou dans les vêtements. Utilisez un mouchoir en papier et jetez-le immédiatement après utilisation. Évitez de toucher votre nez, votre nez et votre bouche sans les laver ou les désinfecter.
-  Pour vous protéger, utilisez un masque à usage unique et jetez-le correctement.
-  Évitez de parler ou de chanter à voix haute dans les lieux où plusieurs personnes se trouvent, surtout si vous êtes malade ou si vous avez récemment été malade.
-  Évitez régulièrement vos déplacements en public, notamment les transports en commun.
-  Évitez les rassemblements et les contacts rapprochés.
-  Évitez de partager vos objets personnels.
-  Évitez de partager vos objets personnels.



# Des (in) certitudes

- Nos patients
  - Sont plus à risque d'avoir la COVID s'ils sont sous corticoïdes
  - Sont plus à risque d'avoir un COVID grave surtout
    - S'ils sont sous corticoïdes ( > 10 mg/jour)
    - S'ils sont traités par Rituximab et immunosuppresseurs
  - Sont peut être moins à risque sous anti TNF en monothérapie mais pas en association
  - Doivent être vaccinés avec un vaccin à ARNm avec un schéma à trois doses pour ceux recevant du RTX (4 ? 5 ? 6 ? Mois) après le traitement, une corticothérapie  $\geq$  10 mg/j, azathioprine, MMF, cyclophosphamide
  - Doivent interrompre le MTX au moins la semaine de la 1<sup>ère</sup> et deuxième vaccination
  - Pour les autres biothérapies suivre les recommandations de l'ACR ?



# Les effets Indésirables de la vaccination



# Réactions d'hypersensibilité

## Expérience en vraie vie



Centers for Disease Control and Prevention (US)

Cas d'anaphylaxie observés  
Vaccin Pfizer 11.1 cas/1 million  
Vaccin Moderna 1.5 cas/1 million

### ANAPHYLAXIE



Après administration d'un vaccin  
1000 cas par million  
80% d'entre eux nécessitent un traitement hospitalier

**10 MIN**  
DÉVELOPPEMENT D'UNE  
ANAPHYLAXIE



ANAPHYLAXIE GÉNÉRALISÉE  
DANS LE CADRE D'UN  
VACCIN



ANAPHYLAXIE GÉNÉRALISÉE  
DANS LE CADRE D'UN  
VACCIN

# Vaccins anti-COVID : Composants incriminés

Type de vaccin	Laboratoire	Statut EMA	Composition	Contenu d'ingrédients
RNA	Pfizer/BioNTech	20-03-21	Oui	PEG-2000 (présent à son tour dans)
RNA	Moderna	20-03-21	Oui	PEG-2000 (présent à son tour dans) Thiométhyle
Vecteur adénoviral	AstraZeneca	20-04-29 126	Oui	Polysorbate 80
Vecteur adénoviral	Janssen	20-04-29 126	Non	Polysorbate 80
Protéine	Sanofi	20-03-21	Non	Polysorbate 80
Protéine	Novartis/Pfizer et GSK	20-03-21	Non	Polysorbate 80

