

MALADIES NEUROMUSCULAIRES ET VACCINATION COVID-19

Recommandations de la filière de santé maladies rares FILNEMUS

Version 1.0 du 4 janvier 2021

La COVID-19 est une maladie liée à l'infection par le virus SARS-COV-2. Elle se manifeste le plus souvent sous la forme d'un syndrome grippal : fièvre, courbatures, maux de tête, fatigue intense, toux, gêne ou encombrement respiratoire, parfois diarrhée. D'autres symptômes sont plus spécifiques : perte de l'odorat, perte du goût. Sa sévérité est très variable, allant de formes asymptomatiques à des cas graves, conduisant à des hospitalisations, admissions en soins intensifs ou en réanimation et des décès, ou encore des formes prolongées appelées COVID long.

En France, au 20 décembre 2020, il y a eu 2 473 354 cas confirmés COVID-19 et 60 549 décès dont 41 775 à l'hôpital.

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

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

CE QUE L'ON SAIT

1. Vaccins et maladies neuromusculaires

- Les vaccins sont aussi bien tolérés chez les patients neuromusculaires que dans la population générale. Toutefois dans la myasthénie auto-immune, il est rapporté par certains patients une aggravation transitoire et modérée de leurs symptômes ne remettant pas en question l'intérêt de la vaccination.
- L'efficacité des vaccins chez les patients neuromusculaires sans traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur est similaire à la population générale
- Sous immunoglobulines polyvalentes, tous les vaccins sont autorisés et sont efficaces. Il est souvent conseillé de vacciner au moins 2 semaines après le traitement.
- Sous immunosuppresseurs ou corticoïdes à forte dose, les vaccins vivants atténués (ex : rougeole, fièvre jaune) sont contre-indiqués (cf Tableau 1). L'efficacité vaccinale des autres vaccins peut être réduite.
- Le calendrier vaccinal de la population générale doit être appliqué à tout patient ayant une maladie neuromusculaire (sauf contre-indication spécifique).
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont conseillées chez les patients neuromusculaires présentant une atteinte cardiaque et/ou respiratoire et chez les patients sous immunosuppresseurs.
- La vaccination contre la grippe est conseillée pour les patients myasthéniques.
- La vaccination, de l'entourage proche est recommandée pour protéger un patient non vacciné ou ayant des comorbidités le rendant vulnérable aux infections.
- Si la pathologie a été déclenchée par une vaccination, l'indication de la vaccination contre la COVID-19 doit être discutée avec le médecin expert du centre de référence.

2. COVID-19 et maladies neuromusculaires

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

- Les facteurs de risque de formes sévères retrouvés plus spécifiquement chez les patients neuromusculaires sont :
 - Insuffisance ventilatoire avec ou sans ventilation
 - Cardiomyopathie et troubles du rythme ou de la conduction
 - Traitement par corticoïdes
 - Myasthénie auto-immune, en particulier les formes sévères
- Les résultats des études sont débattus concernant les immunosuppresseurs et le handicap sévère. Dans le doute, ils doivent être considérés comme un facteur de risque.

3. La campagne de vaccination contre la COVID-19 en France – Recommandations préliminaires de la Haute Autorité de Santé (25 novembre 2020) sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner

- Les objectifs du programme de vaccination contre le SARS-CoV-2 sont de réduire les formes graves (hospitalisation, admission en soins intensifs et décès) et de maintenir les activités essentielles du pays, et particulièrement le système de santé.
- La stratégie mise en place en population générale repose donc sur l'identification des facteurs de risque avérés d'hospitalisation ou de décès. La Haute Autorité de Santé a retenu les facteurs de risque suivants pour prioriser la vaccination :
 - Age
 - Obésité (IMC >30), particulièrement chez les plus jeunes
 - Diabète (de type 1 et de type 2)
 - Insuffisance rénale chronique
 - BPCO et insuffisance respiratoire
 - Hypertension artérielle compliquée
 - Insuffisance cardiaque
 - Cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans
 - Avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hémato-poïétiques
 - Trisomie 21
 - Professionnel de santé et de services à la personne
 - Vie en hébergement collectif (EHPADs, EMSs de personnes handicapées, structures d'accueil de personnes vulnérables, ...)

