



# RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

**29 et 30 SEPTEMBRE  
2022**

UIC-P - Espaces Congrès  
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

IMAGE FREEPIK

Sous l'égide de :





RENCONTRES  
EN IMMUNOLOGIE  
& IMMUNOTHERAPIE  
PRATIQUES

# Vaccination COVID 19 maladies auto-immunes et leurs traitements de la présentation

**Samuel Bitoun**

**Chef de clinique**

**Service de rhumatologie**

**Hôpital Bicêtre AP-HP**

**29 et 30 SEPTEMBRE 2022**

UIC-P - Espaces Congrès  
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :



# Conflit d'interet

- Aucun

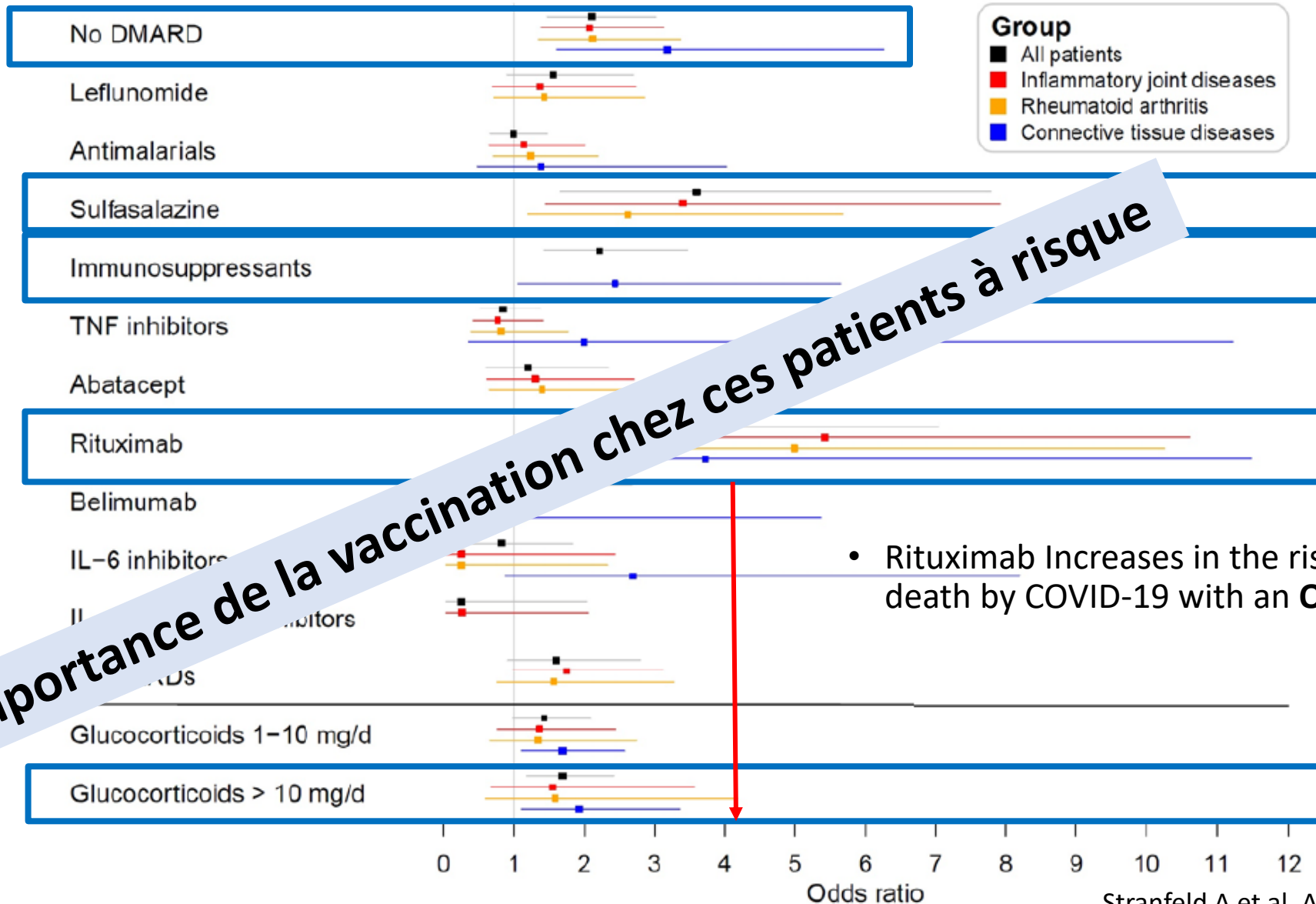
# Sommaire

- Rituximab
  - Vaccination
  - Substitution
- JAKi
- Methotrexate



# Les traitements qui augmentent le risque de mourir

## Comparaison / Methotrexate



# Cas clinique #1

- Patiente de 60 ans présentant une PR active sous méthotrexate.
- Antécédent de tuberculose non traité par antibiotiques
- Non vacciné pour le COVID19.
- Après vos explications elle accepte la vaccination
- Vous décidez d'un traitement par rituximab

## Question 1

Quand réalisez vous la première dose de vaccination?

- A 15 jours après la première perfusion de Rituximab
- B 7 jours après la première perfusion de Rituximab
- C 15 jours avant la première perfusion de Rituximab
- D 1,5 mois avant la première perfusion de Rituximab
- E 5 mois après la première perfusion

## Question 1

Quand réalisez vous la première dose de vaccination?

- A 15 jours après la première perfusion de Rituximab
- B 7 jours après la première perfusion de Rituximab
- C 15 jours avant la première perfusion de Rituximab
- D 1,5 mois avant la première perfusion de Rituximab
- E 5 mois après la première perfusion

## Question 2

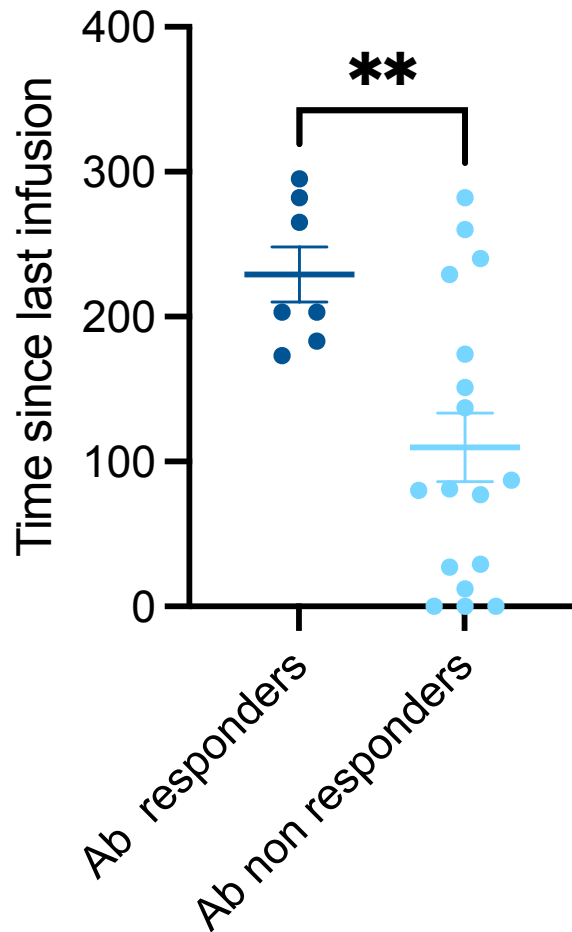
- Quand réalisez vous la première dose de vaccination chez un patient atteint de vascularite à ANCA avec atteinte rénale dialysé?
- A 15 jours avant
- B 1 mois avant
- C Le jour du premier Rituximab réalisé en urgence
- D 5 mois après la perfusion
- E 5,5 mois après la perfusion



## Question 2

- Quand réalisez vous la première dose de vaccination chez un patient atteint de vascularite à ANCA avec atteinte rénale dialysé?
- A 15 jours avant
- B 1 mois avant
- C Le jour du premier Rituximab réalisé en urgence
- D 5 mois après la perfusion
- E 5,5 mois après la perfusion

