



Intérêt de l'arrêt des traitements avant les vaccins?

Pr Jacques MOREL

Centre de référence MAISR : CERAINOM

Service de Rhumatologie

CHU et Université de Montpellier

UMR CNRS 9214 – Inserm U1046 et Labex MablImprove

Réseau F-CRIN: iREIVAC et CRI-IMIDIATE

G2I et FHU TIE: infection et Inflammation

Liens d'intérêts

Jacques MOREL

Intérêts financiers

Aucun

Liens durables ou permanents

Aucun

Essais cliniques: coordonnateur, investigateur principal, co-investigateur

Biogen, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier

Conférences: invitations en qualité d'intervenant

Abbvie, , Amgen, Biogen, BMS, Fresenius Kabi, Galapagos, Lilly, Médac, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi

Intérêts indirects: activités de conseil

Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, Galapagos, GSK, Lilly, Novartis, Sanofi

Réponse vaccinale sous traitements immuno-modulateurs/suppresseurs

Table 1 Immunosuppressant versus immunomodulatory drugs and their actions. Immunomodulatory drugs are usually biological therapeutics with specific, extracellular effects on a particular pathway/cell type. Immunosuppressive drugs are small molecule therapeutics with selective effects on intracellular pathways. We have placed JAK inhibitors (and methotrexate) as immunomodulatory drugs because, to date, their risk:benefit profile aligns more precisely with this category

Immunosuppressant—broad effects		Immunomodulators—specific effects/anti-inflammatory	
Drug	Effect	Drug	Effect
Azathioprine	Multiple—antiproliferative	TNF inhibition	Specific cytokine blockade
Mycophenolate	Purine biosynthesis—antiproliferative, especially lymphocytes	IL-6 receptor blockade	Specific cytokine blockade
Cyclophosphamide	Alkylating agent—antiproliferative	Rituximab	B-cell depletion
Ciclosporin	Calcineurin inhibitor—inhibition of lymphocyte signalling	Abatacept	Costimulation blockade (T-cell modulator)
Tacrolimus	Calcineurin inhibitor—inhibition of lymphocyte signalling	Anakinra	Specific cytokine blockade (IL-1)
Glucocorticoids	Multiple genomic effects on immune and inflammatory pathways	IL-17 inhibition	Specific cytokine blockade
Sirolimus	Inhibits mTOR—inhibits lymphocyte signalling and activation	Methotrexate	Folic acid antagonist—precise mode of action in IMIDs uncertain
		JAK inhibition	Selective inhibition of lymphocyte signalling

IL, interleukin; mTOR, mammalian target of rapamycin.

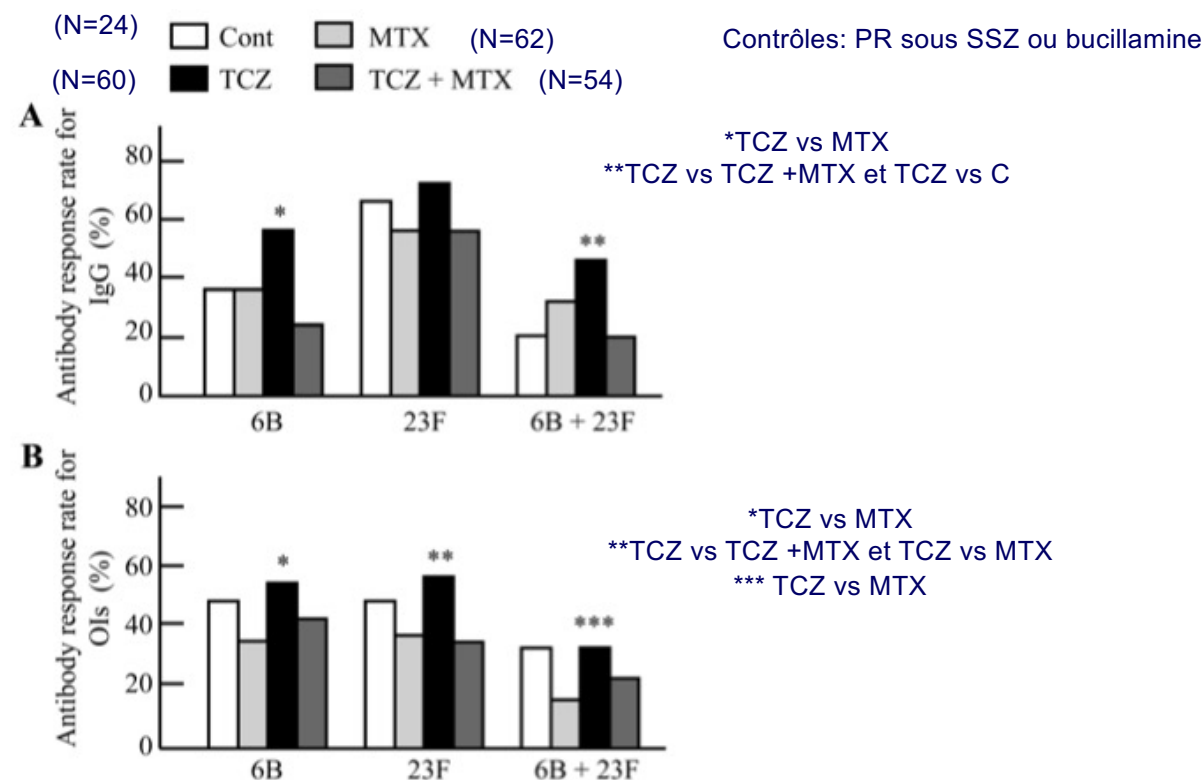
Réponses humorale post vaccinal et traitements