4. Qu'est-ce qu'un vaccin à ARNm ?

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

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

Une fois injecté par voie intramusculaire, cet ARNm vaccinal est capté par les cellules musculaires. Il est rapidement, en quelques heures, détruit et ne modifie pas notre ADN qui reste protégé dans le noyau. Pendant les quelques heures qui précèdent sa destruction, l'ARNm va permettre aux cellules musculaires de produire la protéine « spike ». Ainsi notre système immunitaire va s'entraîner à détruire cette protéine, qui disparaît en quelques jours. Le système immunitaire va garder la mémoire de cet entraînement et sera prêt à se défendre s'il est plus tard amené à rencontrer le virus.

Contrairement à d'autres vaccins plus classiques, ces nouveaux vaccins ne contiennent pas de produits animaux (protéine de l'œuf par exemple) ni d'adjuvants ou de conservateurs. C'est la raison pour laquelle il doit être conservé à -80 °C.

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

On rappelle par ailleurs que :

- **Le maintien des gestes barrière et de la distanciation sociale garde une importance majeure dans la prévention même en cas de COVID-19 préalable.**
- **La vaccination contre la COVID-19 n'est pas obligatoire.**
- **On ne sait pas si une infection précédente par SARS-CoV-2 confère une immunité protectrice et durable.**

CE QUE L'ON CONNAIT MOINS POUR L'INSTANT

5. Quel vaccin choisir contre la COVID-19 ?

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

Les technologies utilisées pour les vaccins contre la COVID-19 en cours de développement sont :

- Vaccins à base de protéines recombinantes
- Vaccins viraux inactivés ou atténués
- Vaccins à acides nucléiques (ARNm ou ADN)
- Vaccins à vecteurs viraux (réplicatifs, non réplicatifs)

Ces différents vaccins, à l'exception des vaccins viraux inactivés ou atténués, devraient être disponibles en France à des dates différentes. Leurs indications respectives ne sont pas connues à ce jour et certains types de vaccins pourront être privilégiés dans des populations particulières.

6. Quelles sont l'efficacité et la sécurité des différents vaccins contre le COVID-19 en population générale ?

Les résultats préliminaires d'études de phase 3 évaluant l'efficacité clinique et la sécurité ont été récemment publiés. Ils concernent les vaccins de Pfizer-BioNTech (vaccin à ARNm), Moderna (vaccin à ARNm) et d'Astra-Zeneca (vaccin à vecteur viral). Des dossiers complets ont été soumis aux agences régulatrices européennes (Agence Européenne du Médicament, EMA) et américaines (Food and Drug Administration, FDA). Pour les autres vaccins, nous restons en attente de plus amples informations.

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

On ne sait pas si des patients neuromusculaires ont participé aux essais publiés à ce jour. On sait par contre que les patients en situation d'immunosuppression (par exemple en raison d'un traitement) n'ont pas été inclus. En conséquence, les essais de phase 3 ne pourront pas fournir d'information sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation des différents vaccins dans la population spécifique des patients atteints de maladies neuromusculaires en particulier chez ceux prenant un traitement immunosuppresseur.

Les vaccins à acides nucléiques (ADN et ARNm) ainsi que certains vaccins viraux réplicatifs utilisent la fibre musculaire pour fonctionner. On ne sait donc pas quel sera leur niveau d'efficacité chez les patients présentant une perte importante en fibres musculaires.

