

PLACE DE LA VACCINATION COVID-19 CHEZ LES MALADES NEUROMUSCULAIRES

Synthèse réalisée par la direction scientifique de l'AFM-Téléthon avec l'expertise de membres du conseil scientifique de l'Association.

La vaccination contre le coronavirus SARS-Cov-2 responsable de la COVID-19 est une mesure de santé publique essentielle destinée à protéger la population contre la contamination et la diffusion du virus. L'état des connaissances sur ce syndrome respiratoire sévère (mais qui peut toucher durablement de nombreux autres organes) confirme l'importance de la vaccination pour protéger la population générale et, bien évidemment, plus particulièrement les personnes à risque dont les malades neuromusculaires font partie.

Sur la base de dossiers très complets d'essais menés sur plusieurs dizaines de milliers de volontaires, les autorités de santé américaine (FDA) et européenne (EMA) ont d'ores et déjà autorisé la commercialisation de deux vaccins. Ils se sont révélés remarquablement :

- **efficaces** : plus de 90% de protection
- **et sûrs** : les quelques effets secondaires constatés sont bénins et temporaires comme ceux habituellement rencontrés suite à des vaccins traditionnels (ils sont souvent d'ailleurs signes d'efficacité). A ce jour, plus de 10 millions de personnes ont été vaccinées dans le monde. Ces vaccins protègent contre les variants identifiés récemment (variants britannique et sud-africain). (Les données précises sont mises à jour quotidiennement sur le lien internet suivant : [VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés - CovidTracker](#)).

Cette vaccination n'est pas obligatoire. Cependant, **elle constitue une mesure de protection particulièrement importante, aussi bien pour les malades neuromusculaires que pour leur entourage.**

La filière FILNEMUS a mis en ligne sur son site (www.filnemus.fr) un document explicatif accompagné de recommandations sur le sujet de la vaccination contre la COVID-19 à destination des malades neuromusculaires. Celles-ci portent essentiellement sur les malades adultes. Le risque de développer des formes graves de COVID-19 augmente avec l'âge et les enfants de moins de 16 ans font le plus souvent des formes sans ou avec peu de symptômes et pas de formes graves (sauf terrain particulier) mais il est important aussi de considérer les enfants atteints de maladies neuromusculaires. Certains enfants atteints de maladies neuromusculaires du fait de leur fragilité respiratoire, cardiaque ou immunitaire, peuvent ainsi avoir des formes plus sévères. Les vaccins ne sont autorisés actuellement que pour les personnes âgées de plus de 16 ans (Pfizer/BioNtech) et plus de 18 ans (Moderna) parce que les enfants n'ont pas été inclus dans les essais du fait de leur absence de risques. **Il est important de contacter votre centre de référence si vous avez l'impression que votre pathologie ou celle de votre enfant peut vous placer à risque.**

1- Pourquoi les malades neuromusculaires doivent-ils être prioritaires ?

De nombreux points communs existent par rapport à la population générale :

- Mêmes facteurs de risque : maladies cardio-vasculaires, respiratoires chroniques, diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, cancer évolutif, immunodépression génétique ou acquise.
- même taux de contamination et de risque de formes graves augmentant avec l'âge, les enfants de moins de 10 ans ne faisant pas de forme grave.

Mais des spécificités sont à considérer :

- symptômes de la COVID-19 similaires, mais qui peuvent être plus sévères du fait notamment de facteurs propres aux malades neuromusculaires :
 - insuffisance ventilatoire avec ou sans ventilation
 - cardiomyopathie et troubles du rythme ou de la conduction
 - traitement par des immunosuppresseurs tels que les corticoïdes
 - maladies auto-immunes telle que la myasthénie sévère ou les myosites
 - et d'une manière générale le handicap sévère.

Ceci conduit certains malades neuromusculaires à un risque accru de forme sévère de la COVID-19, laquelle peut de surcroît entraîner une aggravation fonctionnelle persistante majeure. Les critères de priorités propres aux malades neuromusculaires sont donc à ajouter à la liste de ceux édictés par la HAS (Haute Autorité de Santé) le 25 novembre 2020 :

- cardiomyopathie, en particulier en cas de prise de traitement médicamenteux spécifique, de pace maker ou de défibrillateur implantable
- Atteinte respiratoire avec CVf<70%, en particulier en cas d'utilisation d'une ventilation non invasive ou invasive
- Traitement immunosuppresseur et/ou par corticoïdes 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) ou touchant plusieurs organes (ex : mitochondriopathies, dystrophies myotoniques, maladies inflammatoires systémiques, vascularites...)
- D'une manière générale, les pathologies évolutives non stabilisées, ce qui est le cas de nombreuses maladies neuromusculaires.