# Réponse selon de délais par rapport à la dernière perfusion



- Pas de réponse anticorps si Rituximab dans les 6 derniers mois

## Question 2

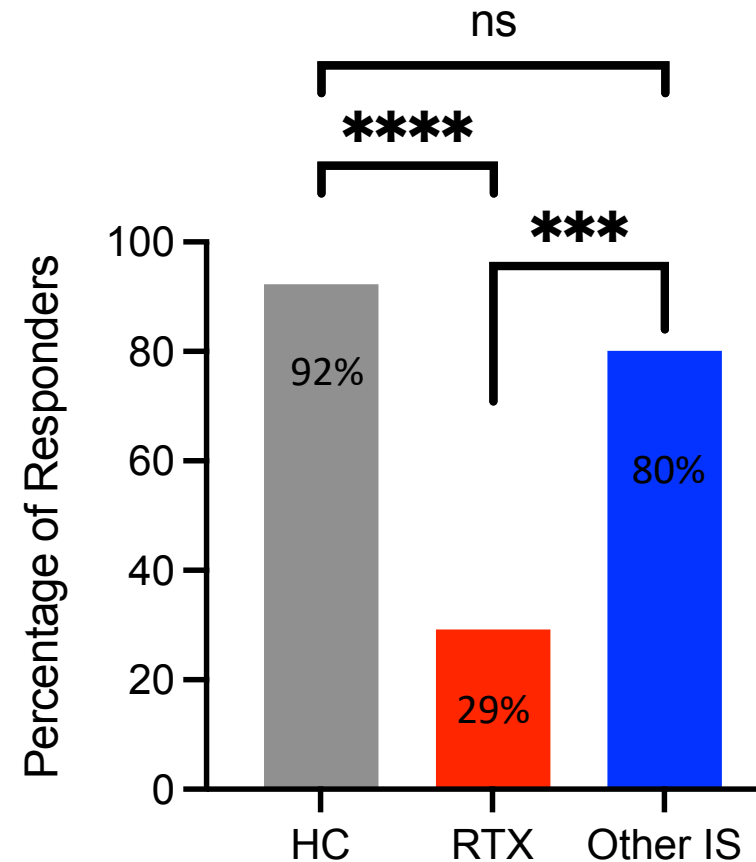
- Quand réalisez vous la première dose de vaccination chez un patient atteint de vascularite à ANCA avec atteinte rénale dialysé
- A 15 jours avant
- B 1 mois avant
- C Le jour du premier Rituximab réalisé en urgence
- D 5 mois après la perfusion
- E 5,5 mois après la perfusion

# Réponse à la primo vaccination et rituximab

**Table 4** Immunogenicity of the BNT162b2 messenger RNA vaccine according to the use of immunosuppressive treatments in comparison with controls

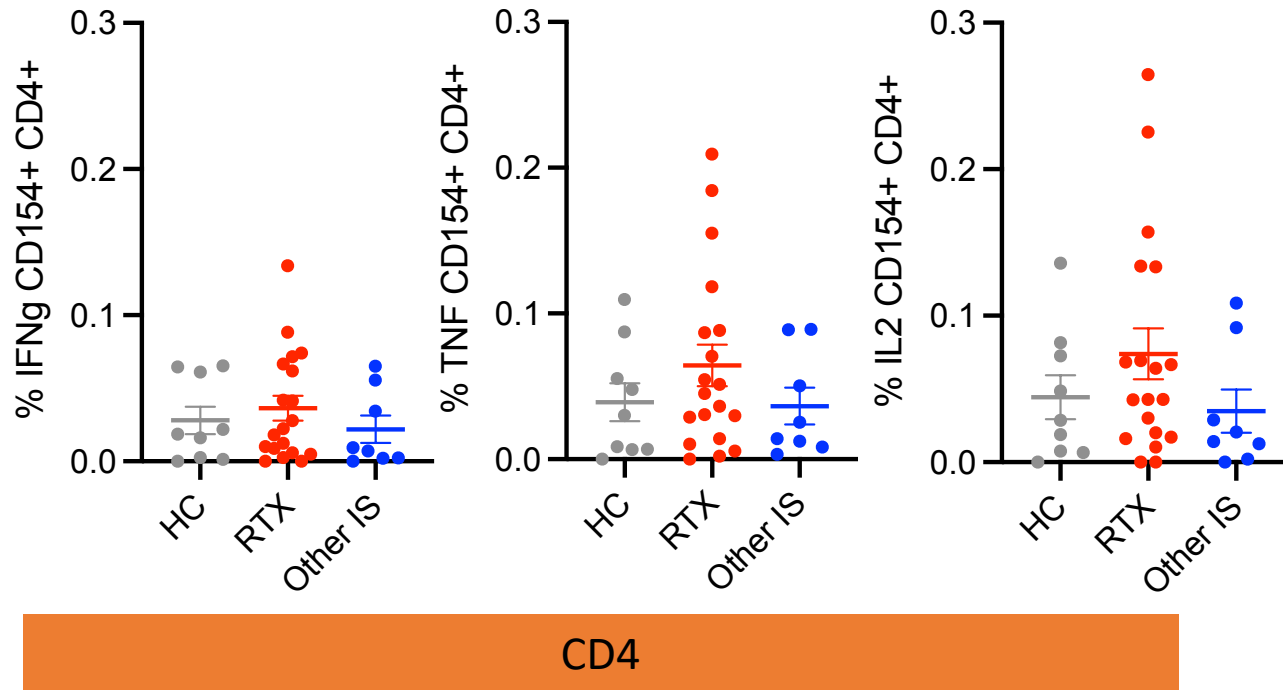
Immunosuppressive treatments, n	Seropositivity rate, n (%)	P value
GC, n=130	86 (66)	<0.0001
GC monotherapy, n=13	10 (77)	<0.0001
MTX, n=176	148 (84)	<0.0001
MTX monotherapy, n=41	38 (92)	0.02
HCQ, n=133	120 (90)	0.001
HCQ monotherapy, n=50	49 (98)	0.65
LEF, n=28	25 (89)	0.004
LEF monotherapy, n=11	11 (100)	NA
TNFi, n=172	167 (97)	0.15
TNFi monotherapy, n=121	119 (98)	0.48
TNFi +MTX, n=29	27 (93)	0.04
IL6i, n=37	37 (100)	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA
Anti-CD20, n=87	36 (41)	<0.0001
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39)	<0.0001
Rituximab+MTX, n=14	5 (36)	<0.0001

• Furer et al ARD 2021



• Bitoun et al A&R 2021

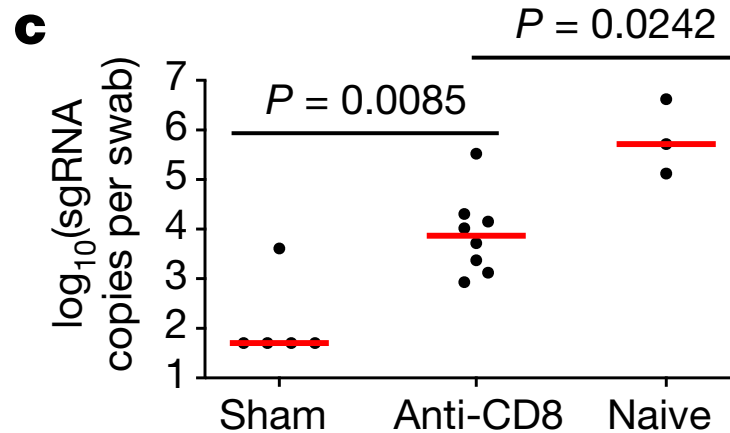
# Réponse cellulaire T et rituximab



- Pas de difference de réponse T CD4 et CD8 entre des soignants et les patient MAI et ceux traités par Rituximab
- Autant les vacciner tout de suite



Quel niveau de protection fourni par la réponse T  
chez les patients rituximab sans réponse  
anticorps?



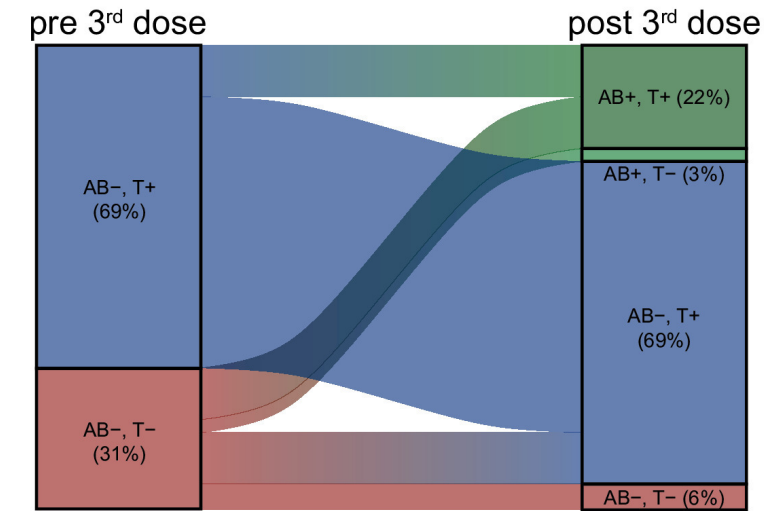
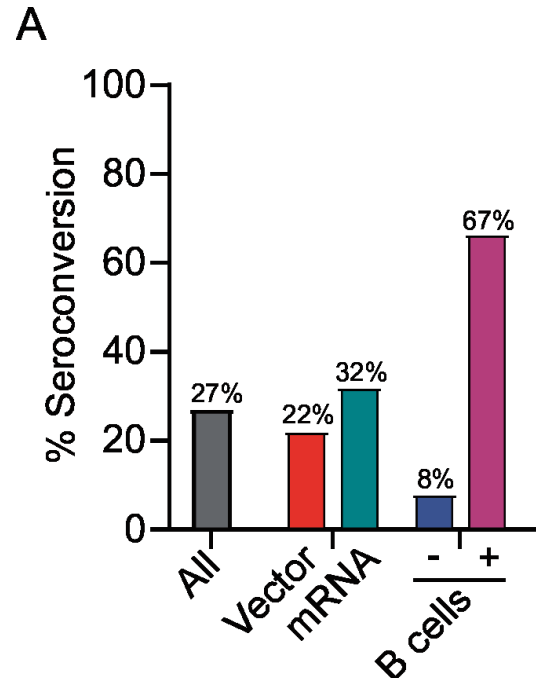
- Etude chez le singe montre que la déplétion CD8 dans une condition avec faible taux d'anticorps conduit à une plus grande réplication si réinfection

# Cas clinique #1

- Vous décidez de débiter un traitement par Rituximab pour sa PR
- Elle accepte la vaccination pour le COVID -19
- Patient vacciné 2 fois par vaccin mRNA puis rituximab 15 jours plus tard
- Pas de réponse anticorps à 1 mois, vous réalisez une 3ème dose.

