

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THESE 2022 / TOU3 / 2123

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Rose BONHOMME

**VACCINATION CONTRE LA COVID-19 ET PATHOLOGIES RHUMATISMALES
AUTO-IMMUNES : ANALYSE DES NOTIFICATIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES
AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE**

Le 8 décembre 2022

Directeur de thèse : Docteur Haleh BAGHERI

JURY

Président : Professeur Anne ROUSSIN
1^{er} assesseur : Docteur Haleh BAGHERI
2^{ème} assesseur : Docteur Adeline RUYSSSEN-WITRAND

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAEEVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Madame Haleh BAGHERI, je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, de m'avoir accompagné tout le long malgré un changement de sujet en cours d'année. Merci pour votre patience et vos précieux conseils dans le choix et la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir partagé vos connaissances, notamment dans le domaine de la pharmacovigilance.

Madame Anne ROUSSIN, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de vous être rendue disponible. Merci pour la qualité de vos enseignements pendant toutes ces années à la faculté de pharmacie.

Madame Adeline RUYSSSEN-WITRAND, je vous remercie beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'apporter votre regard expert de docteur en rhumatologie.

Aux employés du CRPV de Toulouse,

Un grand merci à Julien et Leila pour leur aide précieuse et leur patience. Merci de m'avoir accompagné dans mes recherches et de m'avoir rendu ce travail tellement plus facile. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

À tous mes anciens collègues,

La pharmacie de l'Écluse : Mr et Mme Wolff, Stéphane, Françoise, Henri, Christelle, Kristel, Paula, Emma ;

La pharmacie du Sud : Nathalie, Françoise, Marine, Sylvie, Delphine, Audrey, Amandine, Valérie, Florence ;

La pharmacie du Forum : Julien, Dorian, Sandra, Élodie B, Élodie T, Ingrid, Christelle;

Merci à vous tous pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre patience et pour votre partage de connaissances. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir, vous m'avez fait aimer ce beau métier. Même si j'ai encore du chemin à parcourir je sais que j'ai désormais les compétences nécessaires pour être une bonne pharmacienne et pratiquer un métier que j'aime.

À ma famille,

En particulier mes parents, merci infiniment pour votre soutien et votre patience, merci de m'avoir épaulé pendant toutes ces années, rassuré et remotivé lorsque j'en avais besoin. Vous savez à quel point ces études ont été laborieuses pour moi et je ne vous remercierais jamais assez d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir poussé à me dépasser. J'ai la chance d'avoir une famille incroyablement aimante, joviale, solidaire et toujours partante, donc un immense merci à vous tous pour ça.

À mes amis,

Morgane ;

Mon Ludo ;

Mes amies du collège, Amandine G, Amandine D, Isabelle, Alizée ;

Mes amis du lycée, Nedjma, Aurélie, Sylvain, Margot ;

Mes amis de la PACES, Maëva, Léa, Paul, Solène ;

Mes miss du 34, Johanna, Sophie, Sarah, Camille ;

Mes Fantask, Fanny, Camille, Luss, Alice ;

Mes amis toulousains, Nico, Chloé ;

Mes colocos d'amour, Emma, Laura ;

À nos soirées, nos weekends, nos voyages, nos aventures, nos joies, nos rires, nos doutes, nos pleures et à tous ces moments partagés ensemble qui ont rendu ces 10 dernières années tellement plus faciles à vivre. De l'école primaire pour certains, jusqu'à la faculté de pharmacie pour d'autres vous avez été des piliers pour moi et je suis heureuse d'avoir grandi et évolué avec vous. Je n'en serais jamais arrivée là sans vous donc merci de faire partie de ma vie, merci d'avoir été présents à chaque instant malgré la distance qui nous sépare et les années qui passent. Les études se finissent enfin et je sais qu'il reste encore beaucoup d'aventures à vivre ensemble. J'ai hâte de commencer cette nouvelle vie avec vous tous et je suis confiante dans l'avenir qui nous attend.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4	
TABLE DES MATIÈRES	6	
LISTE DES TABLEAUX	10	
LISTE DES FIGURES	10	
LISTE DES ANNEXES	10	
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11	
DÉFINITIONS	13	
INTRODUCTION	14	
PARTIE 1 : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LES MALADIES RHUMATISMALES		
AUTO-IMMUNES ET	LES VACCINS ANTI-SARS-COV-2	16
1. Les maladies rhumatismales auto-immunes		16
1.1. La polyarthrite rhumatoïde		16
1.1.1. <i>Définition</i>		16
1.1.2. <i>Épidémiologie</i>		16
1.1.3. <i>Physiopathologie</i>		17
1.1.4. <i>Diagnostic</i>		18
1.2. La pseudo-polyarthrite rhizomélique		19
1.2.1. <i>Définition</i>		19
1.2.2. <i>Épidémiologie</i>		19
1.2.3. <i>Physiopathologie</i>		19
1.2.4. <i>Diagnostic</i>		20
1.3. Les spondylarthrites		21
1.3.1. <i>Spondylarthrite ankylosante</i>		21
1.3.1.1. <i>Définition</i>		21
1.3.1.2. <i>Épidémiologie</i>		21
1.3.1.3. <i>Physiopathologie</i>		22
1.3.1.4. <i>Diagnostic</i>		23

1.3.2. Rhumatisme psoriasique	23
1.3.2.1. Définition.....	23
1.3.2.2. Épidémiologie.....	24
1.3.2.3. Physiopathologie.....	24
1.3.2.4. Diagnostic	25
1.4. Le syndrome de Gougerot-Sjögren	25
1.4.1. Définition	25
1.4.2. Épidémiologie	26
1.4.3. Physiopathologie	26
1.4.4. Diagnostic	26
1.5. Les vascularites	27
1.5.1. L'artérite à cellules géantes	28
1.5.1.1. Définition.....	28
1.5.1.2. Épidémiologie.....	28
1.5.1.3. Physiopathologie.....	29
1.5.1.4. Diagnostic	30
1.5.2. La vascularite à immunoglobulines A	31
1.5.2.1. Définition.....	31
1.5.2.2. Épidémiologie.....	31
1.5.2.3. Physiopathologie.....	31
1.5.2.4. Diagnostic	32
1.5.3. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	33
1.5.3.1. Définition.....	33
1.5.3.2. Épidémiologie.....	33
1.5.3.3. Physiopathologie.....	33
1.5.3.4. Diagnostic	34
2. Les vaccins contre le SARS-Cov-2 autorisés en France	35
2.1. Les vaccins à ARN messager	36
2.1.1. Le vaccin Pfizer/BioNTech : COMIRNATY®	36
2.1.1.1. Mécanisme d'action	36
2.1.1.2. Effets indésirables	37
2.1.1.3. Schéma vaccinal	37
2.1.2. Le vaccin Moderna : SPIKEVAX®	38
2.1.2.1. Mécanisme d'action	38
2.1.2.2. Effets indésirables	39
2.1.2.3. Schéma vaccinal	39

2.2. Les vaccins à vecteur viral	40
2.2.1. Le vaccin AstraZeneca : VAXZEVRIA®	40
2.2.1.1. Mécanisme d'action	40
2.2.1.2. Effets indésirables	40
2.2.1.3. Schéma vaccinal	40
2.2.2. Le vaccin Janssen : JCOVDEN®	41
2.2.2.1. Mécanisme d'action	41
2.2.2.2. Effets indésirables	41
2.2.2.3. Schéma vaccinal	42
 PARTIE 2 : ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	43
1. Effets du SARS-CoV-2 sur les pathologies rhumatismales auto-immunes.....	43
2. Effets du vaccin contre la grippe sur les pathologies rhumatismales auto-immunes...	47
3. Effets des vaccins anti-SARS-CoV-2 sur la survenue de poussées ou de maladies rhumatismales auto-immunes de novo	49
3.1. Analyse de cas rapportés	50
3.1.1. Caractéristiques des patients	52
3.1.2. Caractéristiques des vaccins.....	52
3.1.3. Caractéristiques des effets indésirables	52
3.2. Mécanismes impliqués dans les phénomènes auto-immuns.....	53
 PARTIE 3 : ANALYSE DES NOTIFICATIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES EN LIEN AVEC LES VACCINS ANTI-SARS-COV-2 ET LES PATHOLOGIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNES AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE	55
1. Contexte.....	55
2. Objectifs.....	55
3. Méthodologie.....	56
3.1. Période d'analyse.....	56
3.2. Sources	56
3.3. Méthode de recherche.....	57
3.4. Type de données traitées	58

4. Résultats	59
4.1. Sélection des cas déclarés	59
4.2. Analyse descriptive des cas	61
4.2.1. Qualification des personnes déclarantes	64
4.2.2. Caractéristiques des patients	64
4.3. Analyse des effets indésirables	64
4.3.1. Caractéristiques des vaccins	64
4.3.2. Caractéristiques des effets indésirables	65
4.3.3. Gravité des effets indésirables	66
4.4. Évolution du cycle vaccinal et des effets indésirables	66
5. Discussion	67
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXES	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Cas rapportés de maladies rhumatismales auto-immunes après vaccination contre la COVID-19.....	p.50
Tableau 2 : Cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse.....	p.61

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des différentes vascularites en fonction du calibre des vaisseaux.....	p.28
Figure 2 : Composition des différentes couches de la paroi artérielle.....	p.29
Figure 3 : Mécanisme d'action des vaccins anti-SARS-CoV-2 à ARNm et à vecteur viral.....	p.36
Figure 4 : Mécanismes immunologiques lors de l'infection au SARS-Cov-2 chez une personne avec une réponse immunitaire saine (A) ou défaillante (B).....	p.43
Figure 5 : Délais de survenue des effets indésirables suite à la vaccination contre la COVID-19, cas rapportés de la littérature.....	p.52
Figure 6 : Sélection des cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse après vaccination contre la COVID-19.....	p.59
Figure 7 : Délais de survenue des effets indésirables suite à la vaccination contre la COVID-19, cas déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse..	p.65

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Liste des pathologies associées à un risque de développer une forme grave de la COVID-19.....	p.91
Annexe II : Liste des MAI rhumatismales déclarées comme effets indésirables après vaccination contre la COVID-19 en France et résumées dans le rapport de l'ANSM, en fonction du type de vaccin.....	p.92
Annexe III : Tableau récapitulatif des différentes terminologies des pathologies rhumatismales et des MAI rhumatismales utilisées dans la classification MedDRA.....	p.93
Annexe IV : Tableau récapitulatif des vaccins anti-SARS-CoV-2 autorisés en France.....	p.95

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACG** : artérite à cellules géantes
- ACR** : American College of Rheumatology
- ACE2**: enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2
- ACPA** : anti-citrullinated peptide antibodies
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ANA** : anticorps anti-nucléaires
- ANCA** : anti-neutrophil cytoplasmic antibodies
- ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- ARNm**: acide ribonucléique messenger
- ASAS** : Assesment of Spondyloarthritis International Society
- BNPV** : Base Nationale de Pharmacovigilance
- CD** : cellule dendritique
- CMH I** : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
- CMH II** : complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
- CML** : cellules musculaires lisses
- COVAX** : COVID-19 Vaccines Global Access
- COVID-19** : coronavirus disease 2019
- CPA** : cellules présentatrices d'antigènes
- CRP** : protéine C-réactive
- CRPV** : centre régional de pharmacovigilance
- DAMPs** : damage associated molecular patterns
- DAS28** : disease activity score 28
- EI** : effet indésirable
- EULAR** : European Alliance of Associations for Rheumatology (anciennement European League Against Rheumatism)
- FR** : facteur rhumatoïde
- GEPA** : granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- HAS**: haute autorité de santé
- HLA** : human leukocyte antigen
- IgA** : immunoglobulines A
- IFN** : interféron
- IRM** : imagerie par résonance magnétique

LB : lymphocyte B
LED : lupus érythémateux disséminé
LEI : limitante élastique interne
LT : lymphocyte T
MAI : maladie auto-immune
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPO : myéloperoxydase
NK : natural killer
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ORL : oto-rhino-laryngologie
PAMP : pathogen-associated molecular pattern
PNE : polynucléaire éosinophile
PNN : polynucléaire neutrophile
PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique
PR : polyarthrite rhumatoïde
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RE : réticulum endoplasmique
RPso : rhumatisme psoriasique
SA : spondylarthrite ankylosante
SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2
SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren
SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SpA : spondylarthrite
TDM : tomodensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons
TLR : toll-like receptors
TMPRSS2 : transmembrane serine protease-2
TNF- α : tumor necrosis factor alpha
TSLP : thymic stromal lymphopoietin
VS: vitesse de sédimentation

DÉFINITIONS

Adventice : tissu conjonctif formant la tunique externe d'un vaisseau sanguin.

Ankylose : limitation partielle ou totale de la mobilité d'une articulation.

Bursite : inflammation des bourses séreuses (poches remplies de liquide qui favorise le glissement de la peau, muscles, tendons, ligaments contre les os).

Dactylite : inflammation et gonflement des doigts et des orteils dits « en saucisse ».

Enthèse : zone d'insertion des tendons, des ligaments et des muscles dans l'os qui supporte les contraintes mécaniques.

Enthésite : inflammation de l'enthèse.

Enthésophyte : excroissance correspondant à une ossification de l'enthèse.

Hyperesthésie : accentuation de la sensibilité qui transforme certaines sensations (tactiles, thermiques) en sensations de douleur.

Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie pendant une période donnée.

Lymphadénopathie : atteinte pathologique des ganglions lymphatiques.

Oligoarthritis : atteinte inflammatoire de deux ou trois articulations.

Prévalence : nombre de cas d'une maladie dans une population sur une période donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et anciens.

Purpura : affection caractérisée par l'apparition sur la peau de taches rouges ne s'effaçant pas à la pression et dues au passage de globules rouges dans le derme.

Sacro-iliite : inflammation des articulations situées entre le sacrum et les os iliaques

Synovite : inflammation d'une membrane synoviale (qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire des articulations).

Ténosynovite : inflammation d'un tendon et de sa gaine.

Vascularite leucocytoclasique : inflammation des vaisseaux cutanés caractérisée par des dépôts de débris nucléaires provoqués lors d'une dégranulation des polynucléaires neutrophiles dans la paroi des vaisseaux.

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus émerge pour la première fois à Wuhan, en Chine, chez des personnes présentant des pneumopathies sévères de causes inexpliquées. Il sera rapidement identifié sous le nom de SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2) et provoque la maladie COVID-19 (coronavirus disease 2019). Elle se caractérise par de la fièvre, une fatigue, une toux, une perte d'odorat ou du goût, des arthralgies, des maux de gorge et de tête avec dans les formes sévères une difficulté à respirer ou un essoufflement amenant parfois au décès chez les personnes à risque (*Annexe I*) [1; 2].

Au vu de la forte contagiosité et de la rapidité de circulation du virus malgré les mesures sanitaires prises dans le monde entier, il n'aura fallu que quelques mois pour qu'il ne se propage sur l'ensemble de la planète. L'épidémie est donc qualifiée de pandémie depuis le 11 mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [3].

Pour répondre à l'état d'urgence sanitaire, la vaccination devient la meilleure stratégie à adopter afin d'immuniser la population contre le coronavirus responsable de la COVID-19. De nombreux moyens ont été déployés permettant une accélération des différentes phases de développement des vaccins et donc leur autorisation sur le marché (AMM) en seulement un an, contrairement au schéma traditionnel qui peut prendre une quinzaine d'années [4].

Cependant, la rapidité de mise à disposition des vaccins a fait naître au sein de la population, notamment des personnes atteintes de maladies auto-immunes (MAI) car exclues des essais cliniques, des incertitudes face à la sécurité de ces vaccins concernant l'aggravation ou la récurrence potentielle de leur pathologie [5-7].

Les MAI sont des maladies chroniques représentant 5 à 8% de la population mondiale [8]. Elles sont le résultat d'un dysfonctionnement du système immunitaire entraînant une réponse immunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènes du soi. Cette perte de tolérance envers ses propres constituants de l'organisme a pour conséquence une atteinte des tissus ou des organes [9; 10]. Les personnes atteintes de MAI ont un risque augmenté de développer une forme grave de la COVID-19, la vaccination reste donc le meilleur moyen de les protéger. C'est pourquoi il est important en tant que professionnel de santé de s'informer et de pouvoir écouter et rassurer nos patients sur la fiabilité et la sécurité des vaccins.