Code	Description	Unit
001	Introduction to the course	1
002	Basic concepts of the course	1
003	Advanced concepts of the course	1
004	Practical applications of the course	1
005	Case studies of the course	1
006	Group projects of the course	1
007	Final assessment of the course	1
008	Summary and conclusions	1
009	References and further reading	1
010	Appendix A: Additional resources	1
011	Appendix B: Glossary of terms	1
012	Appendix C: Index	1
013	Appendix D: Acknowledgements	1
014	Appendix E: Contact information	1
015	Appendix F: Course evaluation	1
016	Appendix G: Course schedule	1
017	Appendix H: Course materials	1
018	Appendix I: Course bibliography	1
019	Appendix J: Course syllabus	1
020	Appendix K: Course objectives	1
021	Appendix L: Course outcomes	1
022	Appendix M: Course assessment	1
023	Appendix N: Course feedback	1
024	Appendix O: Course contact	1
025	Appendix P: Course support	1
026	Appendix Q: Course resources	1
027	Appendix R: Course materials	1
028	Appendix S: Course bibliography	1
029	Appendix T: Course syllabus	1
030	Appendix U: Course objectives	1
031	Appendix V: Course outcomes	1
032	Appendix W: Course assessment	1
033	Appendix X: Course feedback	1
034	Appendix Y: Course contact	1
035	Appendix Z: Course support	1
036	Appendix AA: Course resources	1
037	Appendix AB: Course materials	1
038	Appendix AC: Course bibliography	1
039	Appendix AD: Course syllabus	1
040	Appendix AE: Course objectives	1
041	Appendix AF: Course outcomes	1
042	Appendix AG: Course assessment	1
043	Appendix AH: Course feedback	1
044	Appendix AI: Course contact	1
045	Appendix AJ: Course support	1
046	Appendix AK: Course resources	1
047	Appendix AL: Course materials	1
048	Appendix AM: Course bibliography	1
049	Appendix AN: Course syllabus	1
050	Appendix AO: Course objectives	1
051	Appendix AP: Course outcomes	1
052	Appendix AQ: Course assessment	1
053	Appendix AR: Course feedback	1
054	Appendix AS: Course contact	1
055	Appendix AT: Course support	1
056	Appendix AU: Course resources	1
057	Appendix AV: Course materials	1
058	Appendix AW: Course bibliography	1
059	Appendix AX: Course syllabus	1
060	Appendix AY: Course objectives	1
061	Appendix AZ: Course outcomes	1
062	Appendix BA: Course assessment	1
063	Appendix BB: Course feedback	1
064	Appendix BC: Course contact	1
065	Appendix BD: Course support	1
066	Appendix BE: Course resources	1
067	Appendix BF: Course materials	1
068	Appendix BG: Course bibliography	1
069	Appendix BH: Course syllabus	1
070	Appendix BI: Course objectives	1
071	Appendix BJ: Course outcomes	1
072	Appendix BK: Course assessment	1
073	Appendix BL: Course feedback	1
074	Appendix BM: Course contact	1
075	Appendix BN: Course support	1
076	Appendix BO: Course resources	1
077	Appendix BP: Course materials	1
078	Appendix BQ: Course bibliography	1
079	Appendix BR: Course syllabus	1
080	Appendix BS: Course objectives	1
081	Appendix BT: Course outcomes	1
082	Appendix BU: Course assessment	1
083	Appendix BV: Course feedback	1
084	Appendix BV: Course contact	1
085	Appendix BV: Course support	1
086	Appendix BV: Course resources	1
087	Appendix BV: Course materials	1
088	Appendix BV: Course bibliography	1
089	Appendix BV: Course syllabus	1
090	Appendix BV: Course objectives	1
091	Appendix BV: Course outcomes	1
092	Appendix BV: Course assessment	1
093	Appendix BV: Course feedback	1
094	Appendix BV: Course contact	1
095	Appendix BV: Course support	1
096	Appendix BV: Course resources	1
097	Appendix BV: Course materials	1
098	Appendix BV: Course bibliography	1
099	Appendix BV: Course syllabus	1
100	Appendix BV: Course objectives	1

**Introduction to the course**  
 This section provides an overview of the course content and objectives. It includes a list of topics to be covered and a brief description of the course structure.

**Course objectives**  
 The course aims to provide students with a comprehensive understanding of the subject matter. The objectives are to:

- Understand the basic concepts and principles of the course.
- Apply the knowledge gained to solve practical problems.
- Develop critical thinking and problem-solving skills.
- Communicate effectively in written and oral forms.
- Work effectively in a team environment.