- **Le MTX** diminue la réponse vaccinale au vaccin contre le pneumocoque et la grippe
- **Les antiTNF α , le TCZ, les anti-IL17, les JAKi** ont peu d'effet sur la réponse vaccinale aux vaccins contre le pneumocoque, la grippe, la Covid-19.
- **Le Rituximab** diminue fortement la réponse vaccinale aux vaccins contre le pneumocoque, la grippe, la Covid-19 (dans les 2 mois qui suivent le RTX)
- **L'abatacept**: quelques données montrant une diminution de la réponse vaccinale (PPV23) et contre la Covid-19 mais des données limitées (PCV13)

C. Hua et al. Arthritis Care Research. 2011.
Fiches CRI-vaccins. Morel J
Furer V et al., Ann Rheum Dis. 2021.

Réponse vaccinale PPV23 sous tocilizumab

- 190 PR vaccinés avec du PPV23

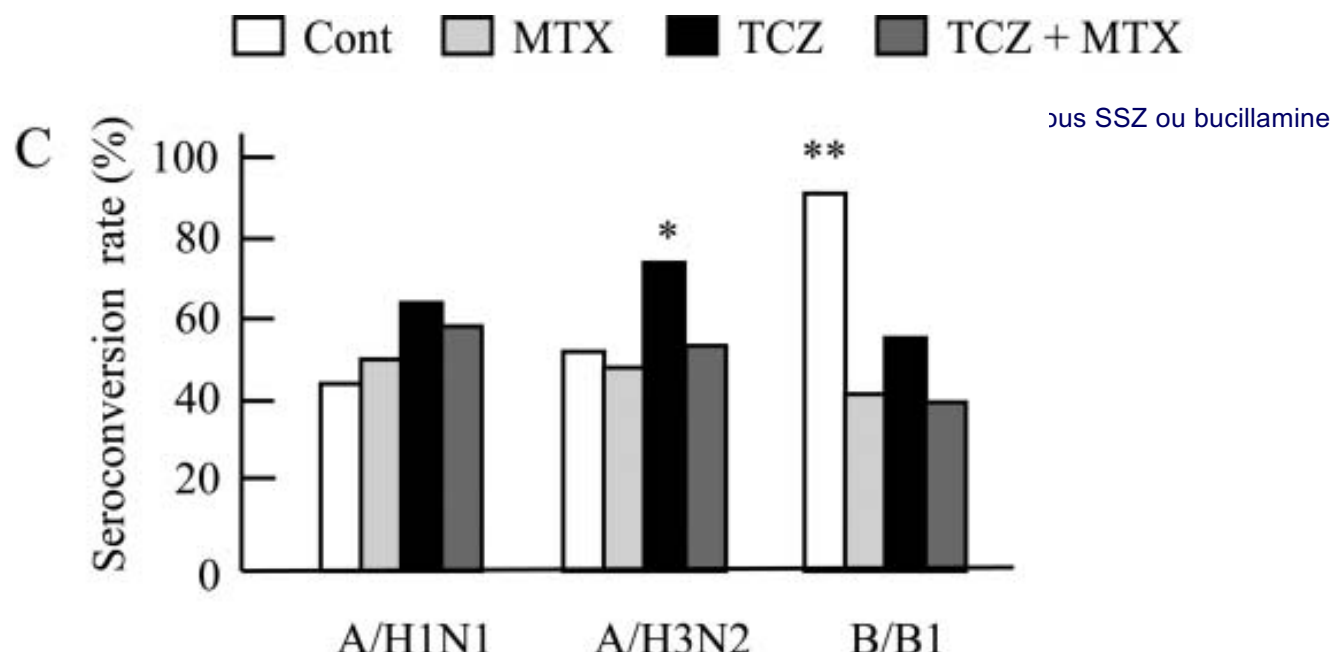


➔ Le TCZ seul n'influence pas la réponse vaccinale au PPV23

Shunsuke M et al. Ann Rheum Dis 2013.

Réponse vaccinale (grippe) sous tocilizumab

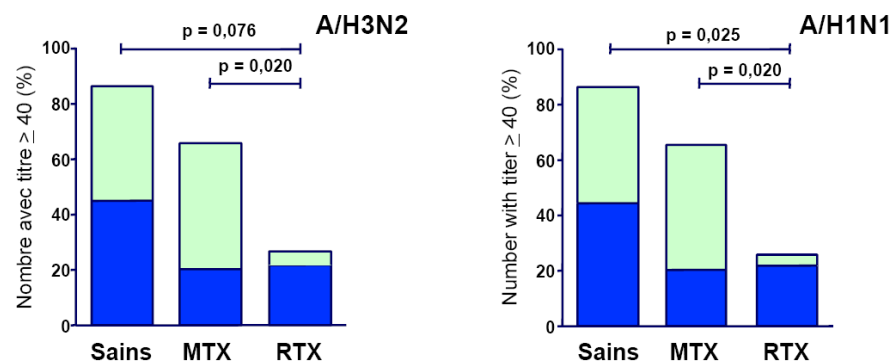
- 194 PR vaccinés avec 3 souches différentes de virus grippaux sous traitements