La pharmacovigilance est un système permettant la surveillance des médicaments et produits à usage humain (dont les vaccins) après commercialisation et dans la population générale, grâce à une déclaration des patients eux-mêmes ou des professionnels de santé au niveau des différents Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Cela permet de recueillir des informations sur les effets indésirables potentiels, ce qui participera ainsi à déterminer la balance bénéfice/risque de ces produits de santé.

Parmi toutes les MAI connues, nous nous sommes intéressées plus particulièrement aux pathologies rhumatismales auto-immunes.

Dans un premier temps, nous réaliserons un état des lieux des connaissances sur les maladies rhumatismales auto-immunes puis sur les vaccins contre le SARS-CoV-2 autorisés en France. Dans un second temps, nous essayerons de comprendre les mécanismes potentiels impliqués dans la survenue de poussées ou de MAI de novo après une vaccination (grippe et COVID-19) ou une infection par la COVID-19 à partir des données de la littérature ainsi que de cas rapportés. Enfin, nous analyserons les EI du CRPV de Toulouse afin de déterminer l'impact des vaccins contre la COVID-19 sur les rechutes ou MAI rhumatismales de novo.

PARTIE 1 : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES SUR LES MALADIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNES ET LES VACCINS ANTI-SARS-COV-2

1. Les maladies rhumatismales auto-immunes

Dans cette première partie, nous allons détailler uniquement les MAI présentes dans les notifications d'EI au centre de pharmacovigilance de Toulouse. Nous ne verrons que les informations nécessaires à la compréhension de la pathologie et donc à la reconnaissance, parmi les déclarations d'EI, des signes cliniques pouvant évoquer les MAI rhumatismales. C'est pourquoi nous n'aborderons pas la prise en charge et les traitements de ces pathologies, qui ne sont pas en rapport avec le sujet principal de cette thèse.

1.1. La polyarthrite rhumatoïde

1.1.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie rhumatismale auto-immune, inflammatoire et chronique touchant principalement les articulations. Elle évolue par poussées et peut provoquer des gonflements et un enraidissement douloureux entraînant des déformations. Dans les formes sévères, la PR peut progressivement aboutir à une destruction des articulations et donc à une altération de la qualité de vie [11; 12].

1.1.2. Épidémiologie

Dans les pays industrialisés, la prévalence de la PR représente entre 0,3 et 1%. En France, elle correspond à 0,58% de la population générale. L'âge moyen de survenue de cette pathologie se situe vers 45 ans et touche 2 à 3 fois plus les femmes que les hommes [12; 13].

1.1.3. Physiopathologie

La PR est une pathologie complexe dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore tous résolus. Le déclenchement de la maladie dépend de facteurs hormonaux et environnementaux (tabac, microbiome, stress tissulaire) chez des personnes présentant une prédisposition génétique. En effet, la présence de variants de l'allèle HLA-DR dans la région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) va induire l'expression de ces molécules HLA à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et pourrait être à l'origine de la réponse inflammatoire prolongée lors de la présentation de l'antigène. Chez les personnes atteintes de PR, un défaut dans le mécanisme d'apoptose des lymphocytes T (LT) auto-réactifs entraînerait un taux plus élevé que chez les patients sains, provoquant ainsi une reconnaissance des peptides du soi et donc le déclenchement de la réaction auto-immune.

La phase préclinique de la PR correspond à la phase d'initiation de la maladie et précède l'apparition, parfois des années avant, des premiers symptômes. Lorsque tous les facteurs sont réunis et en présence d'un stress tissulaire (principalement au niveau des muqueuses), l'expression de la peptidylarginine déiminase (PAD) va être favorisée et permettre la citrullination de certaines protéines comme par exemple la fillagrine, le collagène ou la fibrine. Ainsi, cet antigène citrulliné va être présenté par les CPA aux LT naïfs afin d'activer la réponse Th1/Th17 au niveau du tissu synovial et être à l'origine d'une production d'IFN- γ , d'IL-2 et d'IL-17. Cette production de cytokines aura pour conséquence, après activation des lymphocytes B (LB) en plasmocytes, la synthèse d'anticorps dirigés contre les peptides citrullinés (ACPA). Elles vont également activer les macrophages et les fibroblastes qui à leur tour libéreront des chimiokines afin de recruter des monocytes et des polynucléaires neutrophiles circulants initiant ainsi le processus inflammatoire dans le tissu synovial. D'autres auto-anticorps vont être produits par les LB comme les facteurs rhumatoïdes (FR). Ils vont augmenter progressivement jusqu'à arriver à une concentration critique déclenchant les signes cliniques.

La phase précoce de la PR se traduit par les premières manifestations d'arthralgies inflammatoires. Ce phénomène est causé par un recrutement toujours plus important au niveau de la membrane synoviale de tout un ensemble de cellules immunitaires (cellules dendritiques, LT, LB, macrophages) ainsi que les cytokines détaillées précédemment permettant d'amplifier et d'entretenir l'inflammation.

La dernière phase correspond à un stade aggravé de la PR avec un phénomène inflammatoire encore plus présent ainsi qu'une destruction ostéoarticulaire. Les synoviocytes, principales cellules de la couche bordante de la membrane synoviale, sont composées de macrophages et de fibroblastes. Sous l'influence de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance (VEGF-A) et à cause d'un défaut de leur apoptose, ces synoviocytes vont être en hyperactivité et proliférer de manière incontrôlée. Les cytokines et les facteurs de croissance vont également déclencher la production de prostaglandines E₂, de métalloprotéinases MMP-1, d'IL-1 et de TNF- α à l'origine d'une activation d'ostéoclastes et donc d'une destruction osseuse associée à une réaction inflammatoire locale et systémique.

Dans les stades les plus avancés, la dégradation des tissus cartilagineux et osseux entraînent des déformations articulaires caractéristiques de la PR [14; 15].

1.1.4. Diagnostic

Un diagnostic précoce de la PR permet une meilleure prise en charge et limite l'évolution de la maladie vers une arthrite persistante et/ou érosive. Cependant, il peut s'avérer complexe et repose donc sur différents arguments : cliniques, biologiques, sur l'imagerie et l'élimination de diagnostics différentiels [16]. En 2010, de nouveaux critères de classification sous forme de scores ont été élaborés conjointement par l'American College of Rheumatology (ACR) et l'European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) afin d'améliorer le dépistage de la PR [17].

Dans un premier temps, le diagnostic de la PR peut être évoqué devant la présence de certains des signes cliniques suivants : un gonflement articulaire sur au moins deux articulations, une raideur matinale supérieure à 30 minutes et une douleur à la pression des métacarpophalangiennes et/ou métatarsophalangiennes (« squeeze-test »).

Ensuite, celui-ci devra être confirmé le plus tôt possible par un examen clinique du rhumatologue et par des analyses biologiques prenant en compte une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et/ou du taux de la protéine C-réactive (CRP) ainsi que la présence des ACPA et/ou des FR. Le diagnostic pourra également être validé par un examen d'imagerie grâce à l'échographie mais surtout, en première intention, grâce à la radiographie des mains et des pieds afin de détecter des synovites ou la présence d'érosion articulaire. Pour finir, les diagnostics différentiels devront être éliminés [17; 18].

1.2. La pseudo-polyarthrite rhizomélique

1.2.1. Définition

La pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) est une maladie rhumatismale inflammatoire se traduisant par un enraidissement douloureux et inflammatoire des articulations au niveau des ceintures scapulaire et pelvienne pouvant être à l'origine d'un handicap fonctionnel important s'il n'y a pas de prise en charge [19].

1.2.2. Épidémiologie

Les données concernant la prévalence de la PPR sont très peu documentées du fait de la présence de diagnostics différentiels rendant le nombre de personnes atteintes de cette maladie difficile à estimer. En effet, la prévalence diverge en fonction des études réalisées mais se situerait en moyenne entre 0,85 et 1,53%. Elle est 2 fois plus présente chez les femmes que chez les hommes et concerne quasi exclusivement les personnes âgées de plus de 50 ans [20-22].

En raison de leurs similitudes physiopathologiques, les patients atteints de PPR associent dans 10 à 16% des cas une artérite à cellules géantes (ACG), ce qui en font des pathologies étroitement liées [23].

1.2.3. Physiopathologie

Malgré une physiopathologie commune à l'ACG, les mécanismes pathogènes de la PPR sont moins étudiés donc moins bien connus. En effet, les causes de la PPR restent mal définies mais pourraient être la conséquence d'une association entre des facteurs génétiques et environnementaux, d'un polymorphisme de certains gènes de régulation de l'immunité ou encore la présence d'un agent infectieux.

Des cellules dendritiques (CD) immatures présentes dans l'adventice vont être activées par un mécanisme encore inconnu. En temps normal, ces CD matures vont migrer dans les ganglions lymphatiques afin de présenter l'antigène aux LT. Dans le cas de la PPR, elles restent dans la paroi. Ces CD vont ainsi produire des chémokines et des cytokines permettant le recrutement des LT et des macrophages. Contrairement à l'ACG, ils n'envahissent pas la paroi artérielle mais restent dans l'adventice. L'activation de ces cellules entraîne par la suite une libération de cytokines pro-inflammatoires provoquant une inflammation importante à l'origine des synovites observées [24; 25].

1.2.4. Diagnostic

En 2012, les deux organismes EULAR et ACR ont élaboré ensemble des critères de classification de la PPR sous forme de scores afin d'en faciliter le diagnostic. En l'absence de marqueur spécifique, ils se basent sur des critères cliniques et biologiques manifestant une inflammation, une réponse positive aux corticoïdes et une exclusion d'autres pathologies rhumatismales inflammatoires présentant une symptomatologie similaire.

Ainsi, le diagnostic est évoqué devant toutes personnes de plus de 50 ans, présentant des douleurs bilatérales de la ceinture scapulaire ainsi qu'une douleur ou une limitation articulaire de la hanche. Le matin au réveil, ces douleurs sont d'intensité maximale et sont associées à un enraidissement important qui nécessite un dérouillage durant au minimum 45 minutes. Des critères d'exclusions ont été proposés notamment l'absence d'atteintes articulaires périphériques (même si elles peuvent être présentes dans une minorité de cas, pouvant être confondues avec une PR à début rhizomélisque).

D'autres critères diagnostics moins spécifiques de la PPR peuvent être utilisés comme la présence d'une augmentation de marqueurs de l'inflammation (VS et CRP) ou encore l'initiation d'un traitement à base de corticoïdes qui permet l'amélioration rapide des symptômes liés à l'inflammation.

Afin de valider le diagnostic de PPR, l'élimination des diagnostics différentiels reste indispensable. Elle peut se faire notamment grâce à la vérification de critères biologiques comme l'absence de FR et d'ACPA ou de critères cliniques comme l'absence d'érosion de l'articulation (contrairement à la PR).

L'échographie peut également être utilisée pour confirmer le diagnostic en mettant en évidence dans au moins une épaule une bursite sous-acromiale, une synovite gléno-humérale et/ou une ténosynovite du long biceps et une synovite et/ou bursite du trochanter dans au moins une hanche [26; 27].

1.3. Les spondylarthrites

Les spondylarthrites (SpA) sont des rhumatismes inflammatoires chroniques touchant principalement les enthèses au niveau axial (colonne vertébrale et articulations sacro-iliaques) et périphérique (calcanéus, interphalangiennes distales, articulations claviculaires). Elles peuvent également être associées à des manifestations extra-articulaires (psoriasis, uvéite, ostéoporose). Cette famille regroupe plusieurs variantes de la SpA, partageant des caractéristiques physiopathologiques, cliniques et génétiques (gène HLA-B27) communes. Nous nous intéresserons à la spondylarthrite ankylosante (SA) et au rhumatisme psoriasique (RPso) [28].

1.3.1. Spondylarthrite ankylosante

1.3.1.1. Définition

La SA, la plus fréquente des SpA, est un rhumatisme inflammatoire faisant partie des SpA de forme axiale, c'est à dire qu'elle affecte principalement les structures (en particulier les enthèses) au niveau de la colonne vertébrale et des articulations sacro-iliaques et présente une symptomatologie plus sévère que le RPso. Elle est caractérisée par des douleurs inflammatoires au niveau du dos et provoque, dans les formes tardives, des ankyloses occasionnant une raideur ainsi qu'une diminution de la mobilité rachidienne. Des atteintes extra-articulaires ou des arthrites périphériques, en général asymétriques et de type oligoarticulaire, peuvent également être associées lors de cette pathologie [29; 30].

1.3.1.2. Épidémiologie

En France, la prévalence de la SA se situe entre 0,3 et 0,4% et touche plus les hommes que les femmes (ratio 2-3/1). Elle touche principalement les sujets jeunes puisque l'âge moyen de survenue de la pathologie est de 26 ans, avec une apparition des premiers signes cliniques avant 30 ans dans 80% des cas [30; 31].

1.3.1.3. Physiopathologie

Le déclenchement de la SA provient de l'association d'un terrain génétique prédisposant et de facteurs environnementaux. Les mécanismes pathogéniques restent encore peu connus c'est pourquoi de nombreuses hypothèses sont exposées.

Le principal mécanisme impliqué dépend de la présence d'un variant allélique du gène HLA-B (codant pour la chaîne lourde de la molécule du CMH II), le HLA-B27 (majoritairement présent dans les SA comparé au RPso). Après la reconnaissance d'un antigène de nature inconnue (probablement une bactérie), la molécule HLA-B27 présente à la surface de la CPA un peptide « arthritogène » qui sera reconnu par les LT CD8+ cytotoxiques et induira donc une réponse immunitaire pathogène.

Une autre hypothèse évoquée est que la molécule HLA-B27 se replierait de façon défectueuse lors de sa synthèse au niveau du réticulum endoplasmique (RE). Cela entraînerait une réponse de stress du RE et donc une l'inflammation via une production de cytokines pro-inflammatoires (IL-23) par les CPA.

La pathogénicité de la maladie peut également provenir d'une absence de la chaîne légère β 2-microglobuline dont la fixation à la chaîne lourde est primordiale pour la stabilité de la molécule HLA. Une fois exprimée à la surface des cellules, la molécule HLA permet le recrutement des cellules NK et des LT CD4+ au niveau des enthèses et enclenche une différenciation, grâce à l'IL-23, des LT CD4+ vers un phénotype Th17. Ces LT Th17 engendrent ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22 et $TNF\alpha$) et de protéines (*Bone Morphogenic Protein*) impliquées dans l'inflammation et l'ossification des enthèses.

Cette cascade inflammatoire provoque donc une inflammation de l'enthèse et du tissu synovial induisant par la suite une ostéite puis une érosion osseuse. Afin de compenser cette destruction de l'os, un processus cicatriciel se déclenche et conduit à une expansion osseuse excessive formant des enthésophytes. Dans les formes sévères, cela peut aller jusqu'à la fusion osseuse des vertèbres ce qui rend la colonne rigide et douloureuse et sera donc à l'origine de l'ankylose [28; 31; 32].

1.3.1.4. Diagnostic

Dans la majorité des cas, le diagnostic de la SA s'effectue au minimum 5 ans après les premiers signes cliniques car les lésions inflammatoires peuvent être difficilement détectables en radiographie lors des formes débutantes de la maladie.

Le diagnostic de la SA se base sur les critères du groupe ASAS (*Assessment of Spondyloarthritis International Society*). Il peut être évoqué devant une lombalgie inflammatoire chronique (> 3 mois) cédant à la mobilisation et aggravée par l'inactivité, chez un patient âgé de moins de 45 ans, associé à une sacro-iliite visible à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la radiographie ainsi que l'un des critères suivants : une arthrite, une enthésite, une uvéite, une dactylite (ou doigt/orteil en saucisse), un psoriasis, une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique, une élévation de la CRP, un antécédent familial de SA ou une détection du gène HLA-B27.