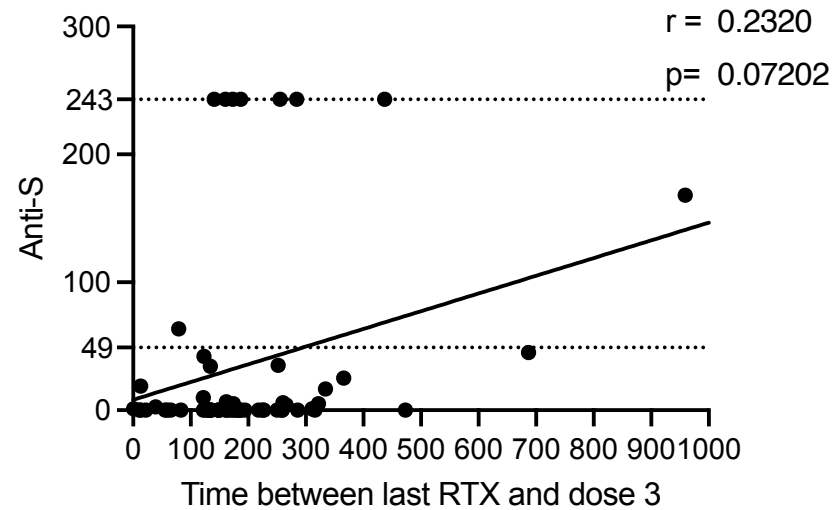
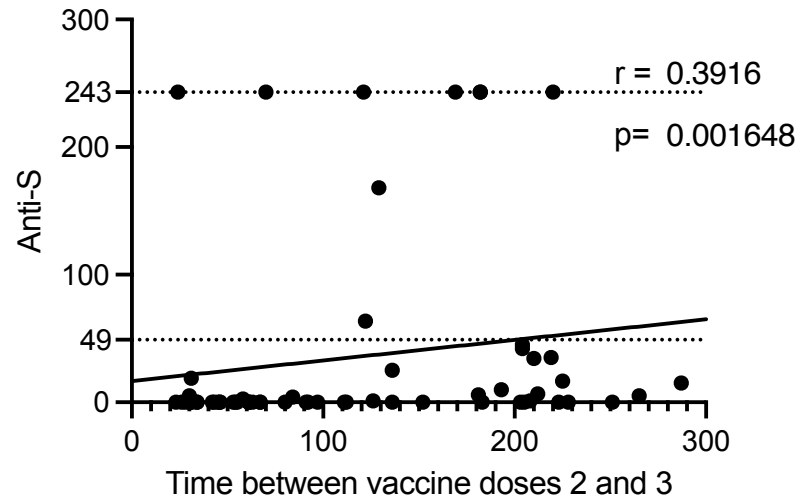
Quelles sont les chances de séroconversion dans cette situation?

# Chances de séroconversion après 3<sup>e</sup> dose si absence de réponse



- Séroconversion neutralisante:
- 14,5% dans notre étude française
- Entre 22 et 32% dans étude allemande
- Réponse T chez 94% des patients.

# Délais entre dose 2 et 3 et entre ritux et dose 3

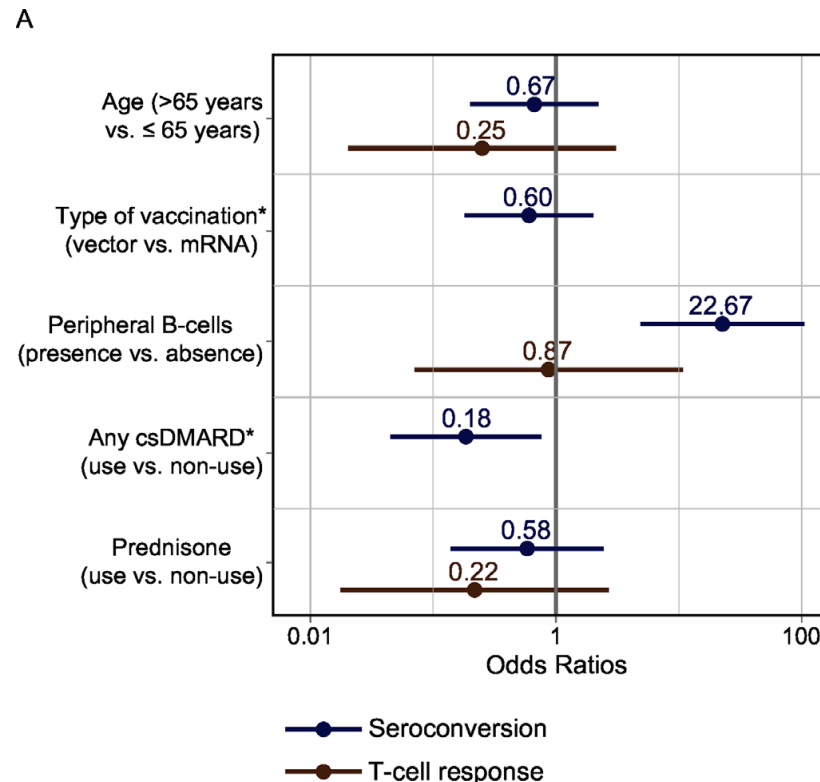


- 3 mois après ritux certain patients répondent
- Réaliser plutôt après 3 mois.



# Facteurs associés à la réponse à la 3<sup>ème</sup> dose?

- Une réponse détectable mais non neutralisante après la 2<sup>ème</sup> dose



# Cas clinique #1

- Toujours pas de réponse anticorps.

# Quelles sont les options?

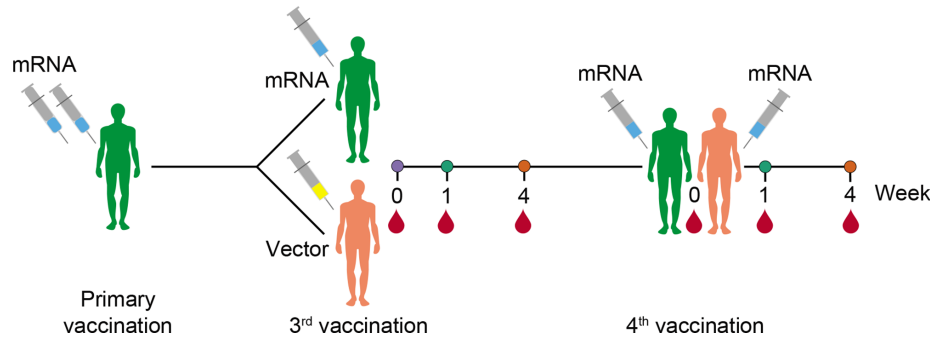
- 1)
- 2)
- 3)

# Quelles sont les options?

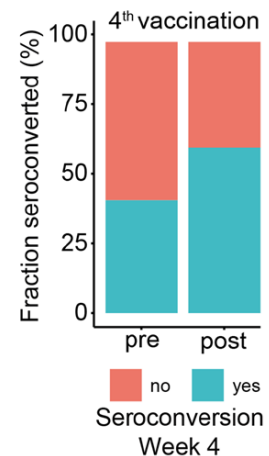
- 1) Revacciner 4 ème dose
- 2) Substitution
- 3) Les 2?