2 - Modalités et efficacité de la vaccination COVID-19 pour les malades neuromusculaires

D'une manière générale, les vaccins sont aussi efficaces et aussi bien tolérés chez les malades neuromusculaires que dans la population générale :

- L'efficacité des vaccins chez les patients neuromusculaires sans traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur est similaire à la population générale
- Le calendrier vaccinal de la population générale doit être appliqué à tout patient ayant une maladie neuromusculaire (sauf contre-indication spécifique), même si chez certains patients (par exemple, dans la myasthénie auto-immune), il est parfois rapporté une aggravation transitoire et modérée de leurs symptômes.
- Sous immunoglobulines polyvalentes, tous les vaccins sont autorisés et sont efficaces (dans ce cas, il est souvent conseillé de vacciner au moins 2 semaines après le traitement)
- Sous immunosuppresseurs ou corticoïdes à forte dose, l'efficacité vaccinale des vaccins peut être réduite mais le vaccin contre la grippe est conseillé par exemple. Seuls les vaccins vivants atténués (ex : rougeole, fièvre jaune) sont contre-indiqués. Or, les vaccins COVID actuels (hormis certains des vaccins chinois) ne sont pas à base de virus vivants atténués. Ils ne sont donc pas contre-indiqués.
- Les atteintes cardiaques et/ou respiratoires chez les patients sous immunosuppresseurs ne sont pas une contre-indication pour des vaccins tels que la grippe et le pneumocoque.

Plus particulièrement pour le vaccin COVID :

- Les protocoles prévoient une première injection et un rappel 3 à 4 semaines après la première injection. La deuxième injection vise à augmenter la protection et sa durée. **Aussi, pour les personnes à risque on conseillera de respecter le plus possible l'intervalle de 3 à 4 semaines.**

- Le recul sur la durée de protection de cette vaccination n'est pas encore suffisant pour pouvoir statuer sur la durée de protection du vaccin contre la COVID-19. Ceci est vrai aussi pour ceux qui auraient déjà été exposés au virus. **Aussi, tant que ces données ne sont pas disponibles, il est important de maintenir les gestes barrière et la distanciation sociale.**
- **Pour les malades non vaccinés ou ayant des contre-indications à la vaccination, il est important que l'entourage proche et les aidants professionnels soient vaccinés afin de protéger les malades,** mais aussi de sorte que les aidants restent disponibles pour assurer la continuité de soin des malades. **En tout état de cause, même vaccinés, il est important que chacun maintienne les gestes barrière** (car en l'état de connaissances actuelles, on n'a pas encore la certitude que les vaccins réduisent la contagiosité).

3 - Données complémentaires : Principe de la vaccination et types de vaccins contre la COVID-19

La cible privilégiée des vaccins COVID est la protéine de spicule (*S* ou *spike*) présente à la surface du SARS-Cov-2 et qui lui permet de s'accrocher aux cellules pour les infecter et s'y multiplier. Plusieurs sortes de vaccins sont en cours de développement. Certaines technologies sont anciennes, d'autres sont récentes, notamment pour les vaccins à ARN messenger ou les vaccins viraux vectorisés (par exemple, celui d'AstraZeneca, déjà autorisé en Angleterre). Bien que nouvelles, **ces technologies ont été déjà évaluées contre d'autres agents pathogènes comme les virus Zika, Dengue et Ebola. L'ARN messenger a déjà été évalué dans des essais contre le cancer ou certaines maladies rares.** Les doses utilisées dans ces indications ont été beaucoup plus élevées que pour le vaccin COVID (plusieurs milliers de fois supérieures) et elles n'ont pas engendré d'effets secondaires graves.

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

- **Des méthodes « classiques » :**
 - **vaccins à base de protéines recombinantes** (tel que celui développé par Sanofi) : ils contiennent des fragments de protéine du virus SARS-Cov-2, mélangées à des adjuvants (par exemple aluminium) destinés à stimuler la réponse immunitaire. Ces vaccins sont produits à partir de cellules productrices modifiées génétiquement*.
- **Des technologies plus récentes, issues de la thérapie génique :**
 - **vaccins à vecteurs viraux.** Les vecteurs viraux sont des virus différents du SARS-Cov-2 (par exemple, virus de la rougeole développé par l'Institut Pasteur ou adénovirus du vaccin Russe ou d'Astrazenaca), modifiés génétiquement de sorte qu'ils ne sont plus infectants mais font produire aux cellules dans lesquelles ils sont injectés la protéine S du SARS-Cov-2, cible de la vaccination
 - **vaccins à acides nucléiques (ADN ou ARN).** Il s'agit de portions d'ADN ou d'ARN, constituant des informations génétiques destinées à faire produire un fragment de la protéine S du Sars-Cov-2 par les cellules injectées. Les ARN ou ADN, molécules très fragiles, sont encapsulés dans des particules de type liposomes (constituées souvent de lipides)
 - **Particules de virus inertes,** dépourvues du génome viral (elles sont produites par culture de cellules modifiées).

Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire. Ils se retrouvent donc très localisés au site d'injection. Dans le cas des technologies « classiques », ils sont captés par des cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Dans le cas des technologies à acides nucléiques, la suspension vaccinale est captée, notamment par les cellules musculaires. Celles-ci produisent transitoirement le fragment de la protéine S du SARS-Cov-2.