La sacro-iliite se caractérise à l'image par une inflammation des enthèses, un œdème osseux et une érosion. Si aucune sacro-iliite n'est mise en évidence, la présence du gène HLA-B27 ainsi que deux autres caractéristiques de SA énoncées plus haut suffisent à orienter vers le diagnostic de cette pathologie [33; 34].

1.3.2. Rhumatisme psoriasique

1.3.2.1. Définition

Le RPso fait partie des SpA de forme périphérique, c'est-à-dire qu'il affecte principalement les enthèses au niveau des mains, des pieds et du bassin. La symptomatologie peut être très variée d'un individu à l'autre entraînant souvent un retard du diagnostic. Elle évolue par poussées caractérisées par des douleurs, des gonflements et des raideurs articulaires de type arthrite associés dans la majorité des cas à un psoriasis cutané.

Ce rhumatisme fait actuellement partie de la famille des SpA mais à longterm était confondu avec la PR, notamment car les patients présentent une polyarthrite périphérique des petites articulations dans les 2 cas [35].

1.3.2.2. *Épidémiologie*

Les données épidémiologiques diffèrent en fonction des études, du pays et des critères de classification utilisés. En effet, le RPso peut être sous-diagnostiqué notamment car les signes cliniques peuvent évoquer d'autres pathologies rhumatismales comme l'arthrose, la PR ou encore d'autres SpA.

En France, la prévalence du RPso représenterait 0,1% avec une incidence estimée à 8,4% de cas pour 100 000 patients par année [36]. La pathologie se déclare principalement autour de 35 ans (plus élevé que pour la SA) et touche autant les hommes que les femmes [37; 38]. 20 à 30% des patients atteints de psoriasis cutané développent un RPso sachant que cette prévalence augmente avec la sévérité du psoriasis ainsi que l'âge du patient et qu'environ 15,5% de ces patients sont non diagnostiqués. Dans 75 à 85% des cas, le RPso se déclenche environ 10 ans après l'apparition des manifestations cutanées du psoriasis alors que pour les autres la pathologie se déclenche avant ou de façon concomitante [37; 39].

1.3.2.3. *Physiopathologie*

Sous l'influence de facteurs génétiques (gène HLA-B27) et environnementaux (microbiote, infections virales ou bactériennes), la présence de contraintes mécaniques (surmenage, traumatismes physiques) provoquerait une réaction inflammatoire au niveau des articulations à l'origine du RPso. En effet, à la suite de contraintes biomécaniques exercées au niveau des enthèses, il y aurait une augmentation de la vascularisation locale favorisant l'apport d'antigènes. Ces antigènes seraient ensuite reconnus par les cellules de l'immunité innée et seraient à l'origine d'une production de molécules du danger (DAMPs) permettant d'activer le complément et d'initier une réponse immunitaire. Cette réponse est accompagnée d'une stimulation par l'IL-23 des LT Th17 provoquant la synthèse de $TNF\alpha$, d'IL-17 et d'IL-22. Ces cytokines vont, par voie hématogène, atteindre la peau et stimuler les kératinocytes qui vont à leur tour induire une réponse inflammatoire à l'origine de leur prolifération et donc de l'atteinte cutanée. L'inflammation provoquée par ces cytokines au niveau de la membrane synoviale et des enthèses engendre une destruction osseuse et par la suite une ossification cicatricielle responsable d'enthésophytes dans les articulations périphériques (principalement au niveau des interphalangiennes distales et des métacarpophalangiennes) [35; 38; 40].

1.3.2.4. *Diagnostic*

Le diagnostic du RPso est très souvent retardé, parfois des années après les premiers signes de rhumatisme, voire sous-estimé. En effet, la pathologie se caractérise par des manifestations cliniques très hétérogènes pouvant rendre la distinction avec d'autres maladies rhumatismales compliquée, notamment la PR ou la présence d'arthrose érosive au niveau de la main. 47% des patients atteints de RPso présentent une destruction de l'articulation, c'est pourquoi il est primordial de les diagnostiquer le plus précocement possible [41].

Afin d'être le plus pertinent possible, le diagnostic du RPso se base sur les critères de classifications CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic ARthritis*), prenant en compte les différents critères élaborés au fil des années.

Tout d'abord, le RPso doit être évoqué devant l'existence d'une atteinte rhumatologique inflammatoire axiale, périphérique ou des enthèses. D'autres critères peuvent être associés comme la présence d'un psoriasis, d'un antécédent personnel ou familial, d'un psoriasis unguéal (hyperkératose sous-unguéale) ou d'une dactylite actuelle ou ancienne. L'absence de FR permet d'exclure le diagnostic de PR même s'il peut être présent dans 15% des cas.

Le diagnostic pourra être confirmé par la réalisation d'une radiographie des mains et des pieds principalement, mettant en évidence une destruction osseuse (ostéolyse) et des lésions d'ossifications au niveau des enthèses (responsables d'entésophytes) spécifiques du RPso.

L'échographie et l'IRM permettront d'observer les enthésites (bien plus prononcées en comparaison avec la PR), les synovites, les ténosynovites et les œdèmes osseux (phénomène de pré-érosion survenant lors d'une ostéite) des articulations périphériques [42; 43].

1.4. Le syndrome de Gougerot-Sjögren

1.4.1. Définition

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une MAI systémique caractérisée par une atteinte des glandes lacrymales et salivaires à l'origine d'un syndrome sec c'est-à-dire une diminution des sécrétions de larmes et de salive. Cette pathologie est également accompagnée d'une fatigue et d'une arthralgie pouvant affecter la qualité de vie [44].

1.4.2. Épidémiologie

D'après de nombreuses études épidémiologiques, la prévalence du SGS serait inférieure à 50 cas pour 100 000 habitants, ce qui en fait une maladie rare. Les femmes sont 6 à 9 fois plus touchées que les hommes et le pic d'incidence de la maladie se trouve entre 60 et 70 ans [45].

1.4.3. Physiopathologie

Le déclenchement du SGS est de cause inconnue mais pourrait provenir, chez un individu génétiquement prédisposé, de la reconnaissance de bactéries ou de virus par les cellules épithéliales des glandes exocrines.

Le SGS est à l'origine d'une infiltration importante de cellules immunitaires (LT CD8+ cytotoxiques, LB) au sein du tissu épithélial des glandes lacrymales et salivaires provoquant leur dysfonctionnement. Cette perte de fonction aura pour conséquence une sécheresse oculaire et orale persistante caractéristique du syndrome sec observé dans cette pathologie. Ces infiltrats lymphocytaires provoquent grâce à la production d'enzymes pro-apoptotiques une apoptose des cellules épithéliales glandulaires entraînant la libération d'auto-antigènes (SSA et SSB). Ils vont être capturés par les CPA et enclencher une réaction auto-immune entraînant notamment la production par les LB d'auto-anticorps tels que les anticorps anti-nucléaires (ANA), anti-SSA, anti-SSB et les FR.

Les cellules de l'immunité produisent également l'interféron- γ (IFN- γ) qui, en stimulant la sécrétion de cytokines et de chimiokines, induit des effets pro-inflammatoires sur les cellules épithéliales des glandes.

Ces phénomènes entretiennent la destruction des glandes exocrines et donc la diminution de leur production de sécrétions et peuvent engendrer une atteinte extra-glandulaire touchant d'autres organes ou articulations [44].

1.4.4. Diagnostic

Le diagnostic du SGS repose sur des critères cliniques, biologiques et histologiques proposés en 2016 par l'ACR et l'EULAR. Ainsi, il peut être suspecté devant la présence de manifestations cliniques telles qu'une sécheresse oculaire ou buccale persistante sur plus de 3 mois accompagnée d'une augmentation de volume des glandes salivaires, d'une inflammation articulaire ou d'une fatigue.

Devant de tels signes cliniques, des examens oculaires et salivaires devront être effectués. La sécheresse oculaire sera évaluée par le test de Schirmer (mesure de la quantité de larmes sécrétées en 5 minutes) ou par le score de coloration oculaire (basé sur l'intensité de la coloration après administration de colorant dans l'œil). L'atteinte des glandes salivaires pourra être confirmée par une mesure du flux salivaire non stimulé.

En présence de critères évoquant le SGS, la détection d'anticorps anti-nucléaires ou d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB permettra de confirmer le diagnostic.

Enfin, une biopsie des glandes salivaires de la muqueuse buccale peut être considérée chez les personnes pour lesquelles les critères biologiques n'ont pas été concluants ou réalisables. Elle met en évidence plusieurs foyers d'infiltrats lymphocytaires associés à une atrophie du tissu acineux. Il s'agit de l'examen permettant la confirmation de la pathologie.

Un diagnostic différentiel devra être envisagé afin d'exclure certaines pathologies ou situations cliniques provoquant des signes cliniques similaires [46; 47].

1.5. Les vascularites

Les vascularites sont des MAI à l'origine d'une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins ayant pour conséquence une dégradation des tissus et des organes alimentés par ces vaisseaux.

Dans le cadre de notre recherche, nous nous sommes intéressées à l'artérite à cellules géantes, la vascularite à immunoglobulines A ainsi qu'à la granulomatose éosinophilique avec polyangéite puisqu'elles font partie des EI déclarés au CRPV de Toulouse.

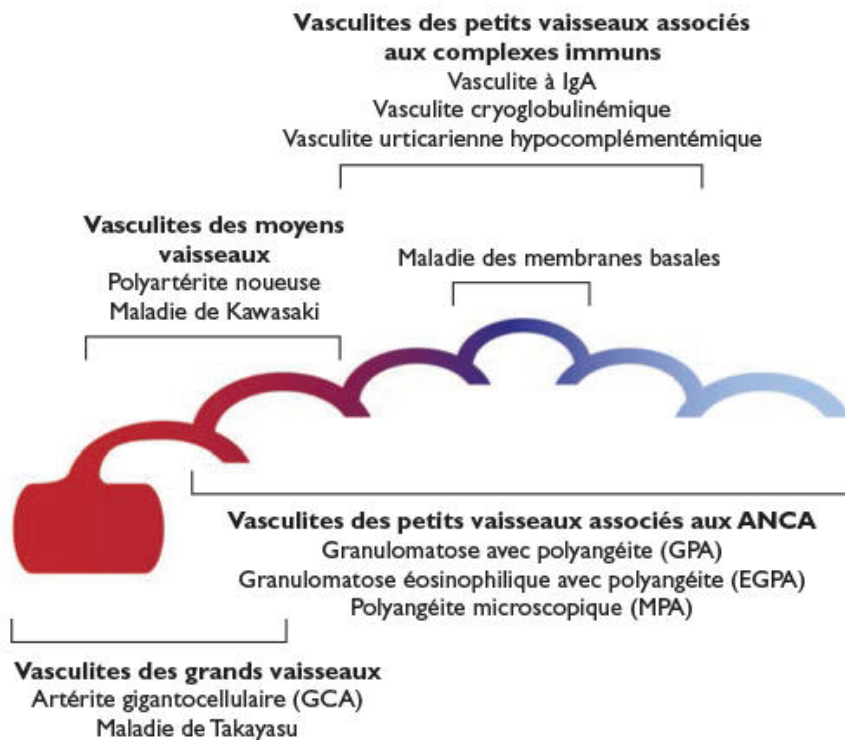


Figure 1 : Classification des différentes vascularites en fonction du calibre des vaisseaux [48]

1.5.1. L'artérite à cellules géantes

1.5.1.1. Définition

L'artérite à cellules géantes (ACG), anciennement appelée maladie de Horton, provoque une inflammation de la paroi des artères de gros calibre comme l'aorte ainsi que ses principales branches de division. Elle touche principalement les branches des artères ophtalmiques et des carotides externes et moins fréquemment les artères vertébrales. Cela se traduit cliniquement par des céphalées, des troubles visuels, une sensibilité au niveau de l'artère temporale et une claudication de la mâchoire [19; 49].

1.5.1.2. Épidémiologie

Les données concernant la fréquence de l'ACG varient en fonction des études, en moyenne, la prévalence se situerait entre 0,25 et 1,23%. Il s'agit de la vascularite la plus fréquente de l'adulte mais représente moins de cas que pour la PPR. Elle affecte de façon prédominante les personnes âgées de plus de 50 ans, en particulier les femmes (70 à 75% des diagnostics) [22; 50]. 40 à 60% des patients atteints d'ACG présentent également des symptômes de PPR associés [23].

1.5.1.3. Physiopathologie

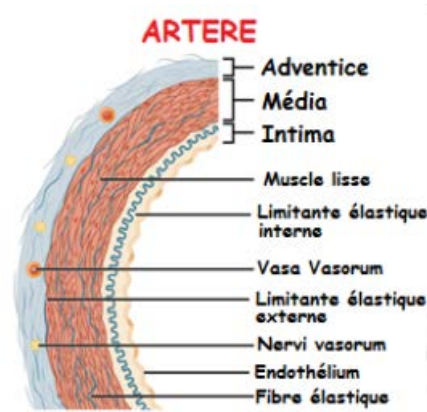


Figure 2 : Composition des différentes couches de la paroi artérielle [51]

Comme on l'a vu précédemment, la physiopathologie de l'ACG partage des mécanismes communs à la PPR. En temps normal, les CD immatures localisées dans l'adventice vont, une fois activées, migrer dans les ganglions lymphatiques pour déclencher une réponse immunitaire. Dans le cas de l'ACG, les CD matures migrent et restent piégées dans les différentes couches de la paroi artérielle (contrairement à la PPR où les CD restent dans l'adventice). Le signal permettant leur activation reste encore inconnu.

Grâce à la production de cytokines, elles recrutent des LT CD4+ dans la paroi artérielle grâce aux vasa vasorum et leur présentent un antigène de nature inconnue afin de les activer. Les LT activés produisent de façon importante de l'IFN- γ qui participe au recrutement des monocytes et des LT CD8+. Les LT CD8+ engendrent la production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ) ce qui aura pour conséquence une amplification de la réponse inflammatoire. Au niveau de la média et sous l'influence de l'IFN- γ , les monocytes se différencient en macrophages ou fusionnent pour former des cellules géantes multinucléées participant à la création de granulomes. Ils produisent tous les deux un ensemble de cytokines pro-inflammatoires favorisant l'inflammation locale et systémique ainsi que des facteurs de croissance à l'origine d'une néovascularisation de la média, attirant d'avantage de LT et macrophages.

Les macrophages et les LT CD8+ synthétisent également des médiateurs toxiques pour la paroi et notamment pour les cellules musculaires lisses (CML) conduisant à une destruction de la limitante élastique interne (LEI) située à la jonction entre la média et l'intima. Cela permet aux CML, sous l'influence des facteurs de croissance, de proliférer et migrer de la média vers l'intima et de provoquer son hyperplasie.

Cette cascade inflammatoire va créer une agression de la paroi artérielle et un remodelage aboutissant à une hyperplasie intimale et donc à un rétrécissement de la lumière pouvant amener jusqu'à l'occlusion progressive des artères [52; 54].

1.5.1.4. *Diagnostic*

L'ACG s'installent de façon progressive en quelques semaines pouvant entraîner une cécité définitive, c'est pourquoi il est primordial d'identifier cette pathologie le plus tôt possible.

Son diagnostic doit être évoqué en présence des signes cliniques suivants : céphalées inhabituelles d'apparition récente, douleurs de la mâchoire (claudication), aspect saillant et induré des artères temporales, troubles visuels, hyperesthésie du cuir chevelu, fièvre prolongée d'origine inconnue ou altération de l'état général (fatigue, malaise, perte de poids inexplicée).

Au niveau biologique, un syndrome inflammatoire isolé avec une augmentation de la CRP, de la VS ou du fibrinogène sont également des signes évocateurs.

Un examen d'imagerie peut être effectué de façon complémentaire afin de mettre en évidence par échographie Doppler une atteinte de l'artère temporale et ainsi guider les praticiens lors de la biopsie. Enfin, une angio-TDM, angio-IRM ou TEP-scanner pourront être utilisés afin de déceler les anomalies de la paroi des gros vaisseaux (l'aorte et ses principales branches).