# Séroconversion après une 4ème dose

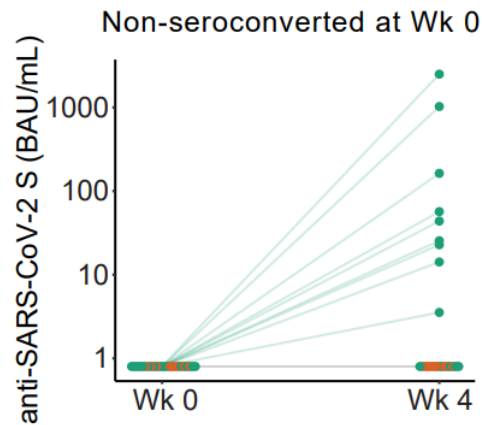
B



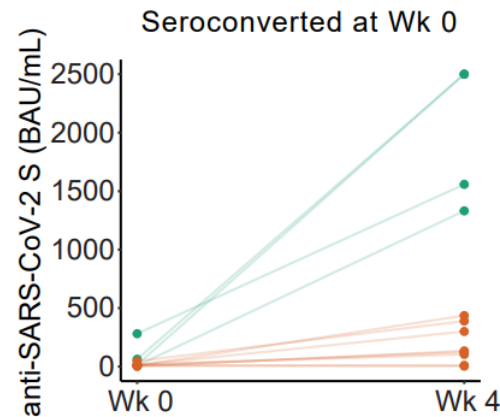
- Ajouter une 4eme dose améliore encore la réponse après la 3eme dose
- Augmentation de 33% avant 4eme à 58% après
- Sauf si rituximab entre les 2 doses.



A



B



Rituximab treatment  
between 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> vaccination

● No ● Yes



# Séroconversion après une 4<sup>ème</sup> dose

- Chez les patients toujours non répondeurs après 3 doses :
- Taux de réponse 57% (4/7)

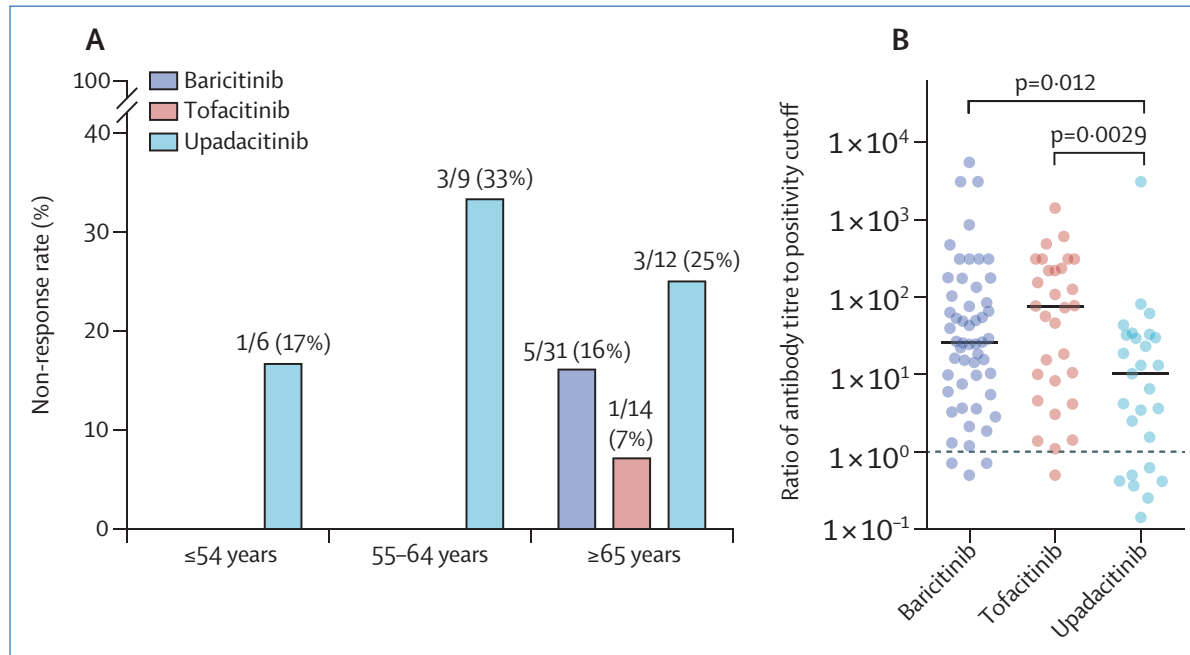
# Focus Anticorps monoclonaux

COVID-19 Monoclonal Antibodies	Route	Pre- Exposure Prophylaxis (PrEP)	Post-Exposure Prophylaxis	Treatment for active infection	Evidence for effectiveness vs. Omicron variant	EUA Status
<b>Tixagevimab + Cilgavimab (Evusheld)<sup>1</sup></b>	<b>IM x 2 doses</b>	✓	∅	∅	✓	<b>Granted 12/8/21 Dose revision 2/24/22</b>
<b>Bebtelovimab</b>	<b>IV</b>	∅	∅	✓ (non- hospitalized patients)	✓	<b>Granted 2/11/22<sup>2</sup></b>
<b>Sotrovimab<sup>3</sup></b>	<b>IV</b>	∅	∅	✓	Limited	<b>Granted 5/26/21 Revoked 4/5/22<sup>4</sup></b>
<b>Bamlanivimab + Etesevimab</b>	<b>IV</b>	∅	✓	✓	∅	<b>Granted 2/9/21; revoked 1/24/22<sup>4</sup></b>
<b>Casirivimab + Imdevimab (REGEN- COV)</b>	<b>IV or SC</b>	∅	✓	✓	∅	<b>Granted 8/10/21; revoked 1/24/22<sup>4</sup></b>

# Risque d'infection chez patients RTX vaccinés

- 4,4% d'infection ( avant décembre 2021) 74/1696
- 91% après schéma vaccinal complet
- 39% hospitalisation 14,1% réanimation 8,1% décès
- Pas d'association avec le nombre de doses
- Administration d'anticorps thérapeutiques (Casi/Inde)
  - 1/21 hospitalisation 4,7%

# JAK inhibiteurs



- Diminution du taux de réponse particulièrement avec l'upadacitinib

# Cas clinique #3

- Vous être en consultation avec Mme Y 55 ans qui à une spondyloarthrie axiale et périphérique sous Adalimumab et méthotrexate
- Elle a eu 3 doses de vaccin COVID dont la dernière il y a plus de 6 mois
- Elle rechigne à faire une 4 eme dose

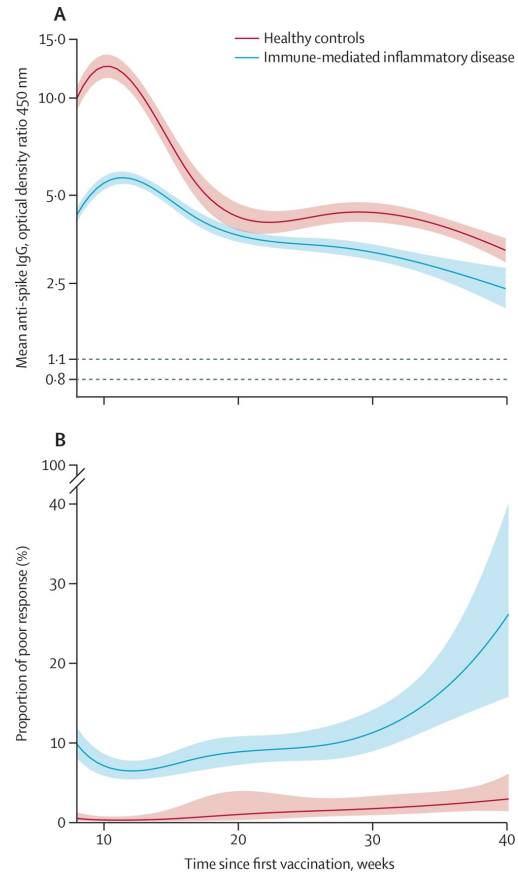
# Cas clinique #3

- Quels sont vos arguments pour la convaincre?
- A La réponse est plus faible chez les patients atteints de MAI
- B La réponse dure aussi longtemps dans les MAI
- C La réponse neutralisante dure moins longtemps

# Cas clinique #3

- Quels sont vos arguments pour la convaincre?
- A La réponse est plus faible chez les patients atteints de MAI
- B La réponse dure aussi longtemps dans les MAI
- C La réponse neutralisante dure moins longtemps