➔ Le TCZ n'influence pas la réponse vaccinal au vaccin contre la grippe

Vaccination anti-grippale - rituximab

Pourcentage de patients avec un titre d'anticorps protecteur (≥ 40) sous rituximab sous MTX et chez les sujets sains avant et après vaccination (bleu: avant; vert: après)



Titres moyens des Ac sous rituximab, sous MTX et chez les sujets sains

	Sous-groupes rituximab				
	Sujets sains (n = 29)	Groupe MTX (n = 20)	Groupe rituximab (n = 23)	Perfusion récente (1-2 mois) (n = 11)	Perfusion éloignée (6-10 mois) (n = 12)
Titre Ac moyen $\pm$ DS souche A/H1N1	Avant	14,6 $\pm$ 2,5	15,0 $\pm$ 2,0	11,3 $\pm$ 1,8	19,4 $\pm$ 2,0¶
	Après	47,6 $\pm$ 2,8 ‡§	18,5 $\pm$ 2,7	10,0 $\pm$ 1,6	32,7 $\pm$ 2,8 ‡¶
souche A/H3N2	Avant	13,9 $\pm$ 2,8	13,1 $\pm$ 2,3	10,0 $\pm$ 1,7	16,8 $\pm$ 2,7
	Après	34,2 $\pm$ 1,9 ‡§	14,4 $\pm$ 2,5	9,4 $\pm$ 2,1	21,2 $\pm$ 2,6 ‡¶
souche B	Avant	7,7 $\pm$ 1,9	8,9 $\pm$ 2,1	6,0 $\pm$ 1,6	12,6 $\pm$ 2,3¶
	Après	13,4 $\pm$ 2,5 ‡	10,9 $\pm$ 2,4	6,6 $\pm$ 1,6	17,3 $\pm$ 2,5¶

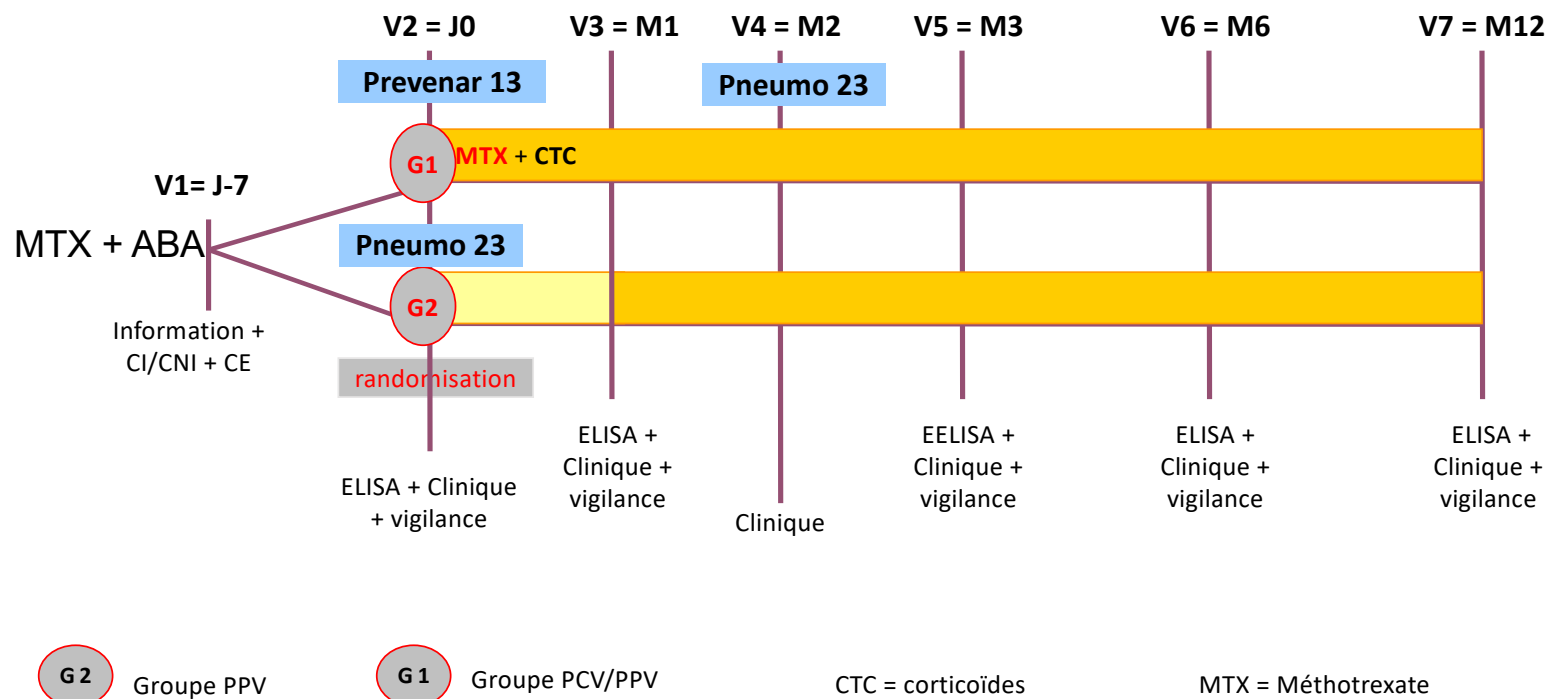
van Assen S et al., Arthritis Rheum 2010;62;75-81

† P 0,05 versus methotrexate (MTX) et versus rituximab.
‡ P 0,05 versus titre Ac pré vaccination .