La confirmation du diagnostic de l'ACG se fera par l'examen de référence, la biopsie de l'artère temporale (BAT) atteinte. Elle consiste en une analyse histologique des trois couches de la paroi artérielle (adventice, média et intima) mettant en évidence un infiltrat inflammatoire constitué de LT, de macrophages et de cellules géantes multinucléées parfois organisé sous forme d'un granulome. La BAT révèle également l'atteinte structurelle de la LEI et le remodelage vasculaire caractéristiques de l'ACG.

Malgré les éléments disponibles pour confirmer le diagnostic de cette pathologie, il reste incertain chez certains patients. C'est pourquoi il peut être nécessaire d'initier un traitement à base de corticoïdes afin d'éliminer un diagnostic différentiel [50; 52].

1.5.2. La vascularite à immunoglobulines A

1.5.2.1. Définition

La vascularite à immunoglobulines A (IgA), anciennement appelé pupura de Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde, est une maladie caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins de petit calibre (capillaires, artérioles, veinules) au niveau cutané, intestinal et rénal causée par des dépôts de complexes immuns contenant des IgA [53; 54].

1.5.2.2. Épidémiologie

Les données de la vascularite à IgA sont peu connues, sa prévalence est estimée entre 0,8 et 5% et son incidence entre 6 à 22 cas sur 100 000 enfants par an. Elle affecte principalement les enfants âgés de 3 à 15 ans et représente la vascularite la plus diagnostiquée chez les moins de 15 ans. Elle touche plus souvent les garçons que les filles (ratio de 1,5). Cette vascularite est beaucoup plus rare chez l'adulte puisqu'elle ne représenterait que 0,1 cas sur 100 000.

20 à 54% des enfants atteints de vascularite à IgA développent une néphropathie à IgA et ce chiffre augmente avec l'âge puisque cela concerne 45 à 85% des adultes. Avec l'âge, les signes cliniques sont de plus en plus conséquents. En effet, en général il n'y aura qu'une poussée unique chez l'enfant alors que 22% des adultes auront plusieurs poussées et 33% passeront à la chronicité [53; 54].

1.5.2.3. Physiopathologie

La physiopathologie de la vascularite à IgA reste encore peu connue mais partagerait le même mécanisme que celui de la néphropathie à IgA (maladie de Berger), qui est quant à elle beaucoup plus étudiée car plus fréquente. La différence entre ces deux pathologies est que la vascularite à IgA est une maladie systémique contrairement à la néphropathie à IgA.

Cette pathologie serait déclenchée à la suite d'une infection bactérienne ou virale de la sphère ORL ou respiratoire, d'une prise de médicaments, de toxiques ou d'aliments, en particulier chez l'enfant. La vascularite à IgA pourrait provenir d'une dysrégulation des organes lymphoïdes digestifs causant une activation de la réponse immunitaire innée puis adaptative après un contact avec des antigènes de nature encore inconnue. Cela provoque une augmentation du taux sérique d'IgA ainsi qu'une anomalie de glycosylation des IgA, induisant une modification de leur liaison aux récepteurs exprimés par les monocytes circulants. Ces IgA défectueuses conduisent à la libération de ces récepteurs dans la circulation avec pour conséquence la formation de complexes immuns circulants. Ces complexes immuns augmentent au niveau de la circulation sanguine et se fixent dans les vaisseaux sanguins de petit calibre au niveau cutané, intestinal et rénal responsables des différents signes cliniques. Lorsqu'ils se distribuent au niveau du glomérule rénal, ils provoquent une prolifération des cellules mésangiales ainsi qu'une inflammation locale pouvant être responsables d'une insuffisance rénale, plus particulièrement chez l'adulte [53; 54].

1.5.2.4. Diagnostic

Le diagnostic de la vascularite à IgA peut être évoqué chez un enfant devant l'apparition d'éruptions cutanées de type purpura en association à au moins un des critères suivants : douleurs abdominales (parfois associées à une hémorragie digestive), atteinte articulaire de type arthrite ou arthralgie (touchant principalement les chevilles et les genoux) ou atteinte rénale (protéinurie ou hématurie pouvant dans de rare cas provoquer une insuffisance rénale).

Le diagnostic pourra être confirmé par une biopsie cutanée ou rénale mettant en évidence la présence de dépôts d'IgA dans la paroi des vaisseaux lésés. Cet examen n'est pas nécessaire chez l'enfant si le tableau clinique est suffisant, il est effectué en particulier chez l'adulte.

Le diagnostic différentiel est impératif afin d'exclure les autres maladies ayant un tableau clinique similaire. En effet, les autres causes de purpura doivent être éliminées, que ce soient pour des thrombopénies ou d'autres vascularites [54; 55].

1.5.3. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

1.5.3.1. Définition

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss, est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre caractérisée par un asthme d'apparition tardive suivi d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Elle est également associée à des douleurs articulaires et des myalgies.

Elle peut être classée en deux catégories en fonction de la présence (environ 1/3 des cas) ou de l'absence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) [56].

1.5.3.2. Épidémiologie

C'est une pathologie rare qui est peu étudiée mais sa prévalence s'estimerait en France entre 0,9 et 1,1 cas pour 100 000 habitants et toucherait autant les femmes que les hommes. Elle peut toucher les patients de tout âge mais affecte principalement ceux autour de 60 ans [57; 58].

1.5.3.3. Physiopathologie

La physiopathologie de la GEPA est mal connue car peu étudiée. Les données montrent que cette pathologie survient chez des personnes prédisposées génétiquement suite à un contact avec des allergènes et/ou antigènes spécifiques qui activent des mécanismes d'hypersensibilité. La GEPA débute dans la majorité des cas par un asthme et présente donc un mécanisme physiopathologique similaire à ce dernier.

Les cellules épithéliales de la muqueuse respiratoire sont agressées par des facteurs environnementaux et induisent en réponse une production de cytokines au niveau local (notamment la lymphopoïétine stromale thymique ou TSLP). Ces cytokines activent les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et initient une réponse immunitaire de type allergique. Les TSLP sont également à l'origine d'une activation des CD permettant une stimulation des lymphocytes Th2 et donc une amplification de cette réaction.

Ces phénomènes ont pour conséquence une augmentation des polynucléaires éosinophiles (PNE) dans la circulation sanguine ainsi que leur accumulation au niveau tissulaire sous forme de granulome. Lors de leur dégranulation, ils libèrent des protéines cationiques cytotoxiques au niveau des organes cibles (comme les voies respiratoires, le système gastro-intestinal, les nerfs périphériques ou le cœur) et provoquent des lésions tissulaires.

Suite à une rupture de la tolérance immunitaire, les auto-anticorps ANCA, reconnaissent une enzyme, la myéloperoxydase (MPO), à la surface de polynucléaires neutrophiles (PNN). Cette liaison engendre une dégranulation de formes réactives de l'oxygène et d'enzymes cytotoxiques, notamment de MPO, ce qui provoque des lésions des cellules endothéliales vasculaires conduisant à la vascularite [57].

1.5.3.4. *Diagnostic*

Comme la plupart des MAI que nous venons de voir, le diagnostic de la GEPA repose sur plusieurs critères notamment cliniques, biologiques et histologiques.

Tout d'abord, il peut être évoqué chez les personnes présentant un asthme et une hyperéosinophilie associant un ou plusieurs critères parmi les suivants : une neuropathie, des anomalies nasales et/ou sinusiennes, une cardiomyopathie, des infiltrats pulmonaires, un purpura ou des polyarthralgies.

La biopsie des tissus ou des organes atteints peut être primordiale dans la confirmation du diagnostic afin de mettre en évidence des infiltrats éosinophiliques au niveau vasculaire ou extravasculaire et des granulomes inflammatoires.

La recherche d'ANCA anti-MPO peut également être prise en compte même s'ils ne sont présents que dans un tiers des patients.

Enfin, il convient de rechercher des diagnostics différentiels devant un asthme associé à une hyperéosinophilie afin de différencier la GEPA des autres vascularites associées aux ANCA [56; 59].

2. Les vaccins contre le SARS-Cov-2 autorisés en France

En France, la COVID-19 a causé plus de 245 000 hospitalisations et plus de 62 000 décès sur l'année 2020 [60].

C'est pourquoi, face à cette pandémie, de nombreux moyens ont été mis en place afin de développer en seulement 1 an des vaccins efficaces contre le SARS-CoV-2. Plusieurs vaccins existent dans le monde entier mais seulement 5 d'entre eux ont obtenu une AMM conditionnelle par la Commission Européenne. Cette AMM est conditionnelle car elle est délivrée pour des vaccins répondant à un besoin médical non satisfait avant que les données à long terme sur l'efficacité et la sécurité ne soient disponibles. Cela signifie que les vaccins peuvent être mis à disposition sur le marché mais les laboratoires devront fournir des données complémentaires au moyen de nouvelles études dans des délais fixés par l'agence européenne du médicament (EMA) afin de confirmer le rapport bénéfice/risque de ces médicaments [4].

De plus, suite à l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2, une analyse constante de l'efficacité des vaccins est nécessaire afin de permettre une mise à jour de la stratégie vaccinale et donc garantir la sécurité de la population face à cette maladie. En effet, leur durée de protection est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques [61]. Pour cela, la Haute Autorité de Santé (HAS) participe à l'élaboration de recommandations et d'avis sur la stratégie vaccinale depuis le début de la pandémie de la Covid-19 [62].

Nous allons donc détailler uniquement les vaccins autorisés en France c'est-à-dire les vaccins Vaxzevria[®] (ChAdOx1-S), Jcovden[®] (Ad26.COVS-2), Comirnaty[®] (tozinaméran) et Spikevax[®] (élasoméran).

Le nouveau vaccin Nuvaxovid[®], du laboratoire Novavax ne sera pas évoqué dans cette thèse puisqu'il a obtenu son AMM conditionnelle le 20 décembre 2021, nous n'avons donc pas encore assez de données sur son utilisation dans la population générale.

COMMENT FONCTIONNENT LES VACCINS À ARN MESSAGER ET À VECTEUR VIRAL CONTRE LA COVID-19 ?

Ces vaccins contiennent les instructions pour fabriquer des copies de la protéine virale Spike. C'est cette protéine qui permet, lors d'une infection, au coronavirus SARS-CoV-2 de pénétrer dans nos cellules et de se y multiplier.

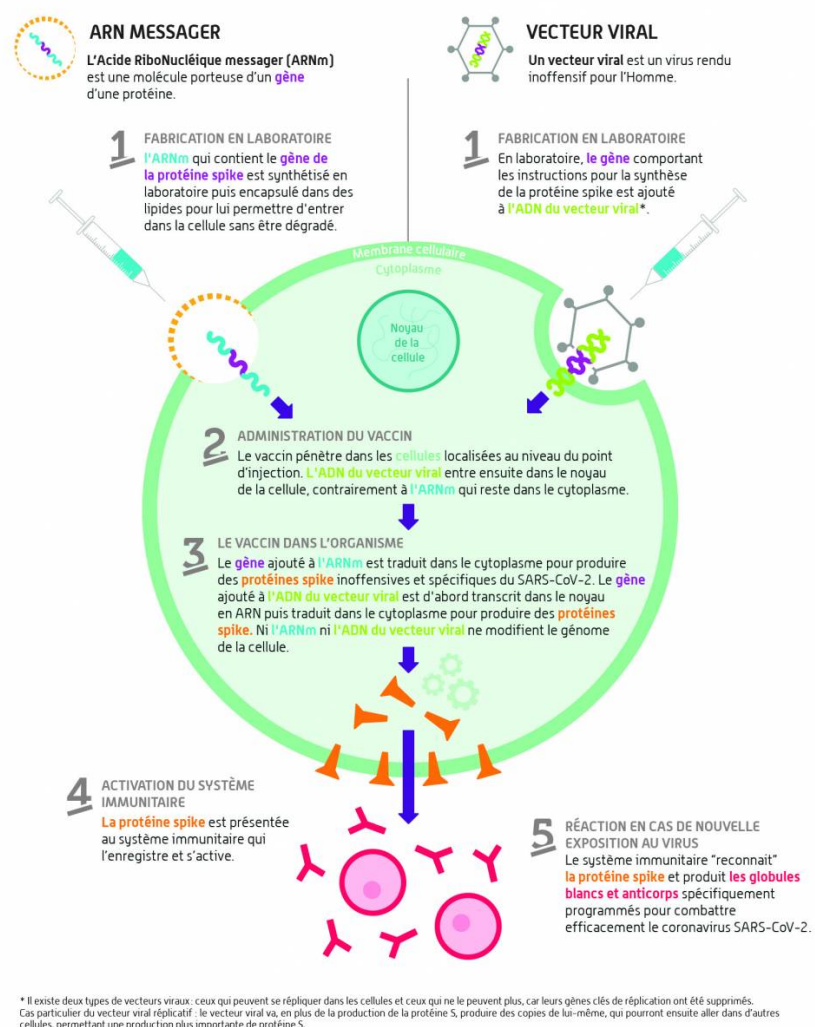


Figure 3 : Mécanisme d'action des vaccins anti-SARS-CoV-2 à ARNm et à vecteur viral [63]

2.1. Les vaccins à ARN messager

2.1.1. Le vaccin Pfizer/BioNTech : COMIRNATY®

2.1.1.1. Mécanisme d'action

Le vaccin Comirnaty® du laboratoire Pfizer a obtenu son AMM le 21 décembre 2020. Il est composé d'un ARNm, le tozinaméran, produit *in vitro* grâce à la transcription d'une séquence d'ADN codant pour la protéine Spike du SARS-CoV-2.

Cet ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques afin de le protéger de la dégradation lors de son injection intra-musculaire. Une fois dans le cytosol des cellules musculaires, l'ARNm est traduit en protéine spike, contenant un domaine de liaison au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 de l'hôte. Cette protéine va être exprimée de façon transitoire à la surface cellulaire afin d'être reconnu comme un antigène par le système immunitaire et permettre une activation des LT CD4+ et LT CD8+ puis des LB en plasmocytes induisant la sécrétion d'anticorps neutralisants. Lors d'un prochain contact avec le SARS-CoV-2, le système immunitaire reconnaitra la protéine spike du virus et pourra produire les anticorps spécifiques pour se défendre efficacement [4; 64].

2.1.1.2. Effets indésirables

Les EI les plus fréquemment notifiés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont les affections gastro-intestinales (diarrhées, nausées, vomissements), musculosquelettiques (arthralgies, myalgies) ainsi que des céphalées, une lymphadénopathie, une fatigue et de la fièvre. De façon beaucoup plus rare, des cas de myocardite, de péricardite et de gonflement étendu d'un membre vacciné ont été identifiés après l'AMM [64].

Les MAI rhumatismales déclarées au CRPV de Toulouse ne font pas partie des EI notifiés dans le RCP du vaccin tozinaméran.

2.1.1.3. Schéma vaccinal

D'après le RCP, ce vaccin est administré par voie intramusculaire pour les personnes âgées de 12 ans et plus selon un schéma de primovaccination en 2 doses à 3 semaines d'intervalle suivi d'une dose de rappel à 6 mois. Pour les enfants âgés de 5 à 11 ans, une forme pédiatrique spécifique existe (dosée à 10 microgrammes de tozinaméran contre 30 microgrammes pour la forme adulte) et ne concerne actuellement que la primovaccination [64].

En France, suite à l'apparition de nouveaux variants au courant de l'année 2021 provoquant une augmentation de l'incidence de la Covid-19 et donc une diminution de la protection vaccinale, une dose de rappel a été préconisée 5 mois après la dernière dose de la primo-vaccination pour les personnes âgées de plus de 18 ans [65]. Puis, en décembre 2021, avec la circulation très active des variants delta et omicron, ce délai a été réduit à 3 mois après la primo vaccination pour les adultes de plus de 18 ans et à 6 mois pour les personnes âgées de 12 à 17 ans [66].

Puis, en présence d'un sous-lignage BA.2 d'Omicron, plus transmissible, la HAS a publié un avis le 17 mars 2022 afin de mettre en place un 2^{ème} rappel pour les personnes de 80 ans, les résidents d'établissements hébergeant des personnes âgées et les personnes de plus de 65 ans à très haut risque de forme sévère de la maladie et/ou polyopathologiques [67].