Code	Description	Unit
101	Introduction to the course	1
102	Basic concepts of the course	1
103	Advanced concepts of the course	1
104	Practical applications of the course	1
105	Case studies of the course	1
106	Group projects of the course	1
107	Final assessment of the course	1
108	Summary and conclusions	1
109	References and further reading	1
110	Appendix A: Additional resources	1
111	Appendix B: Glossary of terms	1
112	Appendix C: Index	1
113	Appendix D: Acknowledgements	1
114	Appendix E: Contact information	1
115	Appendix F: Course evaluation	1
116	Appendix G: Course schedule	1
117	Appendix H: Course materials	1
118	Appendix I: Course bibliography	1
119	Appendix J: Course syllabus	1
120	Appendix K: Course objectives	1
121	Appendix L: Course outcomes	1
122	Appendix M: Course assessment	1
123	Appendix N: Course feedback	1
124	Appendix O: Course contact	1
125	Appendix P: Course support	1
126	Appendix Q: Course resources	1
127	Appendix R: Course materials	1
128	Appendix S: Course bibliography	1
129	Appendix T: Course syllabus	1
130	Appendix U: Course objectives	1
131	Appendix V: Course outcomes	1
132	Appendix W: Course assessment	1
133	Appendix X: Course feedback	1
134	Appendix Y: Course contact	1
135	Appendix Z: Course support	1
136	Appendix AA: Course resources	1
137	Appendix AB: Course materials	1
138	Appendix AC: Course bibliography	1
139	Appendix AD: Course syllabus	1
140	Appendix AE: Course objectives	1
141	Appendix AF: Course outcomes	1
142	Appendix AG: Course assessment	1
143	Appendix AH: Course feedback	1
144	Appendix AI: Course contact	1
145	Appendix AJ: Course support	1
146	Appendix AK: Course resources	1
147	Appendix AL: Course materials	1
148	Appendix AM: Course bibliography	1
149	Appendix AN: Course syllabus	1
150	Appendix AO: Course objectives	1
151	Appendix AP: Course outcomes	1
152	Appendix AQ: Course assessment	1
153	Appendix AR: Course feedback	1
154	Appendix AS: Course contact	1
155	Appendix AT: Course support	1
156	Appendix AU: Course resources	1
157	Appendix AV: Course materials	1
158	Appendix AV: Course bibliography	1
159	Appendix AV: Course syllabus	1
160	Appendix AV: Course objectives	1
161	Appendix AV: Course outcomes	1
162	Appendix AV: Course assessment	1
163	Appendix AV: Course feedback	1
164	Appendix AV: Course contact	1
165	Appendix AV: Course support	1
166	Appendix AV: Course resources	1
167	Appendix AV: Course materials	1
168	Appendix AV: Course bibliography	1
169	Appendix AV: Course syllabus	1
170	Appendix AV: Course objectives	1



Patients atteints de maladies  
auto-immunes ou auto-inflammatoires rares



## Vaccination COVID-19 et allergies



Présentation scientifique vaccin contre le COVID-19  
Quelles précautions de prescription à prendre ?  
Quelles recommandations à adresser aux patients ?