§ P 0,05 versus rituximab group.
¶ P 0,05 versus perfusion rituximab récente.

Efficacité entre PPV23 et PCV13 sous abatacept: VACINA

La vaccination par le vaccin polysaccharidique est-elle aussi efficace que la vaccination avec le schéma PCV puis PPV en lors de l'introduction d'un traitement par abatacept chez un patient insuffisant répondeur à un traitement par MTX ou leflunomide ou traitements ciblés (RTX > 1 an)



Variable	Modality	All population N=79	Group1 PPSV23 N=40	Group 2 PCV 13 N=39
Age (years)	Mean ($\pm$ SD)	59.61 ($\pm$ 12.59)	58.08 ($\pm$ 13.74)	61.18 ($\pm$ 11.24)
Gender	Women	58 (73.42)	33 (82.50)	25 (64.10)
BMI (kg/m ²)	Mean ($\pm$ SD)	26.03 ($\pm$ 5.09)	26.76 ($\pm$ 6.17)	25.29 ($\pm$ 3.62)
Previous pneumococcal vaccine	Yes/ (%)	17 (21.52)	10 (25.00)	7 (17.95)
DAS28 CRP	Mean ($\pm$ SD)	4.33 ($\pm$ 0.90)	4.20 ($\pm$ 0.79)	4.46 ($\pm$ 1.00)
RF positive	Yes/ (%)	55 (70.51)	30 (75.00)	25 (64.10)
ACPA positive	Yes/ (%)	55 (70.51)	31 (77.50)	24 (61.54)
Erosive RA	Yes/ (%)	47 (61.04)	24 (60.00)	23 (58.97)
Lymphocytes count n/uL	Mean ($\pm$ SD)	1822.31 ($\pm$ 778.25)	2029.73 ($\pm$ 886.68)	1603.97 ($\pm$ 579.90)
MTX	Yes/ (%)	63 (79.75)	32 (80.00)	31 (79.49)
MTX dose (mg/w)	Mean ($\pm$ SD)	15.67 ($\pm$ 4.52)	15.63 ($\pm$ 5.12)	15.73 ($\pm$ 3.88)
Leflunomide	Yes/ (%)	8 (10.13)	4 (10.00)	4 (10.26)
Steroids	Yes/ (%)	33 (41.77)	16 (40.00)	17 (43.59)
Steroid dose (mg/d)	Mean ($\pm$ SD)	7.77 ($\pm$ 2.42)	7.50 ($\pm$ 2.58)	8.03 ($\pm$ 2.30)

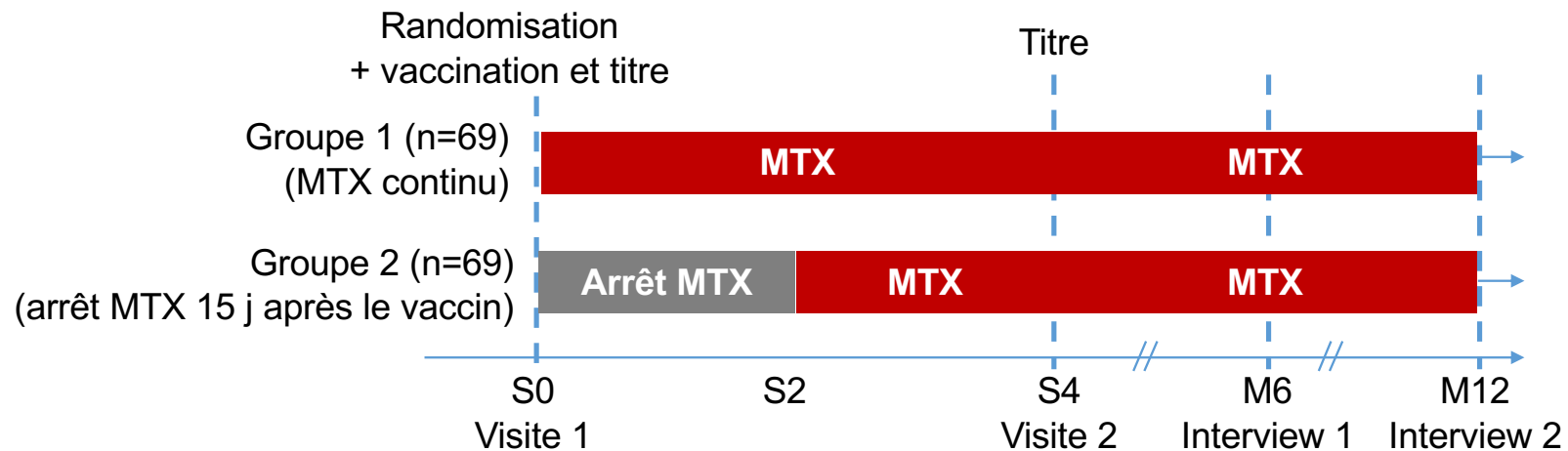
Critère de jugement principal

- Définition d'un patient répondeur: doublement du titre des Ac pour 3/5 serotypes d'intérêt ((1, 3, 14, 7F, 19A)
- Comparaison des taux de répondeurs entre G1 et G2 (Test du Chi-2 (risque alpha de 5% et une puissance de 80%)