Enfin, actuellement en présence du sous-lignage BA.4 et BA.5 d'Omicron, la HAS a publié un avis le 13 juillet 2022 afin d'élargir le 2^{ème} rappel aux plus de 60 ans, aux adultes de moins de 60 ans à risques de forme grave de la maladie (ainsi que leur entourage) et aux femmes enceintes dès le 1^{er} trimestre.

Face à l'émergence des sous-variants d'Omicron, le vaccin Comirnaty[®] bivalent a obtenu sa place dans la stratégie vaccinale pour les rappels grâce à son immunogénicité plus importante par rapport aux vaccins précédents. Il est composé de la souche originale du virus ainsi que de la souche mutée BA.4-5.

2.1.2. Le vaccin Moderna : SPIKEVAX[®]

2.1.2.1. Mécanisme d'action

Le vaccin Spikevax[®] du laboratoire Moderna a obtenu son AMM le 6 janvier 2021. Il est composé d'élasoméran, un ARNm produit *in vitro* grâce à la transcription d'une séquence d'ADN codant la protéine Spike du SARS-CoV-2. Comme pour le tozinaméran, il est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques afin de le stabiliser lors de son injection en intramusculaire et de permettre, une fois traduit en protéine Spike, une immunisation active contre le SARS-CoV-2 grâce à la stimulation de LT et de LB afin de générer des anticorps neutralisants [68].

2.1.2.2. *Effets indésirables*

Les EI du vaccin élasoméran détaillés dans le RCP sont similaires au tozinaméran avec donc un risque augmenté de diarrhées, de nausées, de vomissements, de douleurs arthralgiques et myalgiques ainsi que des céphalées, une lymphadénopathie, une fatigue et de la fièvre.

De façon très rare, c'est-à-dire moins d'un cas sur 10 000, des affections cardiaques de type myocardite ou péricardite ont été observées dans les études cliniques et sont actuellement à l'origine d'une suspension d'utilisation chez les personnes âgées de moins de 30 ans. Aucune MAI rhumatismale n'a été inscrite dans les EI du RCP de l'élasoméran [68].

2.1.2.3. *Schéma vaccinal*

D'après le RCP, l'élasoméran a obtenu son AMM conditionnelle pour une primovaccination en 2 doses à 28 jours d'intervalle chez les personnes âgées de 6 ans et plus ainsi qu'un rappel avec une demi-dose au moins 3 mois après la primovaccination pour les personnes âgées de 18 ans et plus [68].

En France, la HAS recommandait en juillet 2021 une vaccination des adolescents âgés de 12 à 17 ans du fait de son efficacité et de sa tolérance mais soulignait l'importance de rester vigilant concernant les déclarations de survenue de myocardite [69].

Puis, l'analyse des données françaises de la pharmacovigilance a mis en évidence un risque de myocardite et de péricardite plus élevé qu'avec le vaccin tozinaméran dans les 7 jours suivant la vaccination et en particulier après la 2^{ème} dose. La HAS a donc préconisé, en novembre 2021, l'utilisation de l'élasoméran uniquement chez les personnes âgées de 30 ans et plus pour les primovaccinations ou les rappels [70].

Enfin, actuellement en présence du sous-lignage BA.4 et BA.5 d'Omicron, la HAS a publié un avis le 13 juillet 2022 afin d'élargir le 2^{ème} rappel aux plus de 60 ans, aux adultes de 30 à 60 ans à risques de forme grave de la maladie (ainsi que leur entourage) et aux femmes enceintes dès le 1^{er} trimestre.

Face à l'émergence des sous-variants d'Omicron, le vaccin Spikevax[®] bivalent a obtenu sa place dans la stratégie vaccinale pour les rappels chez les plus de 30 ans. Il est composé de la souche originale du virus ainsi que de la souche mutée BA.4-5.

2.2. Les vaccins à vecteur viral

2.2.1. Le vaccin AstraZeneca : VAXZEVRIA®

2.2.1.1. Mécanisme d'action

Le vaccin Vaxzevria® du laboratoire AstraZeneca a obtenu son AMM le 29 janvier 2021. Il est composé d'un vecteur d'Adénovirus de chimpanzé dans lequel a été intégré la séquence d'ADN codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S). Une fois injectée, la protéine S du SARS-CoV-2 va être exprimée localement par les cellules qui intègrent le vecteur et venir stimuler la réponse immunitaire. Cela provoque donc l'activation des LB à l'origine de la production d'anticorps et des LT cytotoxiques spécifiques de l'antigène. Au prochain contact avec le SARS-CoV-2, le système immunitaire sera capable de reproduire cette réponse et détruire les cellules infectées [71].

2.2.1.2. Effets indésirables

Parmi les EI les plus fréquents, des cas de douleurs au site d'injection, des myalgies, des arthralgies, des douleurs dans les extrémités, une fatigue, un état fébrile et des nausées ont été rapportés mais ne durent en général que quelques jours après la vaccination. Au niveau vasculaire, le syndrome thrombotique thrombocytopénique, le syndrome de fuite capillaire ou encore les thromboses des veines sont des événements très rares qui ont fait l'objet de surveillance et de suspension de leur utilisation dans la vaccination courant mars 2021.

Parmi les réactions auto-immunes, de rares cas de syndrome de Guillain-Barré, de myélite transverse ou de purpura thrombopénique immunologique ont été notifiés comme des EI dans le RCP mais aucune MAI rhumatismale parmi celles décrites précédemment dans cette thèse n'a été déclarée [71].

2.2.1.3. Schéma vaccinal

Le schéma vaccinal comprend l'administration intramusculaire de 2 doses qui peuvent être injectées entre 4 et 12 semaines d'intervalle chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Cependant, au vu des EI thromboemboliques et hémorragiques pouvant être provoqués par ce vaccin, la HAS a recommandé dès le 19 mars 2021 l'utilisation du ChAdOx1-S uniquement pour les personnes âgées de 55 ans et plus [72].

Puis, suite à un avis publié le 9 juillet 2021 après l'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2, la HAS a considéré que les vaccins à ARNm permettaient de lutter plus efficacement contre la transmission du virus et contre les formes graves et symptomatiques de la maladie. Ce qui a amené à une substitution progressive des vaccins à vecteur viral par les vaccins tozinaméran et élasoméran [73].

En effet, l'administration d'une dose de rappel avec les vaccins à ARNm a permis d'obtenir une efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de la maladie entre 85 et 95% (plus importante que si l'injection avait été faite avec ChAdOx1-S) [74].

2.2.2. Le vaccin Janssen : JCOVDEN®

2.2.2.1. Mécanisme d'action

Le vaccin Jcovden® du laboratoire Janssen a obtenu son AMM le 11 mars 2021. Il est issu d'un vecteur développé à partir de l'adénovirus humain de type 26 dans lequel a été inséré une séquence d'ADN codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2 (Ad26.COVS-2). Une fois l'injection effectuée en intramusculaire, la glycoprotéine va être exprimée de façon transitoire permettant ainsi d'induire la production d'anticorps neutralisants spécifiques ainsi que la réponse immunitaire cellulaire dirigée contre l'antigène. Ces réponses immunitaires contribueront donc à la protection contre le virus [75].

2.2.2.2. Effets indésirables

Comme pour la quasi-totalité des vaccins, une apparition très fréquente de troubles généraux est observée dans les 24 à 48h après l'injection, pouvant être caractérisés par une fièvre, une asthénie, mais également des céphalées, des douleurs myalgiques ou arthralgiques et des nausées.

Les EI du Ad26.COVS-2 sont similaires au vaccin ChAdOx1-S avec des atteintes rares voire très rares au niveau vasculaire (thrombose associée à une thrombocytopenie ou syndrome de fuite capillaire), du système nerveux (syndrome de Guillain-Barré et myélite transverse) et hématologique (thrombocytopenie immunitaire) [75].

Parmi les MAI rhumatismales détaillées précédemment, aucune n'a été notifiées comme EI dans le RCP du vaccin Ad26.COVS-2.

2.2.2.3. Schéma vaccinal

Le schéma vaccinal comprend l'administration intramusculaire d'une dose unique avec une dose de rappel 2 mois après la première injection chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Cependant, suite à la survenue très rare de cas de syndrome thrombotique thrombocytopénique similaires à ceux observés avec le vaccin ChAdOx1-S, la HAS a recommandé de ne pas administrer le vaccin Ad26.COVS avant l'âge de 55 ans [76].

Avec l'émergence de nouveaux variants, l'efficacité vaccinale du vaccin Ad26.COVS a diminué ce qui a amené à l'administration d'une dose de rappel à 2 mois d'intervalle [75].

Puis, face au variant Omicron (actuellement majoritaire en France), la HAS a préconisé l'utilisation des vaccins à ARNm (tozinaméran et élasoméran) plutôt que les vaccins adénovirus lors de primovaccination ou de rappel car ils offrent une meilleure protection vis-à-vis de ce nouveau variant. Dans le cas d'une contre-indication à la vaccination par les vaccins à ARNm, le vaccin Ad26.COVS pourra être administré chez les personnes âgées de 55 ans et plus en primovaccination ou en dose de rappel à partir de 3 mois uniquement après une primovaccination complète avec un vaccin à ARNm. Pour les patients âgés de plus de 18 ans, le vaccin Novavax® sera préconisé en primovaccination [77].

Enfin, suite à une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'embolie pulmonaire dans les 2 semaines qui suivent la vaccination, la HAS a publié un avis le 17 février 2022 afin de n'autoriser le vaccin Ad26.COVS que chez les personnes présentant une contre-indication à un vaccin à ARNm et qui sont à risque de forme grave de Covid-19. Cette suspension temporaire sera maintenue jusqu'à l'évaluation des données par le Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA [78].

PARTIE 2 : ANALYSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE

1. Effets du SARS-CoV-2 sur les pathologies rhumatismales auto-immunes

Il existe un lien entre les infections virales et les phénomènes auto-immuns inflammatoires [79]. En effet, certains virus sont connus pour générer des MAI via une activation de la réponse immunitaire innée et adaptative. C'est notamment le cas du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite C, de l'Epstein-Barr (EBV) et du Cytomégalovirus (CMV).

La présence d'auto-anticorps chez certains patients après infection par la COVID-19 laisserait penser qu'un mécanisme similaire est impliqué. De nombreuses études évoquent l'hypothèse dans laquelle le SARS-CoV-2 pourrait induire des phénomènes inflammatoires et auto-immuns à l'origine du déclenchement ou de l'aggravation de MAI parfois chez des personnes en rémission depuis plusieurs années [80-83].

En effet, plusieurs études montrent que le SARS-CoV-2 peut être lié au syndrome Guillain-Barré, à la maladie de Kawasaki, à l'anémie hémolytique auto-immune, au LED et au purpura thrombocytopénique immun. De plus, le coronavirus est l'un des agents infectieux les plus connus en tant que facteur déclenchant de poussées de psoriasis [84; 85].

Nous allons donc voir les mécanismes immunologiques impliqués lors de l'infection du SARS-CoV-2 et comprendre comment cela peut engendrer une auto-immunité.

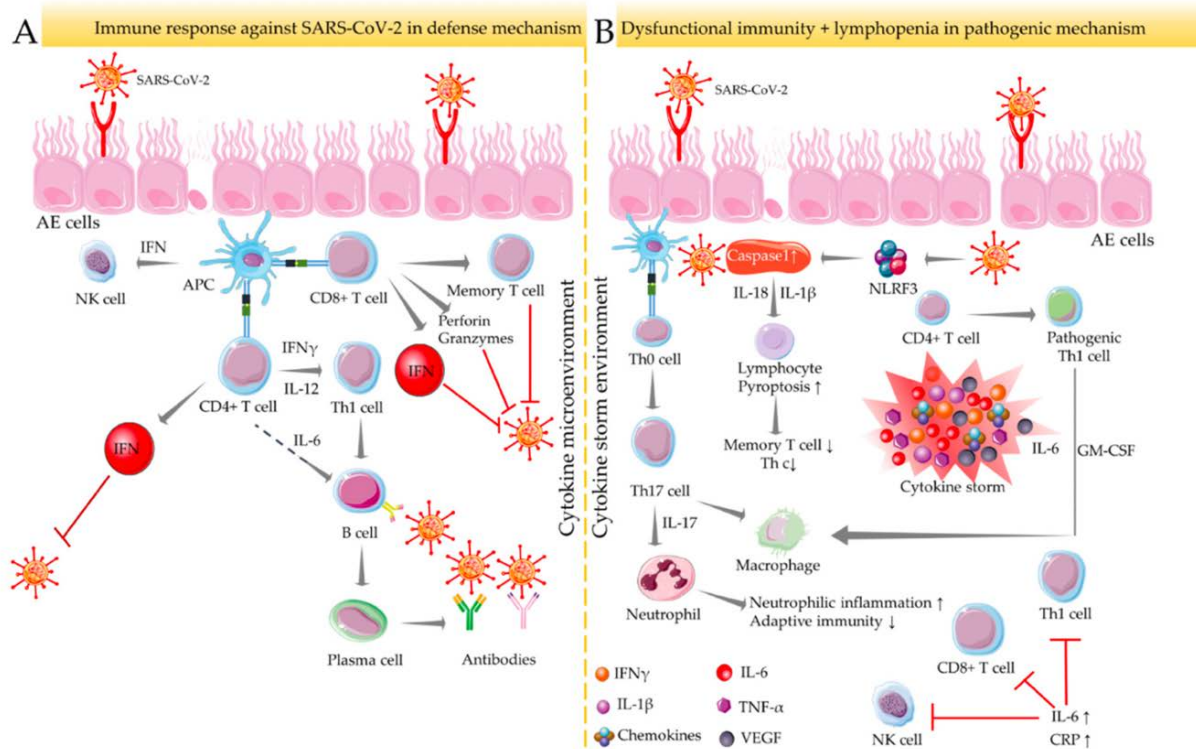


Figure 4 : Mécanismes immunologiques lors de l'infection au SARS-CoV-2 chez une personne avec une réponse immunitaire saine (A) ou défaillante (B) [79]

L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte se fait grâce à la liaison de sa protéine Spike (S) à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Il s'agit d'un récepteur présent en majorité au niveau de la membrane plasmique des cellules épithéliales alvéolaires de type 2 (pneumocytes). Cette enzyme permet la conversion de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 qui possède une activité anti-inflammatoire. Une fois fixée, la protéine S va être clivée par la protéase transmembranaire à sérine de type 2 (TMPRSS2) ce qui permettra la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique afin d'internaliser le virus dans les cellules [85].

Le virus va ensuite se répliquer de façon massive, produire de nouvelles particules virales et entrainer une diminution de l'expression membranaire d'ACE2. Que ce soit au niveau des pneumocytes de type 2 ou des cellules endothéliales des vaisseaux, cette invasion aura pour conséquence une augmentation de l'angiotensine II circulante avec une activation du récepteur AT1 et donc du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ainsi, il va entrainer une vasoconstriction, une hyperperméabilité vasculaire suivie d'une infiltration des cellules immunitaires et d'une libération importante de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α , IFN- γ) à l'origine des lésions pulmonaires aiguës [80].

De plus, l'infection des cellules par le virus va générer plusieurs signaux de danger qui seront reconnus par les récepteurs des cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages, CD) entraînant une production de cytokines (IL-1, IL-6, $TNF\alpha$). Celles-ci permettront d'entretenir l'inflammation locale avec une hyperperméabilité capillaire et une production d'IFN de type I qui engendreront eux-mêmes la stimulation des LT CD8+ et NK [85].

Ces LT CD8+ cytotoxiques vont ensuite reconnaître de façon spécifique les protéines structurales du virus présentées sous forme d'épitopes par le CMH I des CD afin d'induire leur apoptose. Le CMH II va quant à lui présenter les épitopes du virus aux LT auxiliaires (LT CD4+) et permettre, grâce à la production de cytokines (IL-12, $IFN\gamma$), leur différenciation en LTh1. Cela induit par la suite une activation des LB en plasmocytes et donc la production des anticorps anti-SARS-CoV-2 [85].