# Durée de la réponse vaccinale

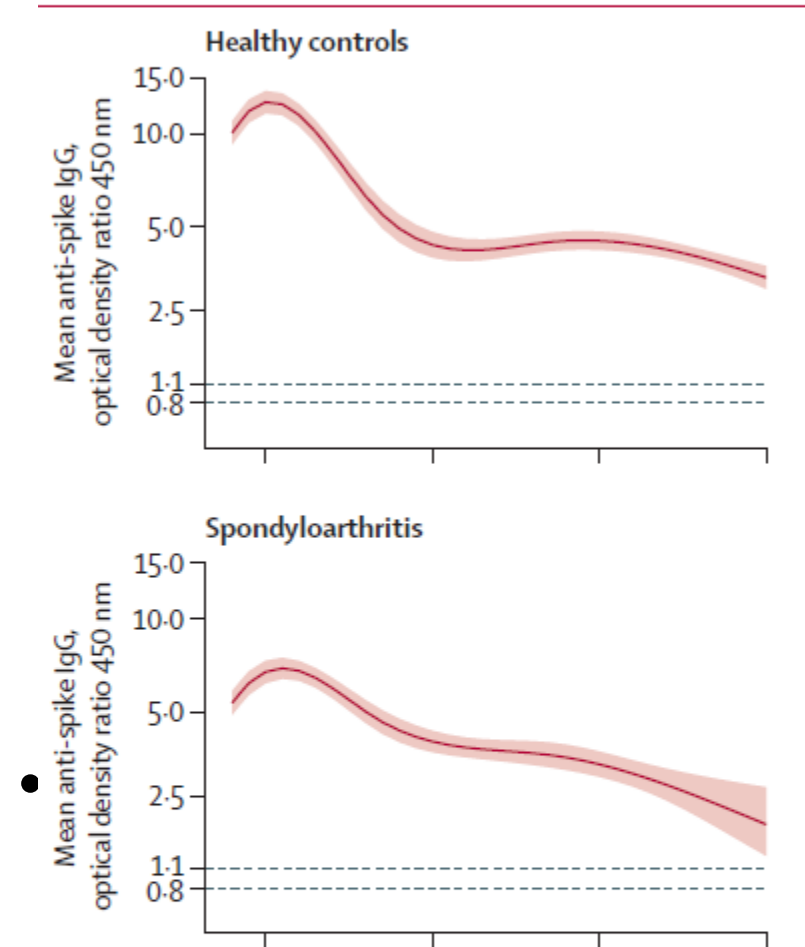


- Perte de la protection début à 30 semaines (7 mois)