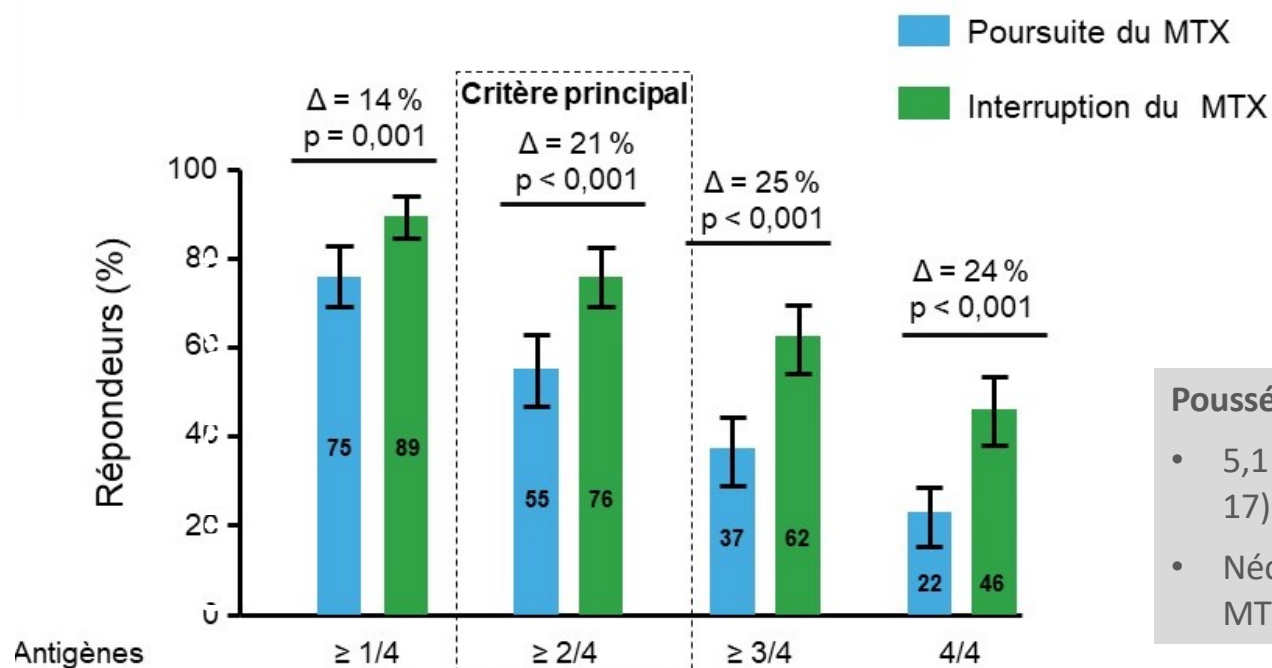
Endpoint	Total	PPSV	PCV	p	RR [95% CI]
ITT: Responders at 1 month (n (% col))	34/79 (43.04)	19/40 (47.50)	15/39 (38.46)	0.42	1.2350 [0.7390 ; 2.0640]
PP: Responders at 1 month (n (% col))	26/64 (40.63)	13/32 (40.63)	13/32 (40.63)	1.00	1.0000 0.5530 ; 1.8083]