Pr. Delphine STAUPEL  
Dermatologue et Allergologue, CHU

# Des réactions suraiguës ressemblant au COVID

- Eviter le dépistage du cancer  
du sein après vaccination

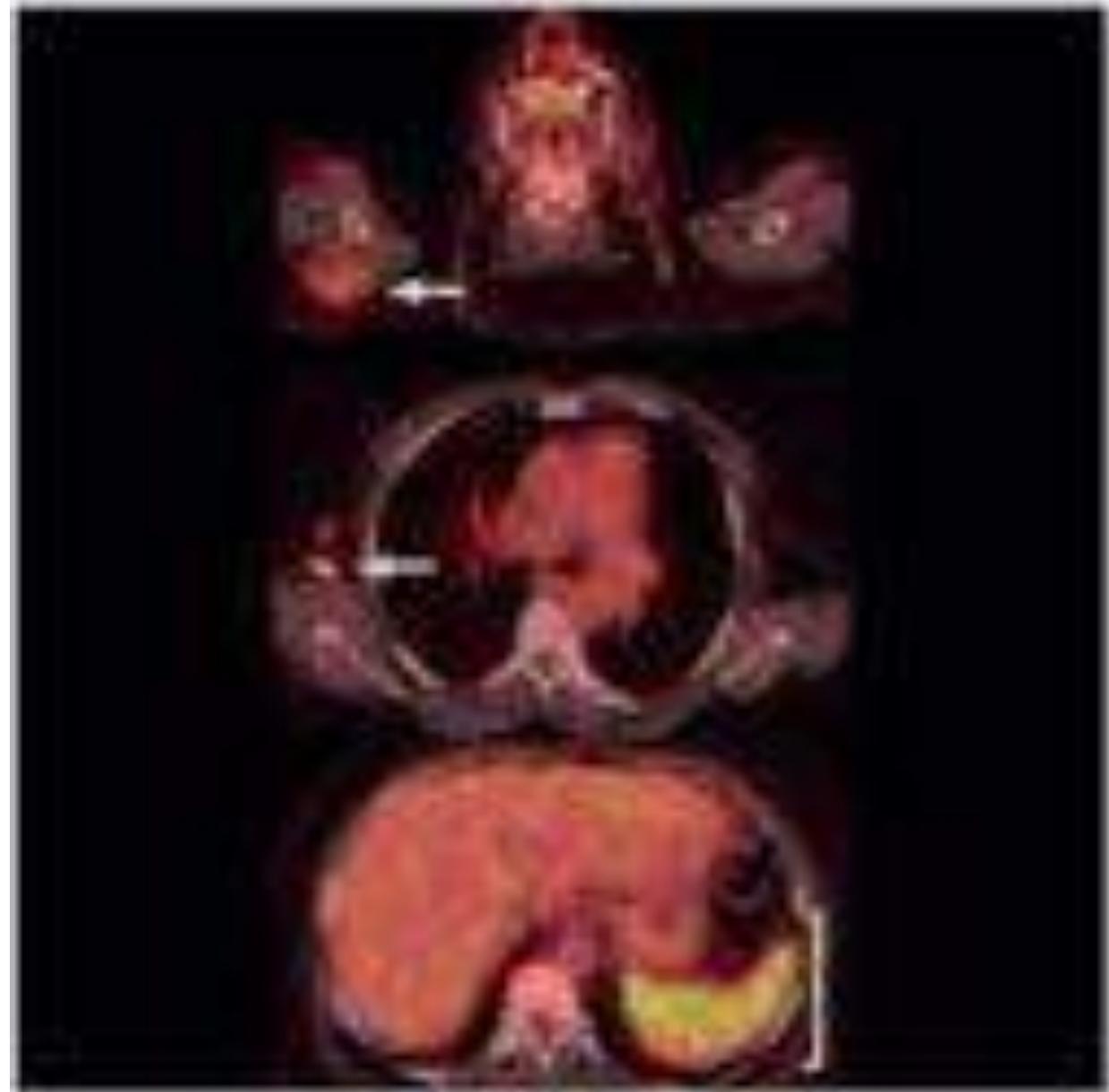


Figure 1. Breast MRI scans showing hyperintense lesions in the breast tissue, likely representing acute inflammatory reactions. The top panel shows a coronal view, the middle panel shows an axial view, and the bottom panel shows a sagittal view. White arrows point to the hyperintense areas.

## **Herpes zoster following BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a case series**

- Herpes zoster reactivation following COVID-19 vaccination is reported in 6 patients with stable AIIRD.
- COVID-19 BNT162b2 mRNA vaccine might provoke reactivation of herpes zoster in patients with AIIRD.
- Epidemiologic studies on the safety of COVID-19 vaccines in patients with AIIRD are warranted.

# Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D.,

# Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Nina H. Schultz, M.D., Ph.D., Ingvild H. Sørvoll, M.D.,

# **Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS Vaccination**

- Femme jeunes
- Thrombose de siège insolite : cérébrales, portales
- Fréquence :
  - on ne sait pas trop...1/100 000 vaccination?
  - 287 cas (dont 142 dans l'Union Européenne)
- CIVD auto anticorps anti –PF4 (idem thrombopénie à l'héparine)
- Traitement : IGIV, anticoagulant non héparinique
- Pourquoi ?
  - Vaccin ChAdOx1 : adénovirus de chimpanzee
  - Ad26.COV1.S : adénovirus humain
- ChAdOx1 : leak syndrome
- American Society of Hematology. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: frequently asked questions. Accessed April 17, 2021. <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
- Recommendation SFR
  - Même s'il s'agit d'une réaction auto-immune, ces exceptionnels cas de thrombose veineuse cérébrale ou digestive ne sont pas survenues chez des patients qui avaient des maladies auto-immunes sous-jacentes. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a donc pas lieu d'exclure les patients de plus de 55 ans avec maladie auto-immune de la vaccination AZ ou Janssen. Cependant, dans l'attente d'informations complémentaires, **les patients avec un risque avéré de toxicité endothéliale (syndrome des anti-phospholipides, vascularite...)** devraient probablement être exclus des vaccins AZ et Janssen quel que soit leur âge. Par contre, un antécédent de thrombophlébite ou d'embolie pulmonaire ne contre-indique pas les vaccins à adénovirus. Il n'y a eu à ce jour aucune augmentation du risque d'événements thromboemboliques classiques (phlébite ou embolie pulmonaire) avec ces vaccins.

# Rapport de pharmacovigilance Vaxzevria®

- >Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :
  - Saignements cutanéomuqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez)
  - Zona et réactivation herpétique
  - élévation de la tension artérielle
  - Dyspnées et asthme associés à des syndromes pseudo-grippaux Les données recueillies sur cette période de suivi n'apportent pas d'éléments nouveaux sur ces effets. Ces effets continueront à faire l'objet d'une surveillance particulière
  - Polyradiculonévrite aiguë (dont syndrome de Guillain-Barré) : Ces atteintes sont apparues entre 3 et 24 jours après la vaccination
  - Paralysie faciale
- > Signaux confirmés
  - Syndromes pseudo-grippaux : Et les plus fréquents.
  - Troubles thromboemboliques

# Rapport de pharmacovigilance Comirnaty®

- Nouveaux signaux ou événements sur la période à surveiller :
  - Syndrome d'activation des macrophages : il a été déclaré un total de 3 cas depuis le début de la vaccination. Ces 3 cas se caractérisent par un délai de survenue court après la vaccination (2 jours). L'extrême rareté de ces événements en pharmacovigilance amène le comité de suivi à effectuer des investigations supplémentaires, à les mettre sous surveillance spécifique et à les partager au niveau européen.
  - « Hémophilie » acquise : 2 premiers cas avec apparition d'auto-anticorps dirigés contre le facteur VIII ont été transmis au cours de la période. Les anticorps sont apparus entre 2 et 4 jours après la vaccination. A ce stade, le rôle du vaccin ne peut être exclu. Cet événement fera l'objet d'une surveillance spécifique.
- Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :
  - Zona
  - Troubles du rythme cardiaque
  - Thrombopénie/thrombopénie immunologique/hématomes spontanés
  - Déséquilibre diabétique dans des contextes de réactogénicité
  - Echecs vaccinaux
  - Syndromes de Guillain-Barré
- Signal confirmé
  - Hypertension artérielle

# Rapport de pharmacovigilance Moderna

- Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance :
  - Troubles du rythme
  - Zona
  - Réactogénicité après la 2e dose (malaises, syndrome pseudo-grippal)
- Signaux confirmés
  - Réactions retardées : ces réactions, bien décrites dans les essais cliniques avec le vaccin, sont en grande majorité non graves, à type de réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection, survenant avec un délai compris entre 4 et 31 jours après la vaccination (délai moyen à 8 j).
  - Troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle.
- .