• Simon et al Lancet Rheum 2022

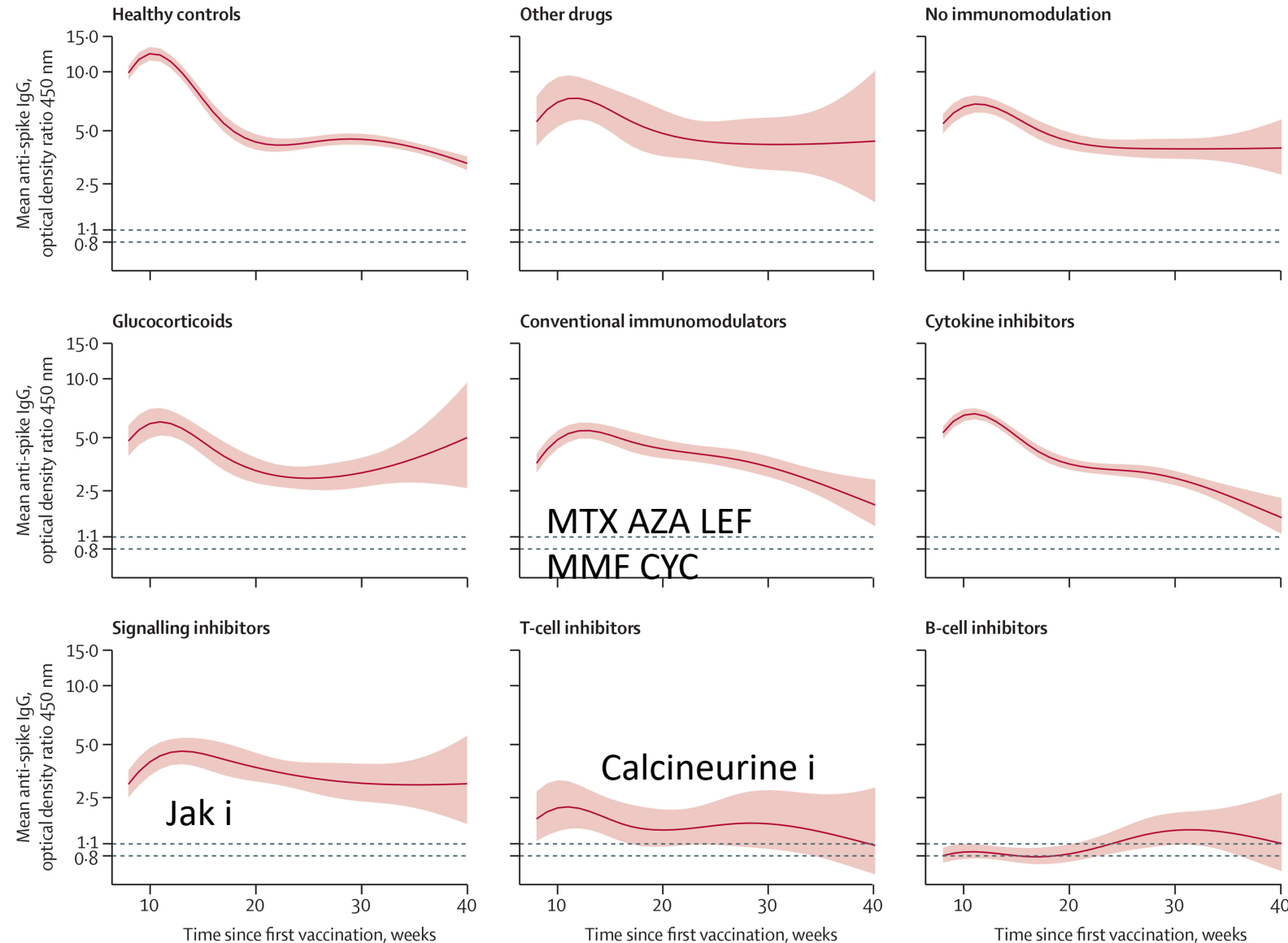


# Sa maladie



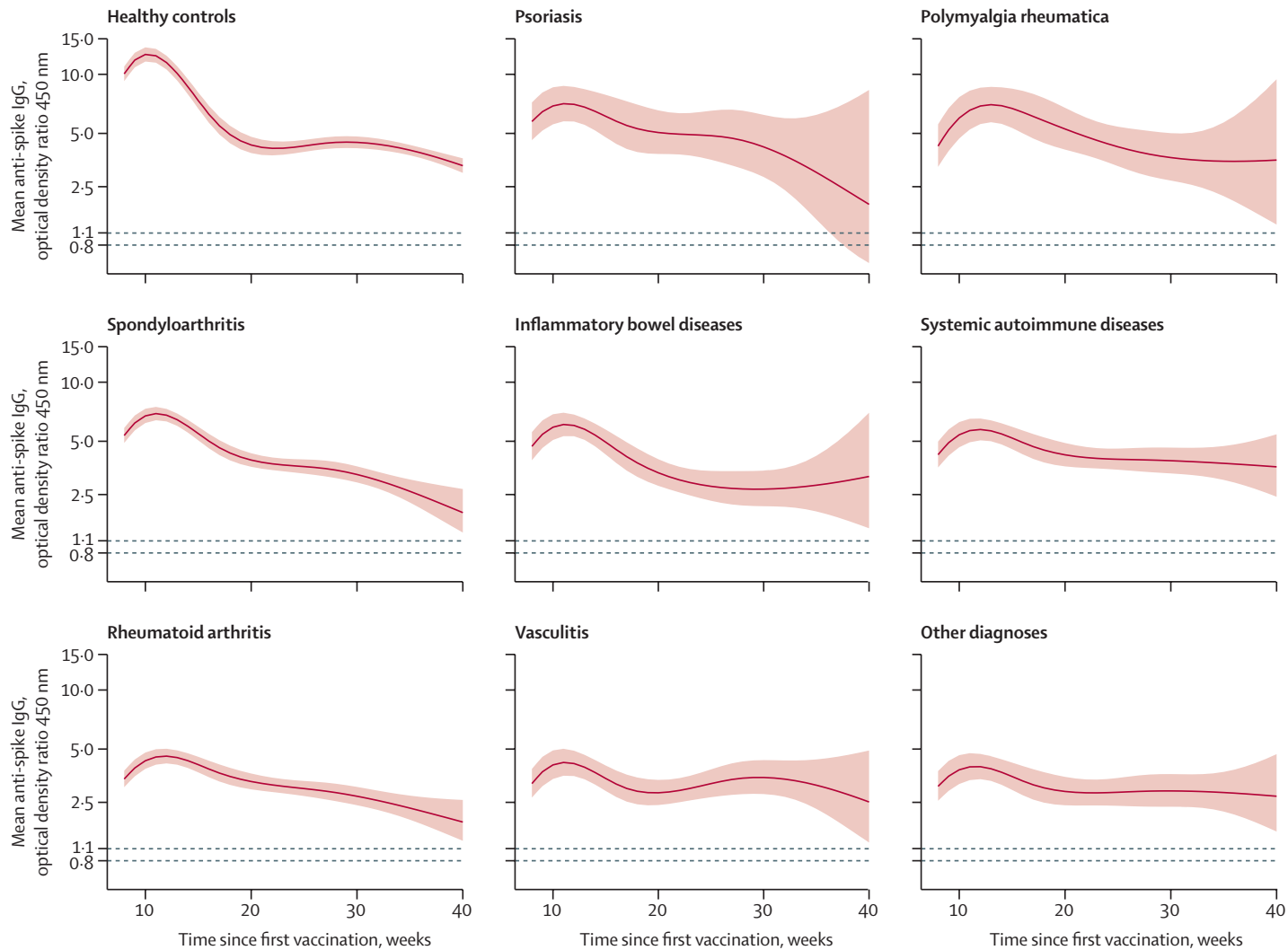
- Simon et al Lancet Rheum 2022

# Son traitement



Tous ont un effet

# Réponse anticorps par maladie au cours du temps.



- Ajusté pour le sexe et l'âge

# Le risque de poussée

**Table 4** Flares and AEs stratified by inflammatory RMD disease group

		Inflammatory joint diseases (n=2977)	Connective tissue diseases (n=928)	Vasculitis (n=593)
Flare following vaccination	Yes	151 (5)	29 (3)	19 (3)
	No	2260 (76)	784 (85)	561 (95)
	Unknown/missing	566 (19)	115 (12)	13 (2)
Severity of flare	Mild/minor	51 (2)	13 (1)	5 (1)
	Moderate	77 (3)	12 (1)	8 (1)
	Severe/major without hospitalisation	15 (1)	1 (<1)	3 (1)
	Severe/major with hospitalisation	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)
	Unknown/missing	7 (<1)	1 (<1)	
	New medication or dosage increase due to flare	44 (1)	10 (1)	11 (2)
Vaccine-related AEs	Yes	1092 (37)	382 (41)	175 (30)
	No	1885 (63)	546 (59)	418 (70)
AE severity (only collected for AEs of special interest)	Non-serious	55 (2)	21 (2)	13 (2)
	Severe – important medical event	4 (1)	4 (1)	
	Severe – hospitalisation (or prolongation of existing hospitalisation)	4 (1)		2 (<1)
	Severe – life threatening	2 (<1)	1 (<1)	
	Unknown/missing	2 (<1)		

- Machado et al ARD EULAR COVAX 2022

# Cas clinique #3

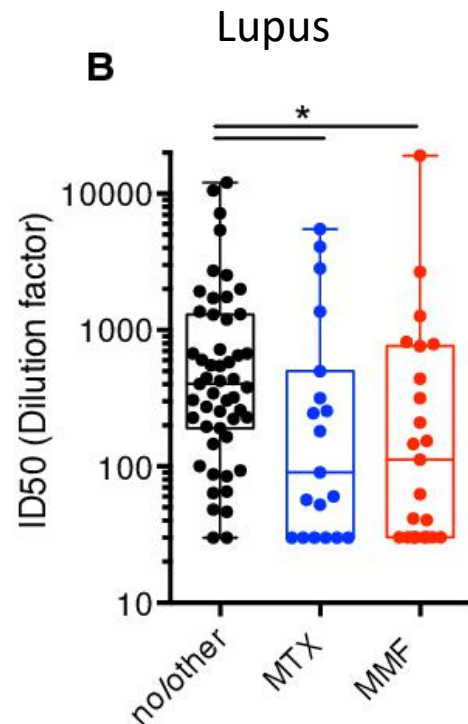
- Que lui proposez vous concernant ces traitements et la vaccination?
- A Arrêt du methotrexate 2 semaine avant l'injection
- B Arrêt du methotrexate 2 semaine après l'injection
- C Arrêt de l'anti TNF 2 semaine avant l'injection
- D Arrêt de l'anti TNF 2 semaine après l'injection

# Cas clinique #3

- Que lui proposez vous concernant ces traitements et la vaccination?
- A Arrêt du methotrexate 2 semaine avant l'injection
- B Arrêt du methotrexate 2 semaine après l'injection
- C Arrêt de l'anti TNF 2 semaine avant l'injection
- D Arrêt de l'anti TNF 2 semaine après l'injection

# Rôle du méthotrexate Réponse anticorps

- Diminution de la séroconversion



Moyon et al ARD 2022

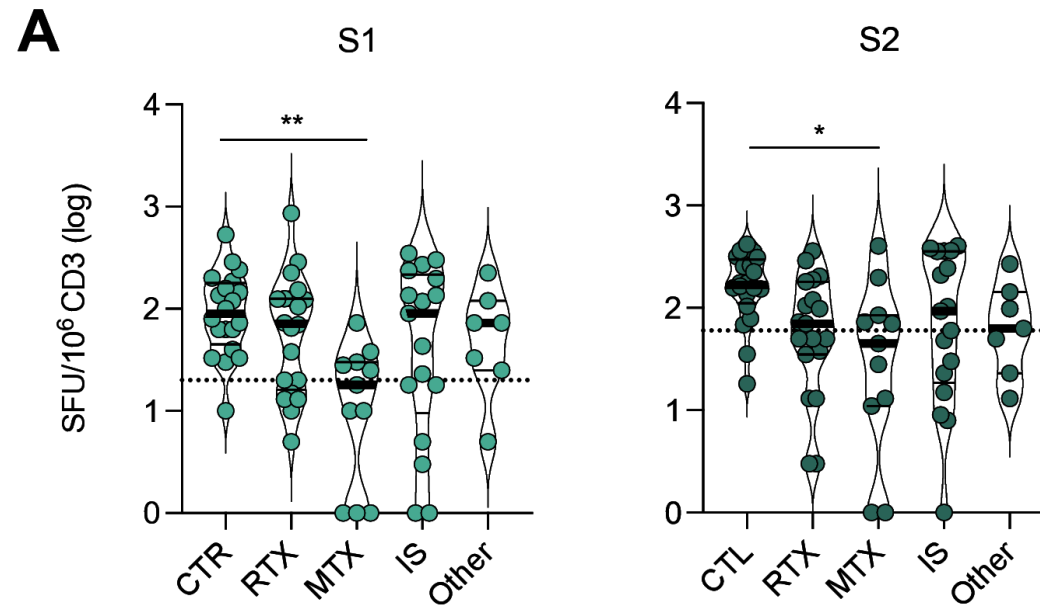
**Table 4** Immunogenicity of the BNT162b2 messenger RNA vaccine according to the use of immunosuppressive treatments in comparison with controls

Immunosuppressive treatments, n	Seropositivity rate, n (%)	P value
GC, n=130	86 (66)	<0.0001
GC monotherapy, n=13	10 (77)	<0.0001
MTX, n=176	148 (84)	<0.0001
MTX monotherapy, n=41	38 (92)	0.02
HCQ, n=133	120 (90)	0.001
HCQ monotherapy, n=50	49 (98)	0.65
LEF, n=28	25 (89)	0.004
LEF monotherapy, n=11	11 (100)	NA
TNFi, n=172	167 (97)	0.15
TNFi monotherapy, n=121	119 (98)	0.48
TNFi +MTX, n=29	27 (93)	0.04
IL6i, n=37	37 (100)	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA
Anti-CD20, n=87	36 (41)	<0.0001
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39)	<0.0001
Rituximab+MTX, n=14	5 (36)	<0.0001