Réponse vaccinale après arrêt du MTX

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



Réponse vaccinale après arrêt du MTX



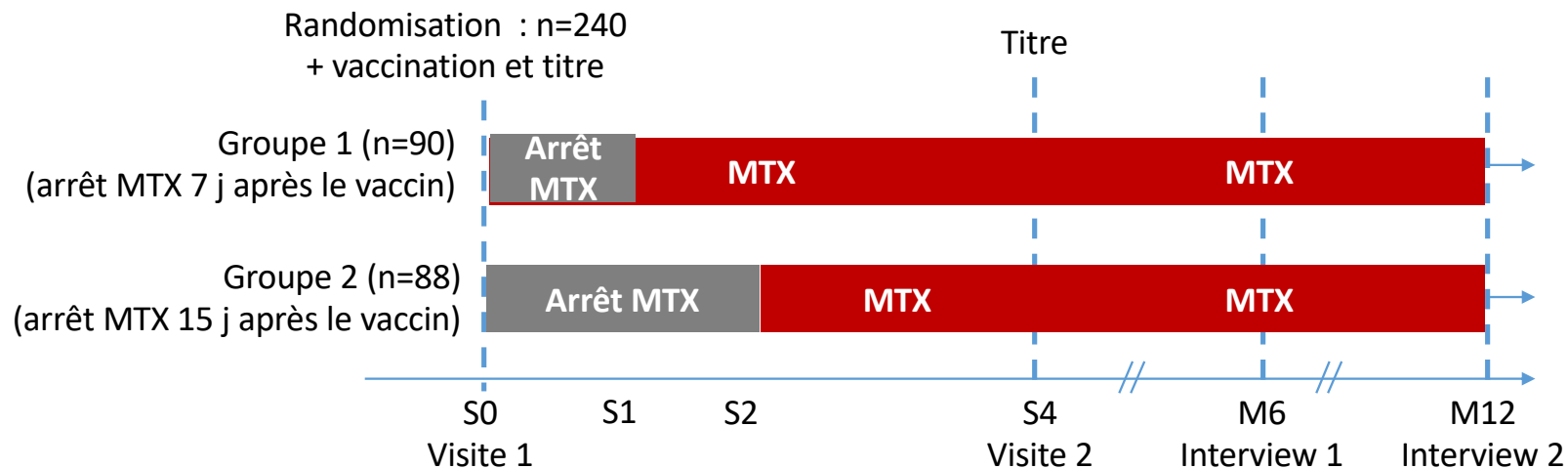
Poussée de PR dans la période postvaccinale

- 5,1 % (n = 8) groupe arrêt MTX versus 10,6 % (n = 17) groupe maintien MTX
- Nécessité de traitement pour 4,5 % du groupe arrêt MTX versus 4,3 % du groupe maintien

Peut-on réduire ce délai à une semaine?