Cependant, chez les personnes ayant une réponse immunitaire inadaptée, un orage cytokinique (IL-1 β , IL-6, IL-8, $IFN\gamma$ et $TNF\alpha$) va être déclenché par une libération incontrôlée de médiateurs pro-inflammatoires ce qui maintiendra l'inflammation et pourra être à l'origine d'une aggravation des symptômes de la COVID-19 jusqu'à provoquer un syndrome de détresse respiratoire aiguë ou encore une coagulation intravasculaire disséminée.

Le virus induit également une pyroptose des LT, c'est-à-dire une mort cellulaire programmée hautement inflammatoire grâce à une activation de la caspase 1, provoquant une diminution des LT mémoires. De plus, l'excès d'IL-6 et de protéines C réactives altèrent les fonctions antivirales des LTh1, LT CD8+ et NK. Pour finir, le virus induit une hyperactivation des LTh17, une sécrétion excessive d'IL-17 et donc un déséquilibre entre le ratio Th17 et LT régulateurs (LTregs) provoquant une diminution de la réponse immunitaire adaptative contre le virus. En effet, les LTregs sont impliqués dans le maintien de la tolérance des auto-antigènes, régulent la réponse immunitaire contre les agents infectieux et empêchent ainsi les réactions inflammatoires excessives [80; 85; 86].

Une étude Tunisienne a voulu évaluer sur 51 patientes atteintes de PR, l'effet de la Covid-19 sur l'activité de la maladie. Malgré un traitement de fond, 36% avaient une aggravation de leur maladie, 18% présentaient une poussée et 27% n'avait pas de changement [87]. Ces résultats peuvent s'expliquer par un mécanisme physiopathologique similaire entre l'infection au SARS-CoV-2 et la PR via l'activité de l'ACE2. Toutes les deux sont associées à une augmentation excessive de l'angiotensine 2 et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α , IFN γ) que ce soit au niveau des alvéoles pulmonaires ou des articulations. De plus, du fait de l'augmentation des LTh17 lors de l'infection par le SARS-CoV-2, cela pourrait aggraver le dysfonctionnement de la réponse immunitaire des LTh17 qui participe au déclenchement de la PR. Tous ces mécanismes inflammatoires jouent un rôle majeur dans l'initiation ou la progression des symptômes de la PR [79; 88].

De plus, un mimétisme moléculaire existerait entre les protéines (Spike et nucléoprotéines) du SARS-CoV-2 et certains épitopes exprimés dans les différents tissus de notre organisme. Cela participerait à la production d'auto-anticorps pouvant être dirigés contre nos propres cellules, provoquant une inflammation prolongée et donc déclencher une potentielle auto-immunité. En effet, la protéine Spike partage des peptides en commun avec les protéines du surfactant pulmonaire. Ainsi, la réponse immunitaire déclenchée lors de l'infection au SARS-CoV-2 pourrait induire une réaction croisée avec nos propres protéines [80; 84; 89; 90].

Un autre mécanisme impliqué dans le déclenchement de l'auto-immunité lors de l'infection au SARS-CoV-2, concernent les neutrophiles qui après activation, vont former des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET). En effet, les NET produisent des protéases telles que la PAD qui permet, lors de la dégranulation des neutrophiles, la citrullination de peptides du soi. Cette citrullination va entraîner une cascade inflammatoire provoquant des dommages dans les tissus pulmonaires et des formes graves de la COVID-19. Ce même mécanisme est impliqué dans certaines MAI, notamment dans la PR et le LED via la production d'auto-anticorps spécifiques de ces protéines circulantes [80; 83; 85; 91].

Des études ont rassemblé plusieurs cas de vascularite à IgA chez des patients positifs à la Covid-19. D'après eux, le mécanisme physiopathologique proviendrait d'un défaut de la réponse T-helper (Th2) lors du contact avec ce virus et favoriserait le développement d'une vascularite à IgA. Les patients ayant des symptômes sévères de la COVID-19 ont une réponse Th2 inappropriée, ce qui provoque une activation importante des LB ainsi que la production d'anticorps. Il y a également une réaction d'hypersensibilité de type 3 avec une accumulation de complexes antigènes-anticorps qui se déposent dans les vaisseaux sanguins. Cela active le complément et provoque une vascularite leucocytoclastique [83; 92].

D'autres cas de MAI ont été rapportés après infections au SARS-CoV-2. Notamment un rhumatisme psoriasique chez une femme qui présentait comme antécédent personnel un syndrome de l'intestin irritable ainsi qu'un antécédent familial de psoriasis mais sans jamais présenter de symptômes articulaires [93; 94].

Des autoanticorps de type ANA et ACPA ont été retrouvés dans le sérum de certains patients atteints de la COVID-19. Nous ne connaissons pas les effets sur le long terme de la présence de ces anticorps. Or, nous savons que pour certaines MAI, ces autoanticorps sont souvent détectés des années avant le déclenchement de la pathologie [85].

2. Effets du vaccin contre la grippe sur les pathologies rhumatismales auto-immunes

Ayant un recul sur plus d'une quarantaine d'années, nous voulions savoir si le vaccin contre la grippe avait une influence sur les poussées ou le déclenchement de MAI afin de comparer avec le vaccin anti-COVID-19. C'est un vaccin inactivé, quadrivalent depuis 2018, sans adjuvant et comportant 4 souches du virus influenza [95].

Le syndrome de Guillain-Barré a été l'une des MAI les plus étudiées sur le lien entre la vaccination antigrippale et le risque de développer cette pathologie. Ces études ont montré une augmentation significative du nombre de cas déclaré notamment après les campagnes de vaccination de 1976 puis celle de 1992 [96-98].

D'autres MAI sont survenues suite à la vaccination contre la grippe. C'est notamment le cas de la GEPA ainsi que de la vascularite à IgA [99; 100]. Des cas de vascularites associées à des ANCA ont également été décrits dans les 12 à 21 jours après la vaccination contre la grippe. Il s'agissait de patients âgés de 28 à 70 ans traités par des immunosuppresseurs. Les patients ayant développé une exacerbation de leur vascularite auto-immune, était stable depuis plus de 2 ans [101]. De rares cas de PPR et d'ACG ont été rapportés après la vaccination contre la grippe chez des patients de plus de 50 ans et ont été associés à la présence d'un variant de l'allèle HLA-DRB1. Ces personnes prédisposées auraient alors déclenché une forte réaction immune suite à la vaccination, induisant ainsi une augmentation du risque de déclencher une MAI [102; 103].

Le mimétisme moléculaire serait un des mécanismes impliqués dans le déclenchement d'une auto-immunité suite à la vaccination antigrippale. En effet, il existerait des séquences similaires entre les peptides du vaccin et les peptides du soi ce qui induirait une réaction croisée avec les LT ou LB autoréactifs. Chez les personnes génétiquement prédisposées, cette auto-réaction peut être prolongée et être ainsi à l'origine du déclenchement d'une MAI [104; 105]. Le vaccin génère également une réponse immunologique Th17, via une production d'IL-6 et IL-22, pouvant être à l'origine d'une poussée de certaines MAI [106].

Cependant, les études divergent et la majorité d'entre elles montrent une innocuité de la vaccination antigrippale chez les patients atteints de MAI [107]. En effet, une étude confirme que le vaccin n'est pas associé à une poussée de symptômes de LED malgré la mise en évidence d'une augmentation transitoire de certains auto-anticorps. Une autre étude a mesuré l'activité de la maladie après la vaccination grâce au Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) en comparant avec un groupe placebo et n'a trouvé aucune différence significative entre les 2 groupes. Il n'y avait également aucune différence concernant le taux de LTregs [96; 99; 107-111].

Majoritairement, la vaccination est considérée sans danger même lorsqu'il s'agit de personnes prédisposées. Le risque de voir un changement dans l'activité d'une pathologie rhumatismale auto-immune est beaucoup plus important lors de l'infection au virus influenza que lors de la vaccination [86; 112; 113].

Une étude a essayé de confirmer l'hypothèse d'un lien entre le vaccin contre la grippe et le déclenchement de phénomènes auto-immuns chez des personnes saines. Ils n'ont observé chez ces patients qu'une augmentation des auto-anticorps dans les 6 mois après la vaccination sans développer de signes cliniques de MAI [104]. Comme pour l'infection au SARS-CoV-2, nous ne connaissons pas les effets potentiels de ces auto-anticorps sur le risque de développer une MAI au long terme.

D'après l'EULAR, la vaccination contre la grippe chez les patients avec une MAI n'est pas accompagnée d'une instabilité de l'activité de la pathologie et les EI observés sont comparables à ceux qui apparaissent chez les personnes saines. Ainsi, l'EULAR préconise la vaccination pour la majorité des patients ayant une MAI et si possible lorsque la pathologie est stabilisée ou s'il y a un SLEDAI faible à modéré, pour un maximum d'efficacité et de sécurité [114].

3. Effets des vaccins anti-SARS-CoV-2 sur la survenue de poussées ou de maladies rhumatismales auto-immunes de novo

Dans cette 3^{ème} sous-partie, nous avons analysé des cas rapportés de rechute ou de MAI rhumatismales de novo après la vaccination contre la COVID-19 au niveau mondial à partir de publications sélectionnées sur Pubmed et Google Scholar. Cela nous permettra de comparer avec les déclarations effectuées au niveau du CRPV de Toulouse et de vérifier si les données sont similaires. Nous verrons également les mécanismes impliqués dans le déclenchement de poussées ou de MAI de novo.

3.1. Analyse de cas rapportés

Tableau 1 : Cas rapportés de maladies rhumatismales auto-immunes après vaccination contre la COVID-19

Premier auteur, pays et numéro de référence	Sexe	Âge (ans)	Antécédents	Effets indésirables	Novo/Rechute	Nom du vaccin	Dose de vaccin	Délai d'apparition EI (jours)
K. Park, États-Unis [115]	M	67	Vascularite à IgA	Vascularite à IgA	Rechute	Élasoméran	D2	10
M. Obeid, Suisse [116]	F	78	Vascularite à IgA en rémission depuis 2 ans	Vascularite à IgA	Rechute	Élasoméran	D1	7
A. M. Hines, États-Unis [117]	F	40	Thyroïdite d'Hashimoto	Vascularite à IgA	Novo	Tozinaméran	D2	20
M. E. Grossman, États-Unis [118]	M	94	Fibrillation auriculaire, valve aortique, prostatectomie, hypothyroïdie, anémie chronique	Vascularite à IgA	Novo	Élasoméran	D2	10
S. S. Y. Wang, Singapour [119]	F	15	Astme, rhinite allergique	Vascularite à IgA	Novo	Tozinaméran	D1 + D2	7
L. Badier, France [120]	M	72	HTA, diabète de type 2, obésité, asthme	Vascularite à IgA	Novo	ChAdOx1-S	D1	15
A. Naittho, Maroc [121]	M	62	Ostéosarcome tibial, amygdalectomie	Vascularite à IgA	Novo	ChAdOx1-S	D1	8
M. Kondo, Japon [122]	F	45	Vascularite à IgA déclenchée par la grossesse il y a 20 ans	Vascularite à IgA	Rechute	Tozinaméran	D1 + D2	< 1 + 6
N. Nishimura, Japon [123]	M	30	Aucun	Vascularite à IgA	Novo	Tozinaméran	D2	5
N. Nishimura, Japon [123]	M	22	Angines récurrentes	Vascularite à IgA	Novo	Tozinaméran	D1	6
M. M. Sirufo, Italie [124]	F	76	NR	Vascularite à IgA	Novo	ChAdOx1-S	D1	7
M. Ramos-Casals, Espagne [125]	M	55	Cancer du colon	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Novo	ChAdOx1-S	D1	10
R. Alaya, France [126]	F	71	Maladie de Hashimoto	Polyarthrite rhumatoïde	Novo	Tozinaméran	D1 + D2	3
R. Alaya, France [126]	F	36	Enceinte, thrombophlébite superficielle, arthrite du genou stabilisée	Polyarthrite rhumatoïde	Novo	Élasoméran	D1 + D2	3
K. A. Terracina, États-Unis [127]	M	55	PR en rémission depuis plus de 2 ans	Polyarthrite rhumatoïde	Rechute	Tozinaméran	D2	< 1
A. Safary, Iran [128]	F	58	NR	Polyarthrite rhumatoïde	Novo	ChAdOx1-S	D1	10
Y. Ishay, Israël [129]	M	49	Dyslipidémie, stéatose hépatique, fumeur	Polyarthrite rhumatoïde	Novo	Tozinaméran	D1	3

D1 : 1^{ère} dose ; D2 : 2^{ème} dose ; EI : effet indésirable ; F : femme ; H : homme ; HTA : hypertension-artérielle ; NR : non renseigné ;

PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique ; PR : polyarthrite rhumatoïde

Premier auteur, pays et numéro de référence	Sexe	Âge (ans)	Antécédents	Effets indésirables	Novo/Rechute	Nom du vaccin	Dose de vaccin	Délai d'apparition EI (jours)
T. Watanabe, Japon [130]	M	53	Antécédent familial de PR (grand-mère)	Polyarthrite rhumatoïde	Novo	Tozinaméran	D2	28
F. R. Spinelli, Italie [131]	F	60	PR sous méthotrexate	Polyarthrite rhumatoïde	Rechute	Vaccins à ARNm : Élasoméran et Tozinaméran	D2	10
S. Cadiou, France [132]	M	71	Obésité, fibrillation auriculaire, chirurgie bypass, prothèse aortique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	Tozinaméran	D1	14
S. Cadiou, France [132]	F	70	PPR diagnostiquée en 2019	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Rechute	ChAdOx1-S	D1	10
S. Cadiou, France [133]	H	63	Aucun	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	Tozinaméran	D1	7
S. Cadiou, France [133]	F	79	NR	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	Tozinaméran	D1	14
A. Safary, Iran [128]	F	52	Antécédent familial de PR (grand-mère)	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	ChAdOx1-S	D2	14
A. Safary, Iran [128]	F	74	NR	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	ChAdOx1-S	D1	24
A. Safary, Iran [128]	M	85	NR	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	ChAdOx1-S	D1	1
C. Manzo, Italie [134]	F	69	Aucun	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Novo	Tozinaméran	D1	1
D. Watabe, Japon [135]	F	38	Rhumatisme psoriasique depuis 3 ans	Rhumatisme psoriasique	Rechute	Tozinaméran	D1	NR
S. Ohmura, Japon [136]	M	30	Psoriasis en plaque depuis plus de 10 ans	Rhumatisme psoriasique	Rechute	Élasoméran	D2	1
F. R. Spinelli, Italy [131]	F	47	Rhumatisme psoriasique	Rhumatisme psoriasique	Rechute	Vaccins à ARNm : Élasoméran et Tozinaméran	D2	18
F. R. Spinelli, Italy [131]	F	58	Rhumatisme psoriasique sous Inhibiteur de TNF	Rhumatisme psoriasique	Rechute	Vaccins à ARNm : Élasoméran et Tozinaméran	D2	3
B. Dhungana, Royaume-Uni [137]	F	66	NR	Artérite à cellules géantes	Novo	ChAdOx1-S	D1	< 1
B. Dhungana, Royaume-Uni [137]	M	70	NR	Artérite à cellules géantes	Novo	ChAdOx1-S	D1	1
S. Cadiou, France [132]	F	74	Cancer des ovaires	Artérite à cellules géantes	Novo	Tozinaméran	D1	7
S. Cadiou, France [133]	F	70	PPR en rémission	Artérite à cellules géantes	Novo	ChAdOx1-S	D1	10
R. Yildirim, Turquie [138]	M	55	HTA, psoriasis	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite	Novo	Tozinaméran	D1	14

D1 : 1^{ère} dose ; D2 : 2^{ème} dose ; EI : effet indésirable ; F : femme ; H : homme ; HTA : hypertension-artérielle ; NR : non renseigné ; PPR : pseudo-polyarthrite rhizomélique ; PR : polyarthrite rhumatoïde

3.1.1. Caractéristiques des patients

Nous avons recueilli en tout 36 cas de MAI rhumatismales après la vaccination contre la COVID-19 dans 12 pays différents. 20 (55,6%) femmes sont touchées par ces EI contre 16 (44,4%) hommes avec une moyenne d'âge d'environ 57,6 ans ($\pm 17,2$; 15–85). 5% des patients ont moins de 30 ans, 42% ont entre 30 et 59 ans et 53% ont plus de 60 ans.