- Furer et al ARD 2021

# Rôle du méthotrexate réponse T

- Diminution significative de la réponse T



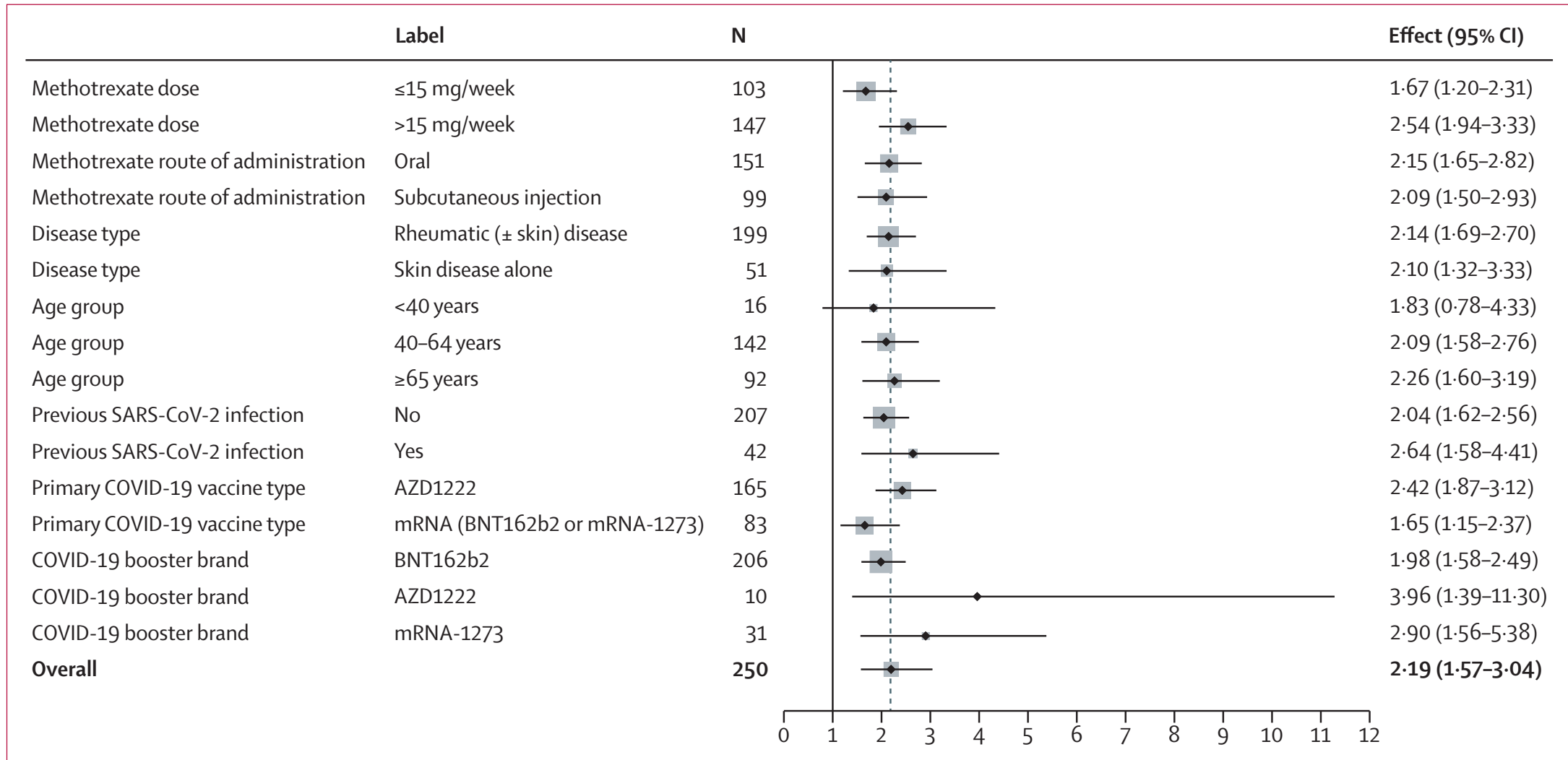


# Etude arrêt méthotrexate randomisée

	Continue methotrexate (n=127)	Suspend methotrexate (n=127)	Mixed-effects model
<b>Anti-S1-RBD titres, U/mL</b>			
Absolute titres (mean [SD])			
Baseline	3448 (11649; n=125)	4011 (18325; n=124)	..
4 weeks	17682 (20872; n=126)	34556 (38323; n=124)	..
12 weeks	14060 (14698; n=124)	27407 (35665; n=117)	..
<b>Experienced <math>\geq 1</math> flare-up</b>			
0–4 weeks	38/124 (31%)	69/123 (56%)	OR 3.10 (95% CI 1.78 to 5.40) <sup>†</sup>
0–12 weeks	56/125 (45%)	85/120 (71%)	OR 2.83 (95% CI 1.64 to 4.88) <sup>†</sup>

- 3<sup>e</sup> dose
- MTX seul
- <7,5mg corticoïdes
- Essai ouvert

# Etude arrêt méthotrexate randomisée



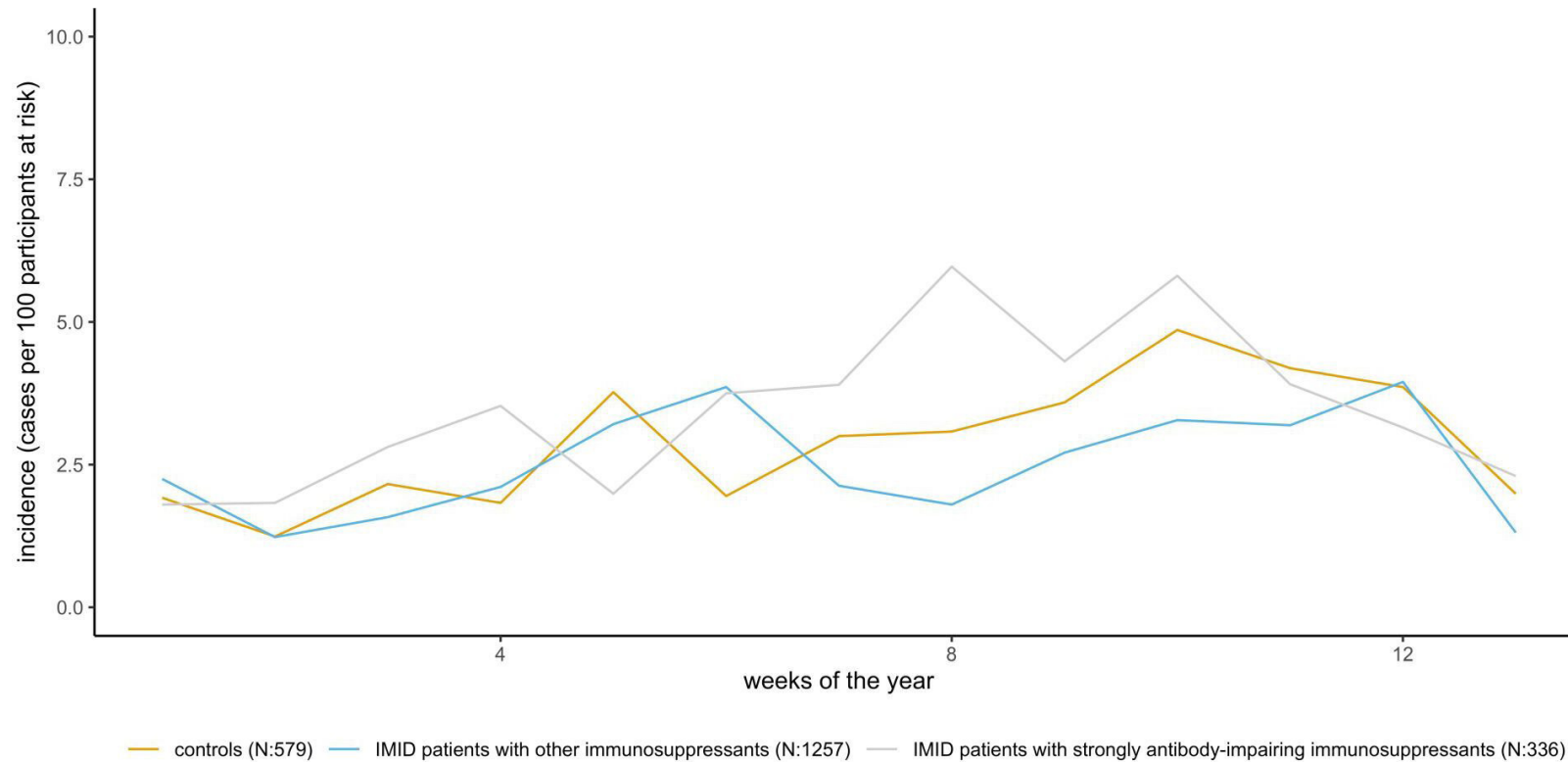
# Recommendations ACR suspension treatments (Aout 2022)

Medication	Timing Considerations for Immunomodulatory Therapy and Vaccination	Level of Task Force Consensus
	(applies to both primary vaccination and supplemental [booster] dosing)	
Abatacept IV	Time vaccination so that it occurs one week prior to the next dose of IV abatacept	Moderate
Abatacept SQ	Hold for one to two weeks (as disease activity allows) after each COVID vaccine dose	Moderate
Acetaminophen, NSAIDs	Assuming that disease is stable, hold for 24 hours prior to vaccination. No restrictions on use post vaccination once symptoms develop.	Moderate
Belimumab SQ	Hold for one to two weeks (as disease activity allows) after each COVID vaccine dose	Moderate
<b>TNFi, IL-6R, IL-1R, IL-17, IL12/23, IL-23, and other cytokine inhibitors<sup>†</sup></b>	The Task Force failed to reach consensus on whether or not to temporarily interrupt these following each COVID vaccine dose, including both primary vaccination and supplemental (booster) dosing	Moderate
Cyclophosphamide IV	Time CYC administration so that it will occur approximately 1 week after each vaccine dose, when feasible	Moderate
Hydroxychloroquine, IVIG	<b>No modifications to either immunomodulatory therapy or vaccination timing</b>	Strong (HCQ), <b>Moderate (IVIG)</b>
Rituximab or other anti-CD20 B-cell depleting agents	Discuss the optimal timing of dosing and vaccination with the rheumatology provider before proceeding <sup>‡</sup>	Moderate
All other conventional and targeted immunomodulatory or immunosuppressive medications (e.g., JAKi, MMF) except those listed above <sup>§</sup>	Hold for one to two weeks (as disease activity allows) after each COVID vaccine dose	Moderate

*Note: individual medications that were specifically voted on by the task force are listed on separate rows and were not collapsed, even if the resulting recommendation was similar to others.*