La réponse vaccinale s'exprime sous la forme d'anticorps dirigés contre la protéine S. Ces anticorps seront capables de neutraliser le virus SARS-Cov-2 qui porte cette protéine quel que soit le variant. La réponse

immunitaire est doublée d'une réponse dite « cellulaire » qui aboutit à la destruction des cellules infectées. L'organisme garde une trace mémoire de cette réponse immunitaire qui lui permet de réagir immédiatement s'il est plus tard amené à rencontrer le virus. Cette mémoire immunitaire contre le SARS-Cov-2, obtenue à la suite de la deuxième injection peut durer plus ou moins longtemps. Elle est d'au moins 9 mois-1 an avec le recul actuel mais pourrait perdurer bien plus longtemps (on ne sait pas encore combien de temps).

A ce jour, deux vaccins sont disponibles en France.** Il s'agit respectivement des vaccins développés par Pfizer/BioNtech et Moderna. Ces deux vaccins utilisent la technologie de l'ARN messenger et présentent des caractéristiques de sûreté et d'efficacité similaires, supérieure à 90%.

* Certains vaccins chinois sont à base de virus SARS-Cov-2 vivants inactivés ou atténués (par la chaleur ou par des produits appropriés)

** Un troisième vaccin est autorisé en Angleterre. Développé par AstraZeneca et l'université d'Oxford, il est à base d'adénovirus modifié. Son efficacité est bonne également (au moins > 70%).

4- Questions/Réponses

Les vaccins à ARN modifient-ils le patrimoine génétique des personnes vaccinées ?

Non. De par sa nature, l'ARN ne se transporte pas dans le noyau des cellules où se trouve le patrimoine génétique. L'ARN ne modifie donc pas le génome de la cellule. L'ARN messenger est une instruction génétique très transitoire : les quelques cellules qui l'intègrent le détruisent assez rapidement. Il ne porte donc pas en soi de risque d'effets néfastes à long terme. De surcroît, les cellules qui ont produit l'antigène (la protéine S) sont détruites par la réponse immunitaire, et donc, l'ARN disparaît avec elles. Mais il a eu le temps de déclencher la réponse vaccinale.

Les vaccins utilisant les principes de la thérapie génique, comme les vaccins à ARN ou les vaccins viraux modifiés, m'empêcheront-ils d'accéder à la thérapie génique pour ma maladie ?

Non. L'ARNm vaccinal est neutre d'un point de vue immunologique ; il ne provoque pas de réaction de rejet. Non seulement on pourrait le réinjecter autant de fois que l'on veut, mais il ne compromet pas du tout l'injection d'autres thérapies géniques à base d'ARN ou sous toute autre forme. Cette question se posera en revanche pour des vaccins à vecteur viraux. Cependant, les vecteurs vaccinaux actuellement développés ne sont pas les mêmes que ceux utilisés en thérapie génique des maladies neuromusculaires.

Ces vaccins sont-ils contre-indiqués pour les malades neuromusculaires ?

Non. Même s'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 des vaccins génétiques (les vaccins à ADN ou à ARN, ou les vaccins à vecteurs viraux) chez les patients neuromusculaires, y compris ceux sous immunosuppresseurs.

Quid de l'injection intra-musculaire de ces vaccins pour les malades neuromusculaires ?

FILNEMUS souligne que ces vaccins ont besoin de fibres musculaires pour fonctionner et les autorisations des agences prévoient que ces vaccins soient administrés dans la partie supérieure du bras, le muscle deltoïde. Or, certaines maladies neuromusculaires dans leurs formes évoluées peuvent présenter une fonte musculaire majeure et un remplacement des muscles par du tissu fibreux et adipeux. Dans ce cas, l'injection des vaccins génétiques pourrait ne pas atteindre de fibres musculaires.

Dans ce cas, ces vaccins seront-ils moins efficaces ? On ne sait pas quel sera leur niveau d'efficacité chez les patients concernés. Cependant, le praticien aura la possibilité soit (1) d'adapter la taille de l'aiguille pour atteindre le muscle en profondeur, (2) de viser un autre muscle mieux préservé (par exemple le quadriceps ou d'autres muscles qui peuvent être identifiés au cas par cas), (3) de s'orienter vers une administration sous-cutanée, laquelle peut malgré tout se révéler efficace. En tout état de cause, la vaccination aura de bonnes chances de conférer une protection contre la COVID-19. **Ce sujet peut être discuté avec le centre de référence.**

Un malade neuromusculaire qui présente aussi des allergies graves (par exemple aux arachides) peut-il tout de même être vacciné ?

La règle s'applique comme pour toutes les autres vaccinations habituelles. Dans le cas du vaccin COVID, de très rares cas d'allergies aigües graves (chocs anaphylactiques) ont été observés chez des personnes connues à risque d'allergies sévères. Ils ont été rapidement résolus par l'administration d'adrénaline. **C'est pourquoi, par précaution, il est recommandé, pour tous une surveillance pendant environ 15 mn après injection du vaccin COVID et pour les personnes à risque d'allergies, on préconise d'étendre cette surveillance à 30 mn.** Si la décision est de ne pas vacciner, il est important de rappeler de protéger l'entourage contre le coronavirus afin de ne pas mettre en danger le malade neuromusculaire non-vacciné.

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.