# Delayed Cutaneous Reactions to mRNA-1273 Vaccines

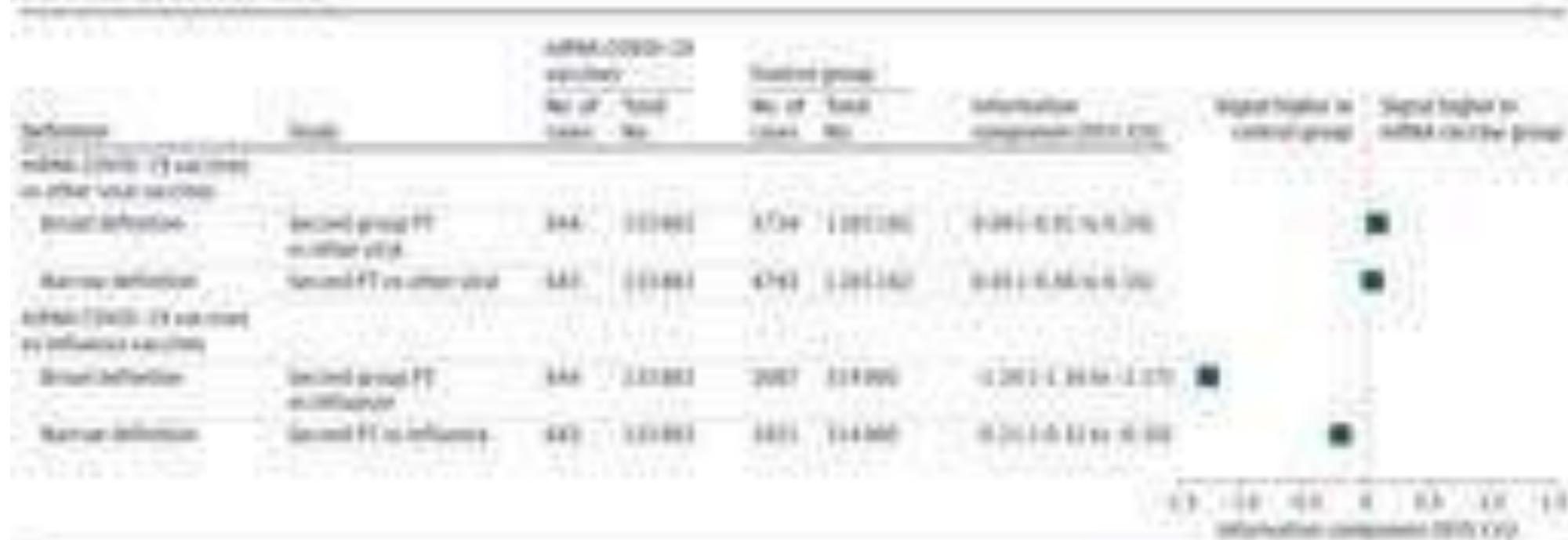


Une vaccination globalement  
bien tolérée

# Diapositives complémentaires

# Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines-Related Facial Paralysis in All Other Viral Vaccines and Influenza Vaccines Alone

Figure 3 Forest Plot of the Information Component Values of mRNA COVID-19 Vaccine-Related Facial Paralysis in All Other Viral Vaccines and Influenza Vaccines Alone



Number of facial paralysis cases (No. of cases) and total number of adverse drug reactions (No. Total No.) reported to the World Health Organization pharmacovigilance database are presented. Smallpox vaccine and facial paralysis were reported to the following National Center for Drug Safety Research

MedDRA preferred terms (the facial nerve disorder, facial paralysis, facial palsy, facial droop, eyelid/eyelid paralysis, eye/eyelid injury, ocular deviation) only in the facial paralysis IC. CI indicates confidence interval.