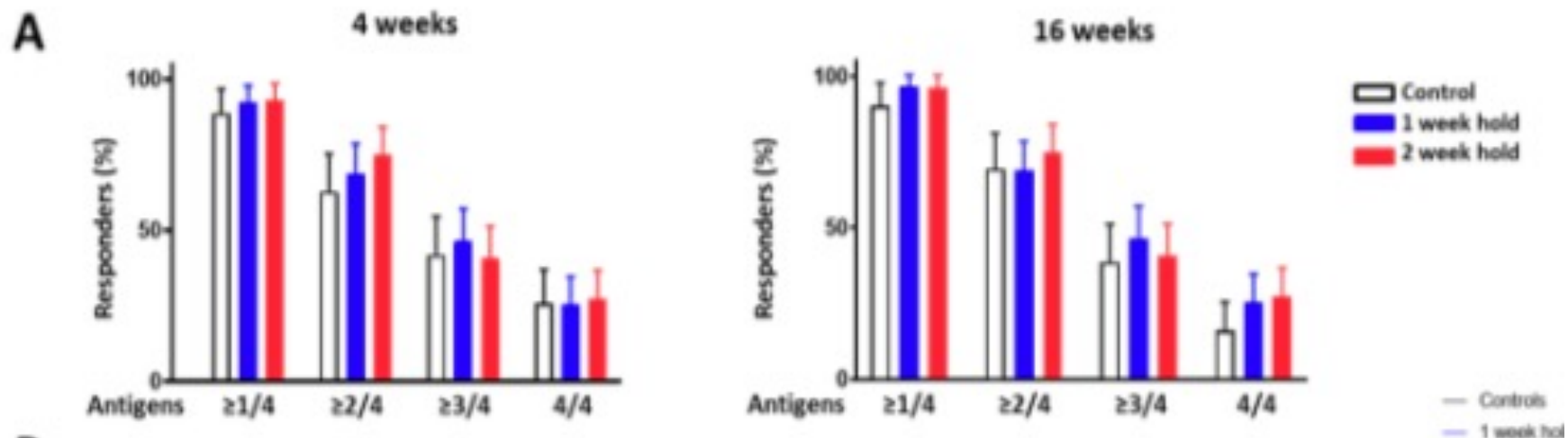
Réponse vaccinale après arrêt du MTX

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



Réponse vaccinale après 1 ou 2 semaines d'arrêt du MTX

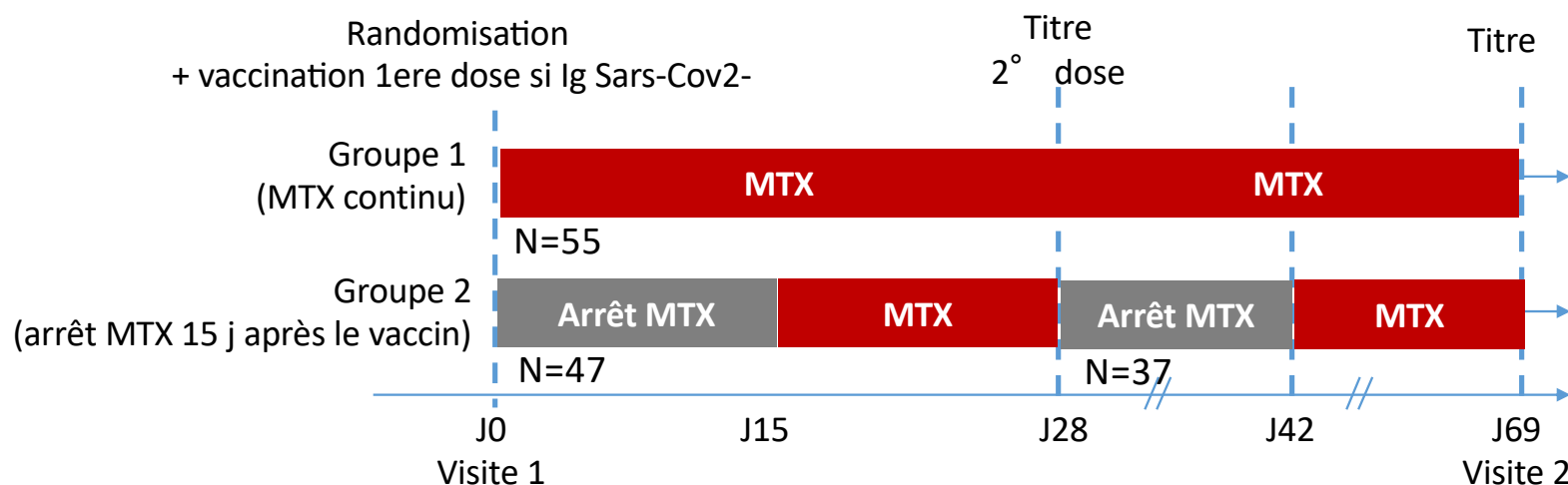
- 85 % de femmes, âges moyens 59 ans, DAS 28 2,2; dose moyenne MTX 12,5 mg/semaine
- 45 % traités par CTC (dose moyenne 4 mg/jour)
- Co-traitements 25 % HCQ, 20 % LEF, 15-20 % bDMARDs
- 62 sujets contrôles



Faut-il arrêter le MTX pour la vaccination contre la Covid-19 ?

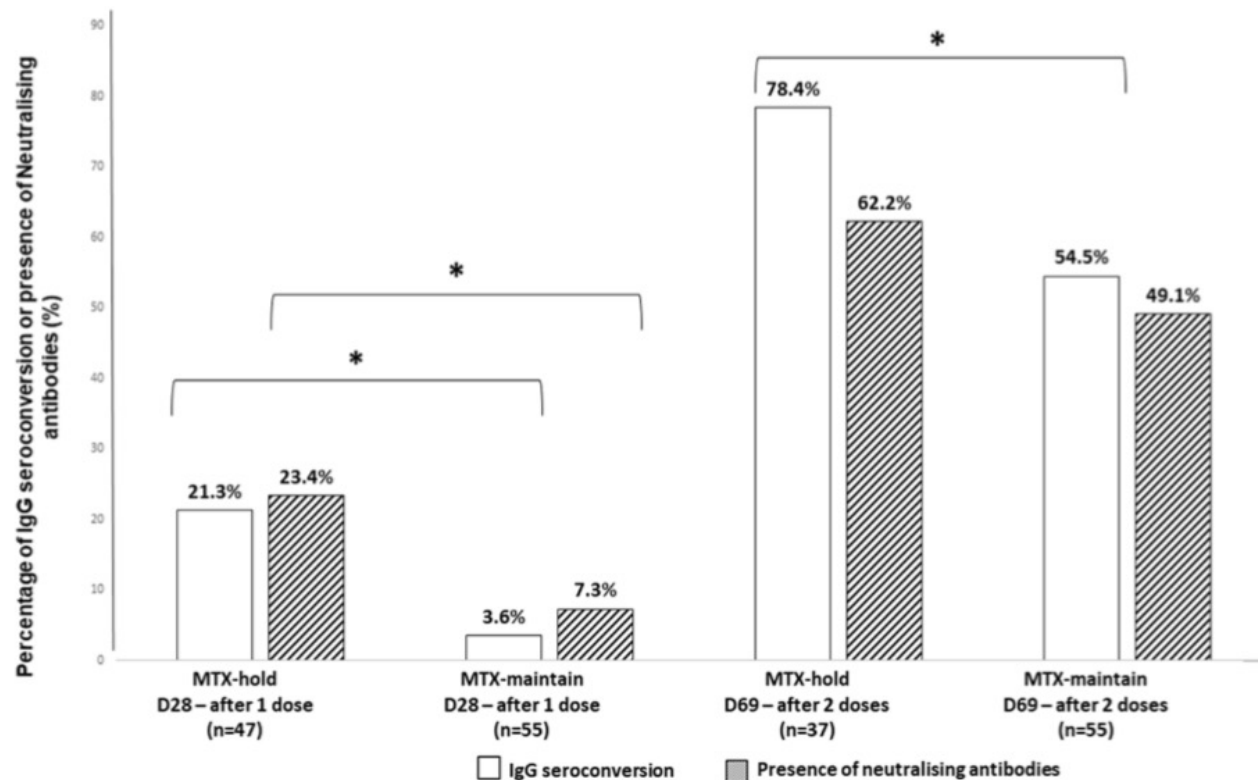
Réponse vaccinale après arrêt du MTX dans la PR

- Essai randomisé contrôlé comparant 2 stratégies vaccinales contre la Covid-19 (Sinovac: vaccin virus entier inactivé+adjuvant) chez des patients atteints de PR traités par MTX