TYPE	Laboratoire	Mécanisme	Viabilité	Utilisable avec des Immunosuppresseurs ou Coricoïdes
Acides nucléiques	Pfizer/BioNtech*	ARNm (S1)	Inerte	Oui
	Moderna/NIH*	ARNm (S1)	Inerte	Oui
	Sanofi/translateBio	ARNm	Inerte	Oui
	CUREVAC*	ARNm	Inerte	Oui
	Inovio	ADN (S)	Inerte	Oui
	Arcturus/Duke	ADN autorep (S)	Inerte	Oui
	Entos	ADN (N)	Inerte	Oui
Protéine recombinante	NovaVax	Nanoparticules Ag	Inerte	Oui
	GSK/Sanofi*	Pseudocapside adjuvant AS03	Inerte	Oui
	Medicago	PseudocapsideTMV	Inerte	Oui
Vaccins viraux vectorisés	AZ/Oxford*	vecteur ChAd	Non replicatif	Oui
	J&J/Harvard	vecteur AdV26	non replicatif	Oui
	Russie MH/GRI	AttenuéV5/26	non replicatif	Oui
	CanSinoBio	Vecteur AdVS	non replicatif	oui
	Merck/Pasteur*	Attenué HMeasV	replicatif	Non
	Merck*	Attenué VSV	replicatif	Non
Vaccins viraux Inactivés	SinoPharm/WIBP	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui
	SinoVac	SARS-CoV-2 inactivé	Inerte	Oui

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

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

RECOMMANDATIONS GENERALES DE LA FILIERE FILNEMUS

Certains patients neuromusculaires sont à risque de faire une forme sévère de COVID-19. Par ailleurs, une COVID-19 sévère peut entraîner une aggravation fonctionnelle majeure chez certains patients neuromusculaires. Enfin, la COVID-19 a altéré les capacités hospitalières de nombreux services (fermeture de chambres doubles, nécessité de test PCR avant la venue en hospitalisation...).

De ce fait, il est légitime de considérer que certains patients ayant une maladie neuromusculaire soient prioritaires pour la vaccination contre la COVID-19. Bien consciente de la nécessité d'établir une hiérarchisation de la vaccination des patients en fonction de leur risque, la filière FILNEMUS propose les critères suivants.

Patients présentant une maladie neuromusculaire à prioriser :

- Age de plus de 65 ans
- Atteinte cardiologique : cardiomyopathie, en particulier en cas de prise de traitement médicamenteux spécifique, de pace maker ou de défibrillateur implantable
- Atteinte respiratoire avec capacité vitale forcée (CVf) < 70%, en particulier en cas d'utilisation d'une ventilation non invasive ou invasive
- Obésité (IMC > 30kg/m²)
- Diabète
- Traitement par corticoïdes au long cours
- Traitement immunosuppresseur au long cours
- Handicap sévère (utilisation du fauteuil roulant, absence d'autonomie dans les actes de la vie quotidienne...)
- Pathologies susceptibles d'aggravation rapide et sévère en cas d'infection (ex : myasthénie, certaines myopathies métaboliques)
- Patients hospitalisés de façon récurrente pour traitements (ex : neuropathies/myopathies inflammatoires sous IgIV ou échanges plasmatiques, maladies de Pompe sous enzymothérapie, amylose héréditaire traitée...)
- Patients inclus dans les essais thérapeutiques (en fonction du protocole)
- Pathologies touchant plusieurs organes (ex : mitochondriopathies avec atteintes multiples d'organes, dystrophies myotoniques, maladies inflammatoires systémiques, vascularites...)
- Pathologies évolutives non stabilisées

QUELS SONT LES VACCINS DISPONIBLES ? QUE PEUT-ON EN DIRE ?