3.1.2. Caractéristiques des vaccins

16 (44,4%) personnes ont reçu une injection avec le vaccin tozinaméran, 12 (33,3%) avec le ChAdOx1-S, 5 (13,9%) avec l'élasoméran et aucun patient n'a reçu le vaccin Ad26.COVS-S. Pour 3 (8,3%) personnes, le type de vaccin à ARNm injecté n'est pas précisé mais correspond soit au tozinaméran soit à l'élasoméran.

Pour 21 (58,3%) cas, l'EI s'est déclenché lors de la 1^{ère} injection, pour 11 (30,6%) lors de la 2^{ème} injection et pour 4 (11,1%) cas l'EI s'est déclenché lors de la 1^{ère} et de la 2^{ème} dose de vaccin.

3.1.3. Caractéristiques des effets indésirables

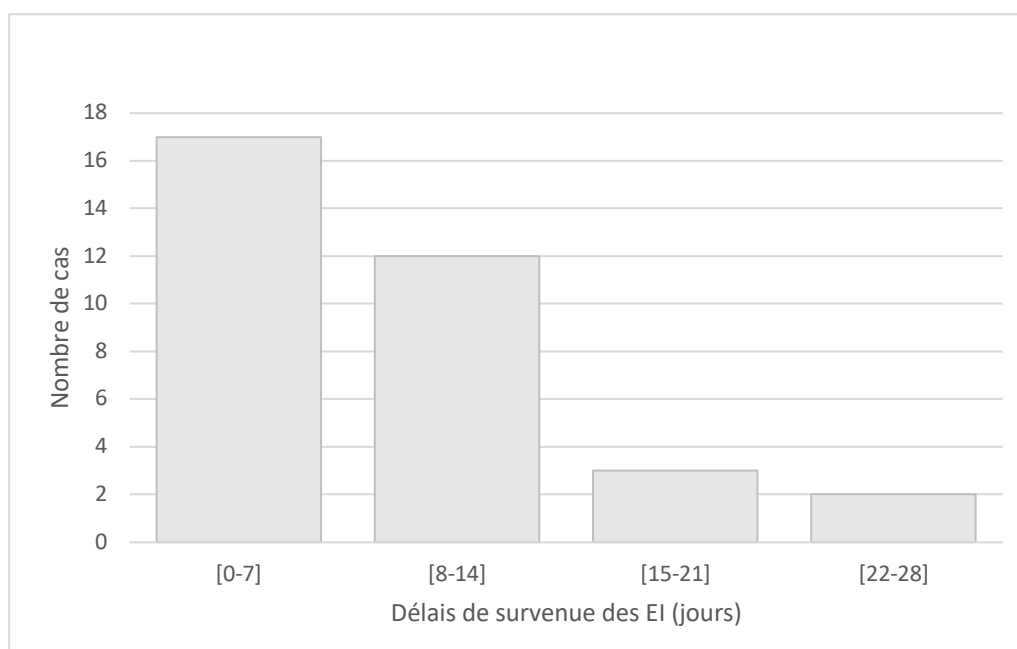


Figure 5 : Délais de survenue des effets indésirables suite à la vaccination contre la COVID-19, cas rapportés de la littérature

Le délai de survenue des EI après l'injection des vaccins est en moyenne de 9 jours, avec environ 85,3% des EI déclenchés dans les 14^{ers} jours dont 50% lors de la 1^{ère} semaine. Pour 2 cas, le délai de survenue de l'EI après la vaccination n'est pas précisé.

Les cas rapportés de MAI après la vaccination contre la COVID-19 comptent 11 vascularites à IgA (dont 3 rechutes), 8 PPR (dont 1 rechute), 7 PR (dont 2 rechutes), 4 artérites à cellules géantes, 4 cas de rechute de rhumatisme psoriasique, 1 syndrome de Gougerot-Sjögren et 1 cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Au total, la vaccination a provoqué 10 (27,8%) rechutes/aggravations de MAI préexistantes et 26 (72,2%) nouveaux cas de MAI. La plupart des poussées de MAI concernent des patients en rémission depuis plusieurs années dont certains sont sous médicament immunosuppresseur. Parmi les patients diagnostiqués pour une MAI, 9 (34,6%) cas présentent un antécédent personnel ou familial de pathologies auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto, PR, PPR, psoriasis) ou inflammatoires (asthme, arthrite).

3.2. Mécanismes impliqués dans les phénomènes auto-immuns

À ce jour, nous ne connaissons pas les mécanismes exacts des vaccins impliqués dans la survenue de MAI rhumatismales.

D'après ce que nous avons vu précédemment concernant le rôle du SARS-CoV-2 dans le déclenchement de MAI, le mimétisme moléculaire entre la protéine S du virus et les peptides présents dans les tissus de l'hôte semble être l'hypothèse principale émise dans le développement d'une réponse auto-immunitaire après la vaccination. En effet, les vaccins codent pour cette protéine S et pourraient donc reproduire ce phénomène. Environ 4% des anticorps monoclonaux développés contre le virus pourraient avoir une réaction croisée avec les protéines du soi et pourrait déclencher la MAI chez des patients prédisposés génétiquement. Cela concerne notamment les patients ayant un défaut de présentation de certains épitopes par le CMH II ce qui les rendrait auto-antigéniques et donc activerait les LT CD4+ auto-réactifs [128; 129; 139; 140]. Nous avons également vu que le vaccin contre la grippe pouvait induire une exacerbation ou une MAI de novo via un mimétisme moléculaire. Ce mécanisme est connu et confirme donc cette hypothèse [141].

Une autre hypothèse émet le fait que les vaccins à ARNm et à vecteur viral seraient considérés comme des auto-adjuvants, en plus de leur rôle d'antigène. Les adjuvants font partie d'un groupe de substances utilisées pour booster l'immunogénicité du vaccin contre l'antigène et ont la réputation d'induire une dérégulation du système immunitaire à l'origine du syndrome auto-immunitaire et auto-inflammatoire induit par les adjuvants. Cependant, contrairement aux vaccins conventionnels, les vaccins à ARNm et à vecteur viral contre la COVID-19 ne contiennent pas d'adjuvants car ils possèdent une activité immunogène suffisante, c'est-à-dire qu'ils stimulent le système immunitaire inné de façon indépendante [129; 140]. Ainsi, la protéine S présente dans les vaccins pourrait être considérée comme un pathogen-associated molecular pattern (PAMP) et reconnue par les cellules du système immunitaire innée via les toll-like receptors (TLR). Une fois activés, ces TLR permettraient la production de médiateurs de l'inflammation (cytokines type IL-6, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β) activant ainsi les LT impliqués dans le déclenchement de processus inflammatoires. Chez les personnes prédisposées et ayant une réponse immunitaire inadaptée, cette inflammation pourrait être prolongée et en excès au point d'induire une poussée ou une MAI de novo [129; 130; 142; 146]. Par exemple, la production excessive d'IL-6 stimule les LTh17 libérant ainsi de l'IL-22, cytokines jouant un rôle dans la prolifération de kératinocytes dans le psoriasis [136]. Ce même mécanisme est observé lors la vaccination contre la grippe [106].

De plus, ces TLR sont surexprimés dans les cellules mononuclées (macrophages et cellules dendritiques) de patients atteints de certaines MAI actives ce qui pourrait expliquer le déclenchement d'une inflammation via une surproduction de cytokines inflammatoires [123; 134; 137; 143-145].

PARTIE 3 : ANALYSE DES NOTIFICATIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES EN LIEN AVEC LES VACCINS ANTI-SARS-COV-2 ET LES PATHOLOGIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNES AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE

1. Contexte

Au 31 janvier 2022, environ 142 millions de doses de vaccins contre la COVID-19 ont été administrées en France depuis le début de la campagne vaccinale (27 décembre 2020) correspondant à 78,4% de patients avec un schéma vaccinal initial terminé et 52,4% pour le rappel [146].

D'après l'assurance maladie, une majorité de patients atteints de MAI ont été vaccinés en primovaccination avec 90,4% des personnes atteintes de PR et maladies apparentées, 89,2% atteintes de spondylarthrite ankylosante et maladies apparentées. Les rappels concernent respectivement 78% et 74,7% de la population [147].

Dans le cadre de la vaccination contre la Covid-19, l'ANSM a mis en place un système de surveillance renforcée dans les différents CRPV de France afin de suivre les risques liés à l'injection de ces vaccins, nous avons donc un recul de plus d'un an sur leur utilisation [148].

Face à la réticence de certains patients concernant la vaccination contre la COVID-19, notamment ceux atteints de MAI, nous voulions vérifier si ces vaccins pouvaient influencer sur la survenue d'une récurrence ou d'une poussée de la pathologie. Parmi les nombreuses MAI existantes, nous nous sommes focalisées uniquement sur les pathologies rhumatismales.

2. Objectifs

L'objectif de cette analyse est de décrire rétrospectivement les EI des vaccins anti-SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S, Ad26.COV2-S, tozinaméran et élasoméran) en lien avec les maladies rhumatismales auto-immunes et déclarés au CRPV de Toulouse.

Nous vérifierons ensuite la concordance entre la littérature et le lien des vaccins dans le déclenchement, la rechute ou l'aggravation de ces pathologies rhumatismales auto-immunes.

3. Méthodologie

3.1. Période d'analyse

Nous sommes intéressées aux notifications d'EI déclarées dès le début de la mise à disposition des vaccins, c'est-à-dire le 27 décembre 2020 jusqu'au 31 janvier 2022 afin de pouvoir contacter les patients et d'avoir assez de recul sur l'évolution des EI les mois suivant la vaccination.

3.2. Sources

La source utilisée est la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), en incluant uniquement les déclarations d'EI au niveau du CRPV de Toulouse, c'est-à-dire provenant des départements de l'ancienne région Midi-Pyrénées (09, 12, 31, 32, 65, 81 et 82).

L'extraction des cas d'EI liés aux vaccins contre la Covid-19 s'est faite par nom de pathologies rhumatismales auto-immunes en utilisant la classification du Dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA). Il s'agit d'un dictionnaire répertoriant des terminologies médicales afin de standardiser leur utilisation au niveau international dans le cadre des activités réglementées (études cliniques, documentation, pharmacovigilance des médicaments à usage humain) et faciliter le traitement et les échanges de données [149].

Afin de simplifier l'extraction des données, la terminologie se présente sous forme hiérarchique à 5 niveaux classés selon le niveau de spécificité recherché :

- SOC (System Organ Classes) : le moins spécifique et le plus haut niveau de hiérarchie, classification par discipline médicale en fonction de l'étiologie, du site de manifestation ou de l'activité ; par exemple *Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif* ;
- HLT (High Level Group Term) : représente un descripteur d'un ou plusieurs HLT qui lui sont associés selon plusieurs critères et permet de regrouper des données dans des catégories plus larges que les HLT ; par exemple *Troubles des articulations* ;
- HLT (High Level Terms) : désigne une catégorie à laquelle sont liés les PT qui lui sont associés selon des critères anatomiques, pathologiques, physiologiques, étiologiques ou fonctionnels ; par exemple *Arthropathies rhumatoïdes* ;

- PT (Preferred Term) : correspond à un concept médical unique se caractérisant par un symptôme, une maladie, un diagnostic, une indication thérapeutique, un antécédent médical ou social ; par exemple *Polyarthrite rhumatoïde* ;
- LLT (Lowest Level Terms) : le plus spécifique et le plus bas niveau de la hiérarchie, chaque LLT est relié à un seul PT et peut correspondre à un synonyme, une variante lexicale, être plus précis ou identique au PT ; par exemple *Poussée de polyarthrite rhumatoïde* [149].

3.3. Méthode de recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive des cas d'EI du CRPV de Toulouse réalisée grâce au tableur Excel.

Le choix des MAI rhumatismales à analyser s'est fait grâce à la lecture des rapports publiés sur l'enquête de pharmacovigilance des différents vaccins anti-SARS-CoV-2 [148]. En effet, dans ces rapports nous pouvons trouver l'ensemble des EI (*Annexe II*) déclarés au niveau national, ce qui a permis une pré-sélection des maladies à rechercher dans la BNPV.

L'extraction des notifications d'EI a donc été réalisée à partir de la BNPV grâce aux mots clefs issus de la classification MedDRA (*Annexe III*). Afin de cibler au mieux notre recherche et de ne pas oublier certains EI en lien avec les MAI rhumatismales, nous avons sélectionné les pathologies grâce aux termes HLT pour certaines et PT pour d'autres (lorsque les termes HLT étaient trop larges pour le type de maladie recherché). Nous avons donc procédé à la sélection des termes suivants :

- HLT : anomalies du tissu conjonctif ou connectivites, affections du tissu conjonctif NCA, arthropathies NCA, arthropathies psoriasiques, arthropathies rhumatoïdes, douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif, lupus érythémateux, ostéoarthropathies, signes et symptômes articulaires, spondyloarthropathies, troubles liés aux articulations NCA ;
- PT : rash de lupus érythémateux systémique, purpura de Henoch-Schölein, purpura vasculaire, vascularite cutanée, artérites à cellules géantes, vasculite, vascularite nécrosante, vasculite positive pour un anticorps anticytoplasmique, anticorps anormaux, anticorps anti-ADN positifs, anticorps anti-ADN, anticorps antinucléaire positif.

Nous avons aussi inclus les EI de type arthralgies et arthrites chez les personnes dont l'état n'était pas résolu et qui ne présentaient pas d'antécédents médicaux justifiant ces EI (c'est-à-dire arthrose, arthralgies ou arthrites préexistantes avant la vaccination). Pour ces cas, nous voulions savoir s'il s'agissait d'EI de réactogénicité ou la symptomatologie d'une MAI rhumatismale débutante ou non diagnostiquée jusqu'à présent. Pour rappel, la réactogénicité est la "propriété d'un vaccin à produire des réactions indésirables sous forme d'une réponse immunologique excessive se manifestant par de la fièvre, de la douleur à l'endroit d'injection accompagnée d'un gonflement, une induration et une rougeur attendus, car déjà identifiés et caractérisés dans les essais cliniques". Elle peut également être associée à des arthralgies ou des myalgies [150].

Pour finir, nous avons contacté par mail les patients dont les EI déclarés répondaient à nos critères de recherche. Nous voulions connaître leur évolution, que ce soit pour les MAI ou les arthralgies/arthrites, afin de déterminer si l'EI avait été résolu et si un diagnostic de MAI rhumatismales avait été fait pour ces dernières. Nous avons également voulu savoir si ces personnes avaient continué le cycle vaccinal et si des EI sont réapparus. Le temps de suivi pour ces patients allait de minimum 4 mois jusqu'à un an après la déclaration de l'EI.

Puis nous avons récupéré et organisé toutes ces données dans un tableur Excel.

3.4. Type de données traitées

Afin d'avoir toutes les informations nécessaires pour l'analyse des EI, nous avons traité les données suivantes :

- le type de déclarant (consommateur ou professionnel de santé), le département où a eu lieu la déclaration, le genre, l'âge et les antécédents médicaux du patient,
- le nom du vaccin injecté (Vaxzevria[®], Jcovden[®], Comirnaty[®] ou Spikevax[®]), sa place dans le schéma vaccinal (primovaccination ou rappel) ainsi que la date à laquelle il a été réalisé,
- le type d'EI déclaré, leur évolution au moment de la déclaration (en cours de résolution, résolu ou non résolu), s'il s'agit d'un EI grave, sa durée, le délai d'apparition de l'évènement après vaccination,

- l'évolution de l'EI après contact par mail (en cours de résolution, résolu ou non résolu), parmi les arthralgies/arthrites s'il y a eu un diagnostic de MAI effectué et le nom de la MAI, si la personne a continué le cycle vaccinal et le nom du vaccin et si la personne a présenté des EI après la vaccination.

Nous avons fait le choix de ne pas analyser l'imputabilité des vaccins anti-COVID-19 car il n'est pas évident de faire un lien de causalité entre la vaccination et la survenue de MAI. La temporalité étant l'élément principal permettant de déterminer leur relation.