Arrêt du MTX et réponse vaccinale anti-Covid-19 (Sinovac: vaccin virus entier inactivé+adjuvant)

Réponse vaccinale après arrêt du MTX 2 semaines suivant le vaccin



Arrêt du MTX et activité de la PR (Sinovac)

Activité de la PR après arrêt du MTX: évaluation en aveugle

Table 4 Disease activity analyses after the first and second dose of the Sinovac-CoronaVac vaccine in patients with rheumatoid arthritis

		After first dose (D28)	P value	After second dose (D69)	P value	At any moment	P value
Δ DAS28-CRP ≥ 1.2 or Δ DAS28-CRP ≥ 0.6 + DAS28-CRP > 3.2	MTX-hold (n=60)	7 (11.7)	0.576	12 (20)	0.188	22 (36.7)	0.094
	MTX-maintain (n=69)	6 (8.7)		8 (11.6)		16 (23.2)	
CDAI > 10	MTX-hold (n=60)	13 (21.7)	0.122	19 (31.7)	0.011	23 (38.3)	0.024
	MTX-maintain (n=69)	8 (11.6)		9 (13)		14 (20.3)	
Patient impression of disease flare	MTX-hold (n=60)	6 (10)	0.577	8 (13.3)	0.044	14 (23.3)	0.022
	MTX-maintain (n=69)	5 (7.2)		2 (2.3)		6 (8.7)	

For safety analyses, all patients who adhered to the protocol were included.

Results are expressed in n (%) and compared with χ^2 or Fisher's exact test, as appropriate, as two-sided analyses.

CDAI, Clinical Disease Activity Index; D28, day 28; D69, day 69; DAS28-CRP, Disease Activity Score with 28 joints and C reactive protein; MTX, methotrexate; Δ DAS28-CRP, variation of DAS28-CRP score.

Faut-il arrêter les traitements pour vacciner contre la Covid-19?



8.	In patients with RMDs not using immunomodulatory or immunosuppressive treatment, SARS-CoV-2 vaccination should precede a treatment start with such therapy if clinically feasible.	9.6 (1.1)	93
9.	In patients with RMDs using rituximab or another B-cell depleting therapy, SARS-CoV-2 vaccination should be scheduled in a way to optimise vaccine immunogenicity.	9.6 (1.1)	96

Arrêt temporaire des traitements conventionnels et vaccins anti-Covid-19



Délai entre l'administration des vaccins ARNm anti-Covid et les AINS, AIS, ou sDMARD, selon les recommandations américaines (ACR)

Traitements	Anti-inflammatoires		sDMARDs		
	AINS	AIS	Méthotrexate Léflunomide Azathioprine Mycofénoate Mofétil Sulfasalazine	Hydroxychloroquine	Cyclophosphamide IV
Délai entre vaccin et traitement	Arrêt 24 heures avant le vaccin	Pas d'arrêt	Arrêt 1 à 2 semaines après chaque dose	Pas d'arrêt	Arrêt 1 semaine après chaque dose de vaccin si l'activité le permet

sDMARD : traitement de fond synthétique ; AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien
 ACR : American College of Rheumatology

Curtis J et al. *Arthritis Rheumatology*. 2022. 74; ppe21-e36

Arrêt temporaire des traitements ciblés et vaccins anti-Covid-19

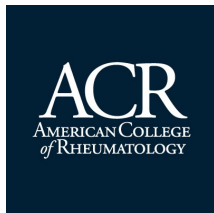


Tableau – Délai entre l'administration des vaccins ARNm anti-Covid et les tDMARD, selon les recommandations américaines (ACR)

Traitement	Ac anti-TNF Ac anti-IL6R Ac anti-IL-1Ra	Ustékinumab Ac anti-IL-17 Ac anti-IL23	Bélimumab	JAKi	Abatacept	Rituximab
Délai entre vaccin et traitement	Pas de consensus	Pas de consensus	Arrêt 1 à 2 semaines après chaque dose de vaccin	Arrêt 1 semaine après chaque dose	- Sous cutanée : arrêt 1 à 2 semaines après chaque dose de vaccin - IV : dose 1 semaine avant l'administration de l'abatacept IV	Discuter du moment le plus opportun pour réaliser le vaccin (dosage CD19 ou 1 mois avant le prochain RTX)

tDMARD : traitement de fond ciblé ; Ac : Anticorps; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; IL-1R : récepteur de l'interleukine 1
JAKi : inhibiteur des Janus Activated Kinases; ACR : American College of Rheumatology; IV: intra-veineux

Conclusions

- Avant l'initiation des traitements de fond dans le meilleur des cas
- Si la maladie le permet, arrêt du MTX (LEF, AZA, MMF) 1 à 2 semaines après chaque dose de vaccin
- Pas d'arrêt pour les anti-cytokiniques
- Pour le RTX réaliser les vaccins avant, ou s'éloigner de la dose de RTX (5 mois après) mais à adapter à la circulation virale et ne pas hésiter à vacciner si la circulation virale est forte
- Arrêt pour l'abatacept 1 à 2 semaines après la vaccination

eular

***Centre of Excellence in Rheumatology
2014 – 2019 et 2019-2024***

Department of Rheumatology
University Hospital Montpellier-Nîmes
Rheumatology Department