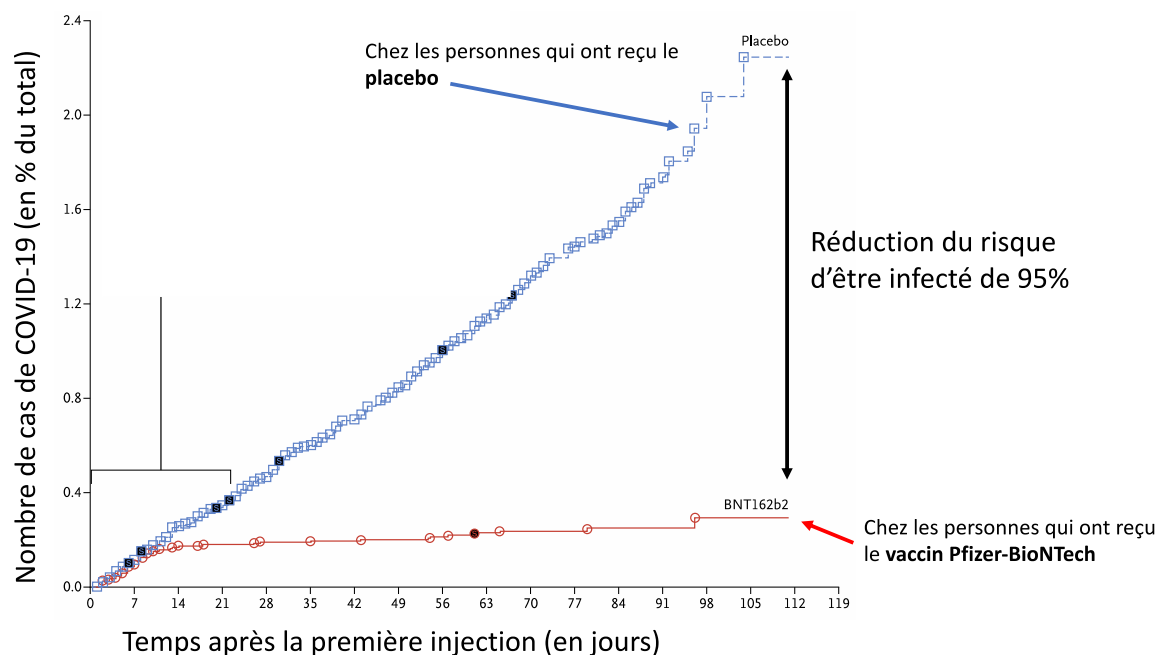
En date du 30 décembre 2020, seul le **vaccin COMIRNATY® de Pfizer-BioNTech** est autorisé en Europe. Le vaccin de Moderna est en cours d'approbation.

1. Vaccin COMIRNATY® de Pfizer-BioNTech

Les données sur ce vaccin ont été publiées et sont accessibles à tous. Elles concernent la population générale et il n'est pas fait mention de vaccination de personnes présentant une maladie neuromusculaire. Il s'agit d'un vaccin à ARNm, injecté à 2 reprises à 3 semaines d'intervalle par voie intramusculaire.

Est-il efficace ?

Oui, et même très efficace : après 2 injections il **diminue le risque d'avoir une COVID-19 de 95%**. Dans cet essai, environ 21 000 personnes ont reçu le vaccin et 21 000 autres un placebo. Sur les 170 personnes qui ont eu une COVID-19 après l'injection, seulement 8 avaient reçu le vaccin alors que les 162 autres avaient reçu le placebo. De même sur les 10 patient qui ont fait une forme grave de COVID-19, 1 avait reçu le vaccin contre 9 le placebo. Il est efficace quels que soient l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le poids...



D'après Polack et al, 2019

Est-il sûr ?

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

Oui en population générale : la première dose a été maintenant administrée à plusieurs centaines de milliers de personnes aux Etats-Unis et au Royaume-Uni qui ont autorisé la vaccination plus tôt que l'Europe continentale. Des cas d'allergies ont été rapportés et il est donc contre-indiqué chez les personnes présentant des antécédents d'allergie sévère.

Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires ?