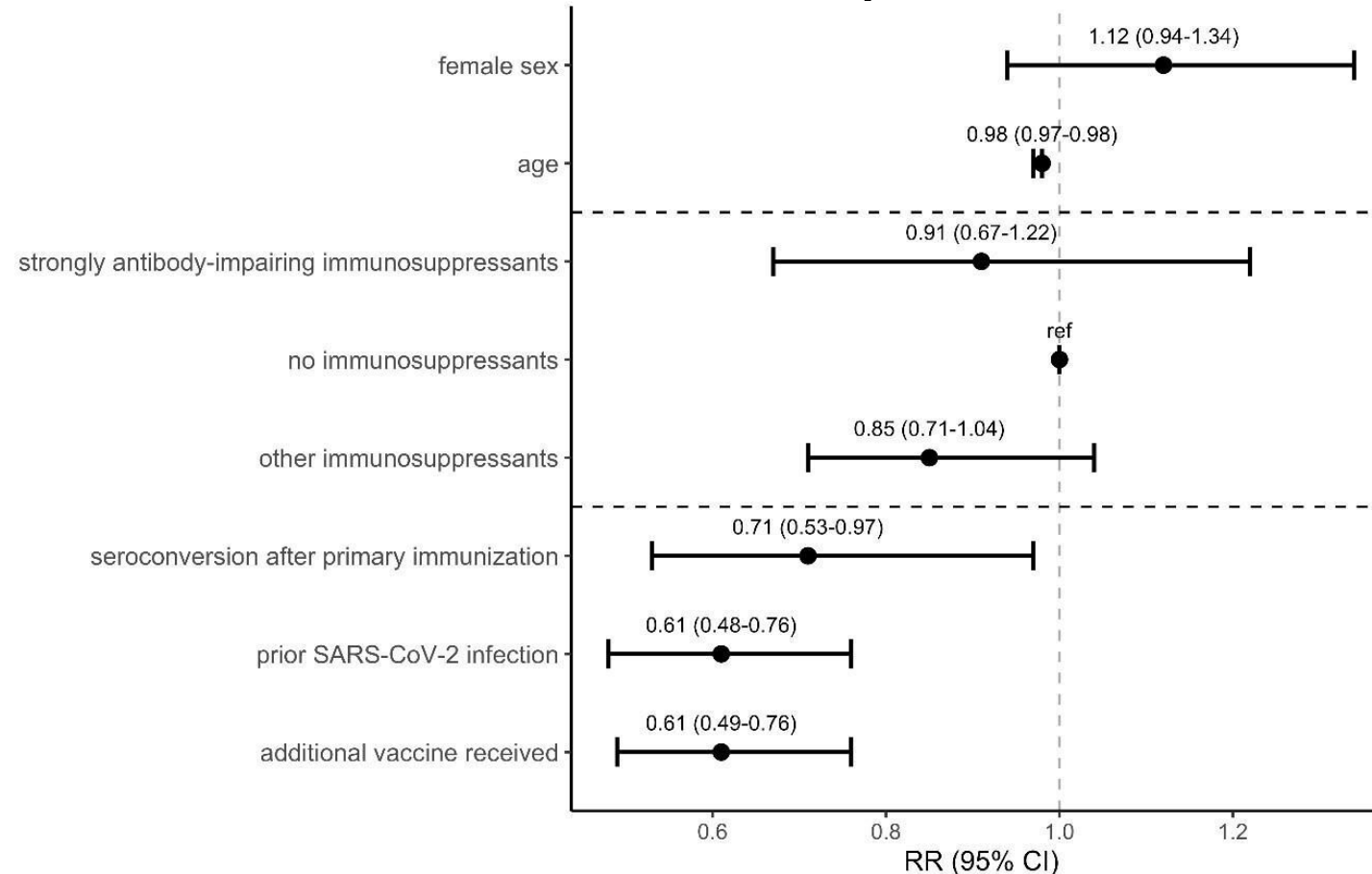
- En fin de consultation le patient vous demande :
- Quel est mon risque d'infection malgré la vaccination?

# Risque d'infection chez les patients sous traitement immunomodulateur



- Vague Omicron Janvier-Avril 2022
- Patients (1575) : 29,6%
- Contrôle (398) 31,3%
- (81/215) 37,7% sans séroconversion vs (508/1746) 29,1% avec  $p=0,01$

# Facteur associés à la protection



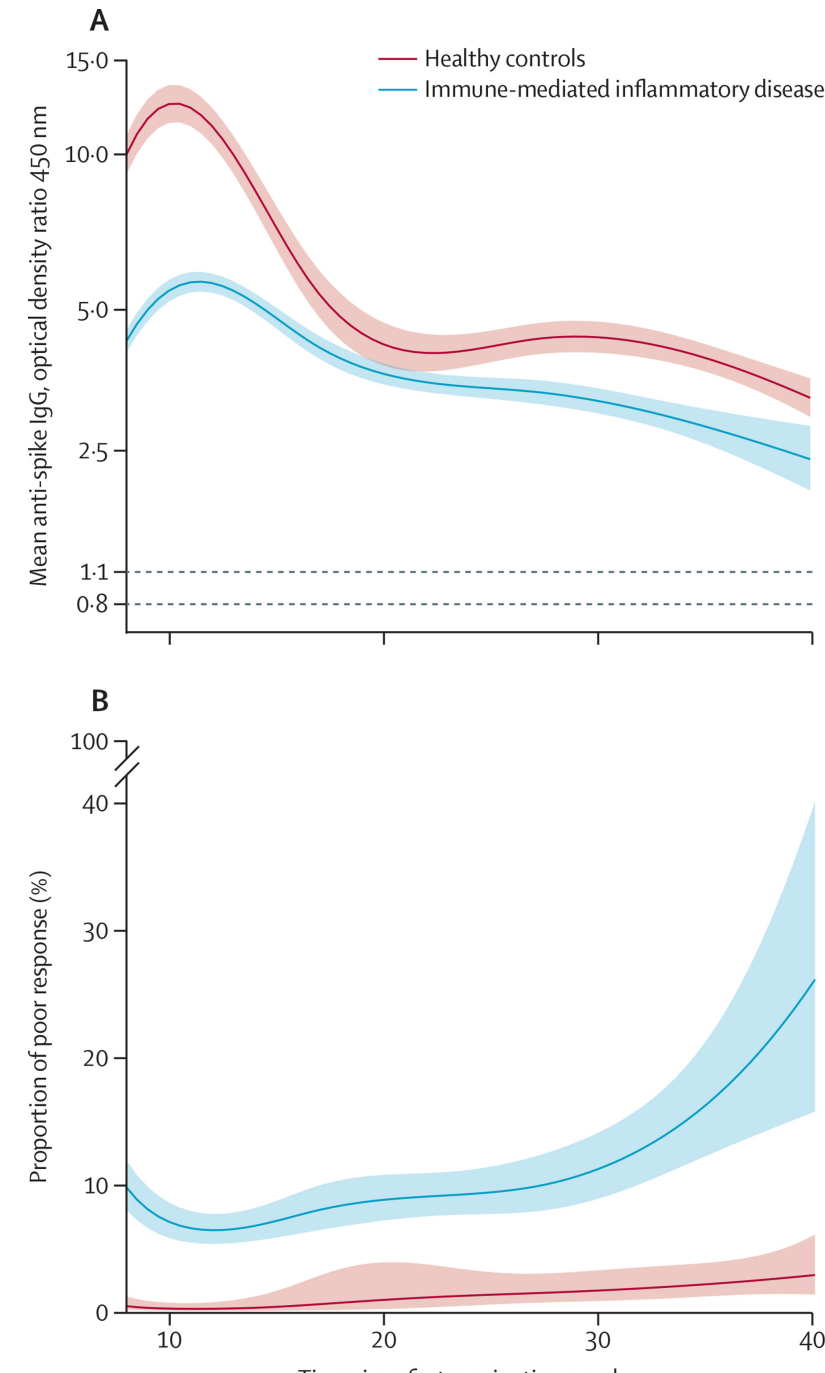
- Vaccination supplémentaire et antécédent d'infection incidence cumulative 18,8%

# Gravité des infections

- Hospitalisation : 0,4% (2/472) patient vs 0,6% (1/181) contrôles
- Sans nécessiter d'oxygène
- 0,8% traités par anticorps monoclonaux

# Take home messages

- Suspension des traitements pour les rappels
  - Sauf anti cytokines?
- Substitution anticorps monoclonaux si absence de réponse
- Revacciner à 6 mois.
- Futur vaccins bivalents?





# Remerciements

- **Xavier Mariette**
- **Julien Henry**
- Delphine Desjardins
- Christelle Vauloup-Fellous
- Nicolas Dib
- Rakiba Belkhir
- Lina Mouna
- Candie Joly,
- Marie Bitu
- Bineta Ly
- Juliette Pascaud
- Raphaèle Seror
- Anne-Marie Roque Afonso
- Roger Le Grand
- Sylvie Miconnet
- Marie-Armelle Roudeau
- Elodie Rivière
- Isabelle Bonnet