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

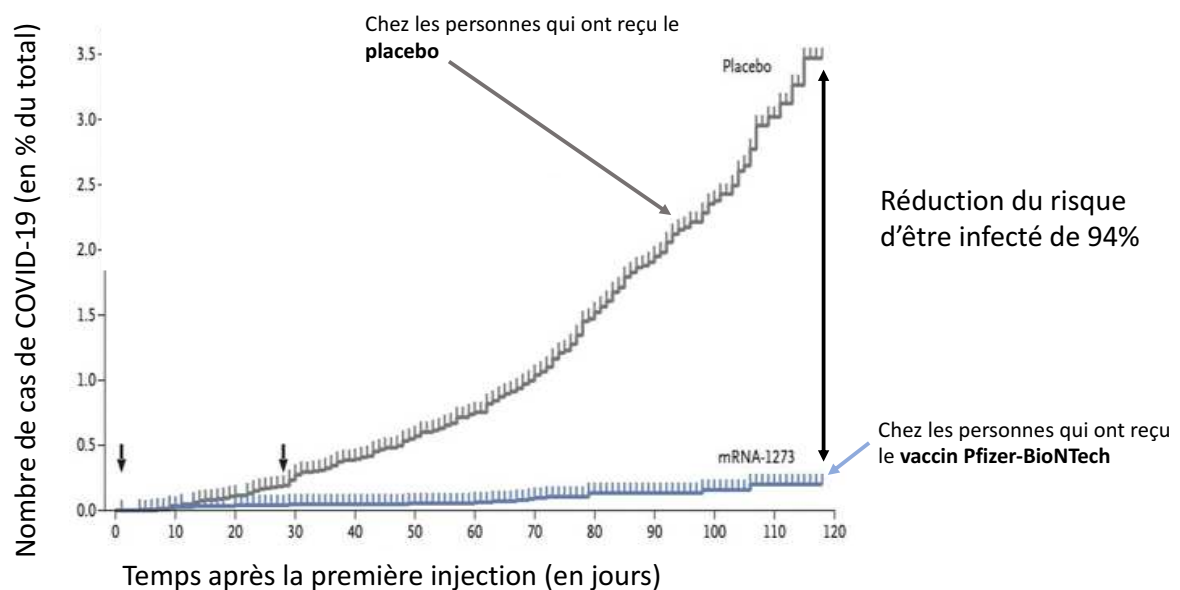
Ces informations seront mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances.

2. Vaccin de Moderna

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

Est-il efficace ?

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



D'après Baden et al, 2019

Est-il sûr ?

Oui dans l'étude publiée : les effets secondaires classiques et bénins des vaccins sont fréquents après ce vaccin : douleur au point d'injection, fatigue, douleurs musculaires, douleurs articulaire, maux de tête. Ils sont de courte durée et peu sévères. Les réactions allergiques sont légèrement plus fréquentes chez les patients c-vaccinés (1,5%) que chez les patients sous placebo (1,1%). Il y a eu 4 cas de paralysies faciales rapportées dans l'étude publiée : 3 dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe qui a reçu le placebo. Ce taux n'est pas supérieur à celui attendu habituellement et pour l'instant aucun cas n'a été décrit durant la campagne vaccinale faite aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Enfin 5 patients sont décédés pendant l'étude : 2 dans le groupe vacciné et 3 dans le groupe placebo. Ces décès ne sont pas liés à l'étude.

En résumé, le profil de tolérance montre des effets secondaires classiques des vaccins qui sont fréquents mais bénins et temporaires.

Qu'en est-il pour les patients neuromusculaires ?

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

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

Un suivi rapproché, comme pour tout vaccin !

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

Vous serez prochainement sollicités par votre neurologue pour y participer que vous soyez ou non vaccinés.

REFERENCES

COVID-19 et maladies neuromusculaires

- Mao L, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683-690.
- Solé G, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. Rev Neurol (Paris). 2020;176:507-515.
- Ellul MA, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020;19:767-783.
- <https://www.myotonic.org/covid-19-vaccines-and-dm-community>

Stratégie vaccinale française

- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/decision_n_2020.0308_ac_seesp_du_17_decembre_2020_du_college_de_la_has_portant_adoption_de_reco_completant_la_reco_vaccinale.pdf

Vaccin à ARNm COMIRNATY® de Pfizer BioNTech

- Polack FP, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10;NEJMoa2034577.
- https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/place_vaccin_a_arnm_comirnaty_bnt162b2_synthese.pdf

Vaccin à ARNm XXX de Pfizer Moderna

- Baden LR, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 30.



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