4. Résultats

4.1. Sélection des cas déclarés

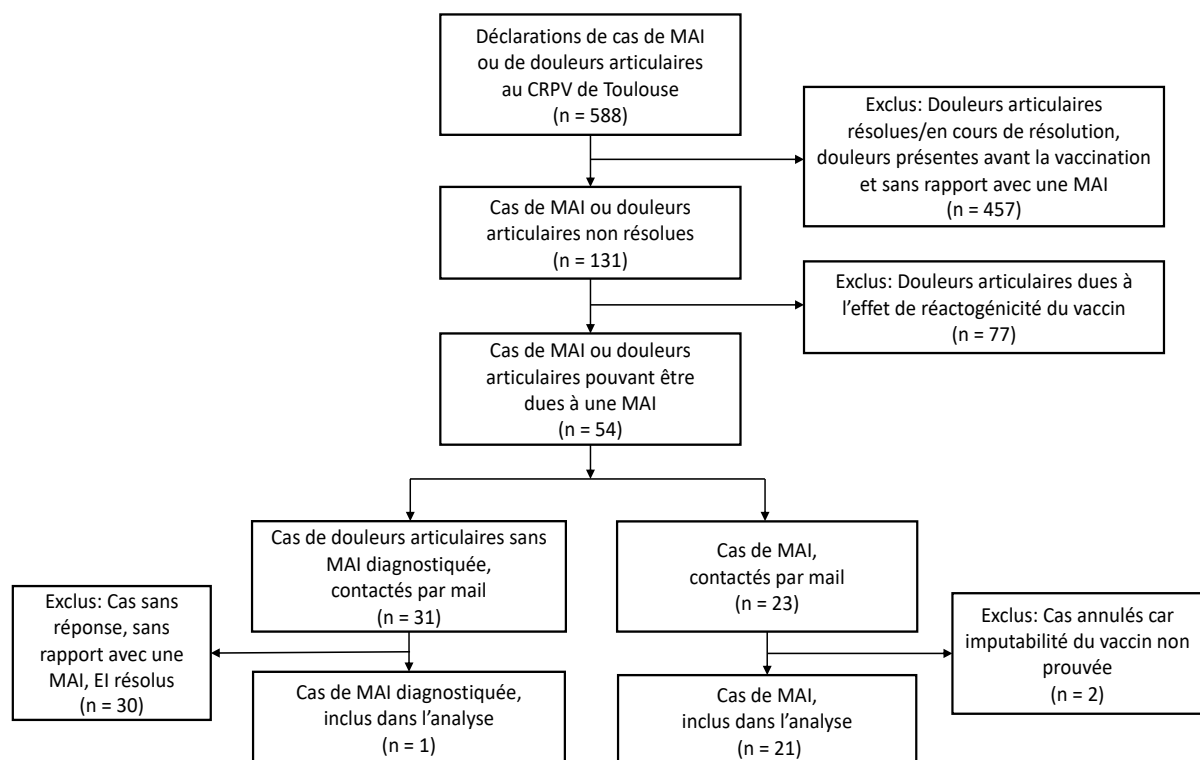


Figure 6 : Sélection des cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse après vaccination contre la COVID-19

Grâce à notre sélection de mots clefs dans la BNPV (via les termes HLT et PT détaillés ci-dessus), nous avons recueilli 588 notifications d'EI déclarés incluant au moins une MAI ou des douleurs rhumatismales.

Après un premier tri effectué, nous avons éliminé les cas de douleurs articulaires résolues ou en cours de résolution ainsi que ceux pour lesquels les douleurs articulaires étaient dues à une pathologie présente avant la vaccination et sans rapport avec une MAI (arthrose, arthrite, cervicalgie...). Nous avons donc obtenu 131 notifications.

Puis, après lecture des fiches denses contenant le détail de l'EI déclaré, nous avons éliminé les cas pour lesquels les symptômes d'arthralgies pouvaient s'expliquer par l'effet de réactogénicité du vaccin. Nous avons eu un résultat final de 54 cas d'EI.

Pour finir, parmi les 54 notifications, 23 correspondaient à des cas de MAI et les 31 autres à des pathologies/symptômes de type arthralgie, cervicalgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, arthrite, polyarthrite, syndrome de l'articulation temporomandibulaire, tuméfaction articulaire ou vasculite.

Par la suite, nous avons contacté par mail les patients/médecins afin de connaître l'évolution de l'EI et si un diagnostic de MAI avait été posé.

Parmi les 23 déclarations de MAI, un cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été annulé car son imputabilité n'a pas été prouvée étant donné que les signes cliniques étaient présents avant la vaccination et que les 3 autres doses de vaccin effectuées n'ont eu aucun EI. Puis, un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren n'a pas été retenu car l'EI provenait d'un autre médicament et non pas du vaccin contre la Covid-19.

Concernant les 31 autres notifications, nous avons eu un retour pour seulement 11 cas, dont 2 pour lesquels le médecin n'avait plus de contact avec le patient, 8 pour lesquels l'EI était résolu et/ou aucun diagnostic de MAI n'avait été effectué et 1 cas pour lequel une PPR avait été diagnostiquée.

Finalement, sur les 588 notifications recueillies initialement à la BNPV, 22 cas de MAI ont été retenus suite à la vaccination contre la Covid-19.

4.2. Analyse descriptive des cas

Tableau 2 : Cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de PharmacoVigilance de Toulouse

Sexe	Âge (ans)	Antécédents	EI Terme HLT	EI Terme LLT	EI Terme PT	Evolution de l'EI	EI graves	Nom du vaccin - DCI	Délai d'apparition EI (jours)	Dose de vaccin	Évolution de l'EI après contact par mail	Vaccination poursuivie	EI après vaccination
F	56	Fracture du coude	Spondylo-arthropathies	Spondylarthrite	Spondylite	En cours de rétablissement/ résolution	Oui	Comirnaty® - tozinaméran	15	D1	Non rétabli/ Non résolu	NR	NR
M	19	Aucun	Purpura et troubles apparentés	Purpura rhumatismal	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/ Résolu	Oui	Spikevax® - élasoméran	9	D1	Rétabli/ Résolu	Non - Contre indication	X
F	16	Alopécie androgénétique de type féminin	Purpura et troubles apparentés	Purpura rhumatismal	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/ Résolu	Oui	Comirnaty® - tozinaméran	NR	D1+ D2	Rétabli/ Résolu	NR	NR
M	32	Aucun	Purpura et troubles apparentés	Vascularite à IgA	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/ Résolu	Oui	Spikevax® - élasoméran	NR	D2	NR	NR	NR
M	72	*	Purpura et troubles apparentés	Vascularite à IgA	Purpura de Henoch-Schönlein	En cours de rétablissement/ résolution	Oui	Vaxzevria® - ChAdOx1-S	14	D1	NR	NR	NR
F	94	NR	Purpura et troubles apparentés	Vascularite à IgA	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/ Résolu	Oui	Spikevax® - élasoméran	8	D1	Décédée	Décédée	X
M	29	Aucun	Purpura et troubles apparentés	Vascularite à IgA	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/ Résolu avec séquelles	Oui	Comirnaty® - tozinaméran	4	D2	Rétabli avec séquelle	Non - Contre indication	X

* 1.Hypertension artérielle 2.Hyperaldostérionisme 3.Infarctus du myocarde 4.Insuffisance mitrale 5.Incompétence chronotrope 6.Syndrome d'apnée du sommeil 7.Diabète sucré de type 2 8.Hypertonie oculaire 9.Gastrite 10.Ulcère gastro-duodénal à Helicobacter 11.Ulcère gastro-duodénal 12.Diverticulose du sigmoïde 13.Angiomyolipome rénal 14.Carcinome basocellulaire 15.Adénome colique dysplasique 16.Hypertrophie bénigne de la prostate 17.Resection transurétrale de la prostate 18.Surcharge pondérale 19.Athérome coronaire 20.Kyste rénal

D1 : 1^{ère} dose ; D2 : 2^{ème} dose ; R1 : 1^{er} rappel ; EI : effet indésirable ; NR : non renseigné

Tableau 2 : Cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse

F	56	Purpura et troubles apparentés	Vascularite à IgA	Purpura de Henoch-Schönlein	Rétabli/Résolu	Oui	Spikevax® - élasoméran	2	D1	NR	Oui	Non
		1. Consommateur de tabac 2. Pneumopathie covid-19										
M	86	Infections et inflammations artérielles	Maladie de Horton	Artérite à cellules géantes	Non rétabli/Non résolu	Oui	Comimaty® - tozinaméran	54	D2	NR	NR	NR
F	12	Arthropathies rhumatoïdes	Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde	Non rétabli/Non résolu	Oui	Comimaty® - tozinaméran	7	D2	Résolu	NR	NR
F	63	Arthropathies rhumatoïdes	Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde	Non rétabli/Non résolu	Oui	Comimaty® - tozinaméran	7	D2	Non résolu	Oui	Oui
M	58	Arthropathies rhumatoïdes	Polyarthrite rhumatoïde aggravée	Polyarthrite rhumatoïde	En cours de rétablissement/résolution	Oui	Comimaty® - tozinaméran	9	R1	En cours de rétablissement/résolution	Cycle vaccinal terminé	X
F	39	Arthropathies rhumatoïdes	Poussée de polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde	Rétabli/Résolu	Oui	Comimaty® - tozinaméran	3	D1	NR	NR	NR
M	70	Arthropathies rhumatoïdes	Poussée de polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde	Non rétabli/Non résolu	Non	Spikevax® - élasoméran	100	D2	Non résolu	Non - Refus	X

D1 : 1^{ère} dose ; D2 : 2^{ème} dose ; R1 : 1^{er} rappel ; EI : effet indésirable ; NR : non renseigné

Tableau 2 : Cas de maladies rhumatismales auto-immunes déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Toulouse

F	M	F	M	M	F	M	F	M	F	M	F	M
50	75	69	74	72	74	69	68					
Rhumatisme psoriasique équilibré depuis 1 an par Simponi		Affections du tissu conjonctif NCA	Affections du tissu conjonctif NCA	Affections du tissu conjonctif NCA	Affections du tissu conjonctif NCA	Affections du tissu conjonctif NCA	Affections du tissu conjonctif NCA					
	Rhumatisme psoriasique aggravé	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique					
	Rhumatisme psoriasique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique	Pseudopolyarthrite rhizomélique					
	En cours de rétablissement nt/résolution	Non rétabli/Non résolu	En cours de rétablissement nt/résolution	Rétabli/ Résolu	Non rétabli/Non résolu	En cours de rétablissement nt/résolution	Non rétabli/Non résolu					
Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Non	Oui					
Vaxzevria® - ChAdOx1-S	Comimaty® - tozinaméran	Comimaty® - tozinaméran	Vaxzevria® - ChAdOx1-S	Vaxzevria® - ChAdOx1-S	Comimaty® - tozinaméran	Spikevax® - élasoméran	Spikevax® - élasoméran					
7	1	10	2	5	80	11	2					
D1	R1	D1	D1	D2	D1	D2	R1					
Rétabli/ Résolu	Non résolu	Non résolu	Rétabli/ Résolu	NR	Non résolu	Résolu	Non rétabli/ Non résolu					
Oui	Cycle vaccinal terminé	Non - Refus	Oui	NR	Oui	Non - Refus	Cycle vaccinal terminé					
Non	X	X	Non	NR	Non	X	X					

D1 : 1^{ère} dose ; D2 : 2^{ème} dose ; R1 : 1^{er} rappel ; EI : effet indésirable ; NR : non renseigné

4.2.1. Qualification des personnes déclarantes

Les professionnels de santé ainsi que les patients eux-mêmes sont habilités à déclarer les EI médicamenteux grâce à plusieurs moyens mis à leur disposition :

- Sur internet via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé (https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/accueil) ou via BIP31.fr (<https://www.bip31.fr/declarationenligne.php>),
- Par mail : pharmacovigilance@chu-toulouse.fr,
- Par courrier : *Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance Faculté de Médecine, 37 allées Jules-Guesde 31000 Toulouse,*
- Par téléphone : 05 61 25 51 12.

Parmi les 22 notifications d'EI, 8 ont été déclarées par des médecins généralistes, 7 par des médecins spécialistes, 4 par les patients eux-mêmes, 2 par des pharmaciens et 1 par un autre professionnel de santé. La majorité des déclarants concerne donc des professionnels de santé (82%) avec une minorité de patients (18%).

4.2.2. Caractéristiques des patients

Les EI survenus après la vaccination contre la covid-19 touchent autant les hommes que les femmes, avec une moyenne d'âge d'environ 56,5 ans ($\pm 24,5$; 12–94 ans). 18% ont moins de 30 ans, 27% ont entre 30 et 59 ans et 55% ont plus de 60 ans.

4.3. Analyse des effets indésirables

4.3.1. Caractéristiques des vaccins

11 (50%) patients ont reçu une injection avec le vaccin tozinaméran, 7 (32%) avec l'élasoméran, 4 (18%) avec le ChAdOx1-S et aucun patient n'a reçu le vaccin Ad26.COVS-2. Pour 10 (45%) cas, les EI se sont déclenchés lors de la 1^{ère} injection, pour 8 cas (36%) lors de la 2^{ème} injection et pour 3 cas (14%) lors du 1^{er} rappel. Pour un patient, l'EI s'est déclenché 2 fois, lors de l'injection de la 1^{ère} et de la 2^{ème} dose de vaccin.

4.3.2. Caractéristiques des effets indésirables

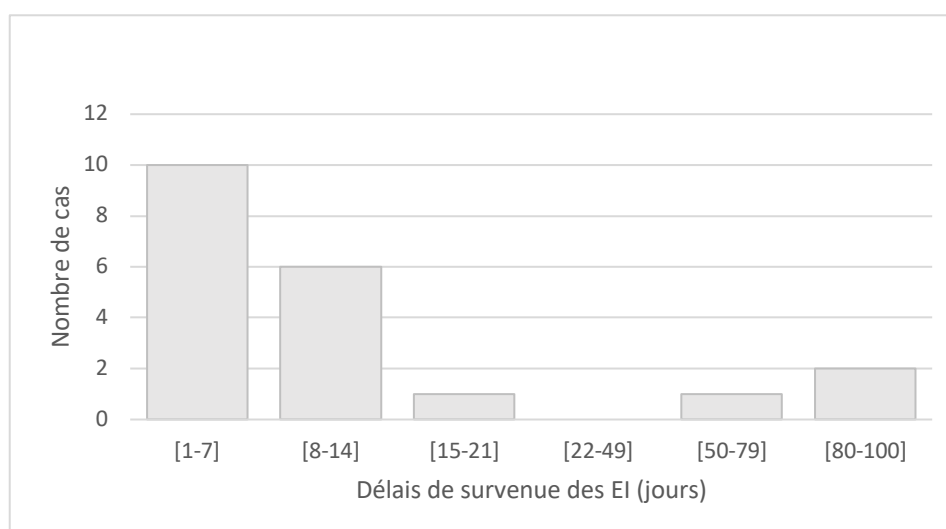


Figure 7 : Délais de survenue des effets indésirables suite à la vaccination contre la COVID-19, cas déclarés au Centre Régional de PharmacoVigilance de Toulouse

Le délai d'apparition des EI est en moyenne de 19 jours (médiane à 7,5 jours), avec 80% des EI déclenchés dans les 14^{ers} jours suivant la vaccination dont 50% lors de la 1^{ère} semaine. Pour 2 cas, le délai de survenue de l'EI après injection du vaccin n'était pas précisé, n'ayant pas les dates précises de la vaccination ou de l'apparition de l'EI.

La majorité des MAI déclarée comme EI après la vaccination contre la Covid-19 concerne la vascularite à IgA (7 cas), la PPR (7 cas) ainsi que la PR (5 cas) dont 3 correspond à une poussée de la maladie. Un cas d'artérite à cellules géantes, de spondylarthrite ankylosante et de rhumatisme psoriasique aggravé ont été notifiés dans la BNPV.

Au total, la vaccination a provoqué 4 poussées/aggravation de MAI préexistantes et un nouveau diagnostic de MAI a été effectué chez 18 patients. Les poussées de MAI concernent 1 cas de rhumatisme psoriasique équilibré depuis plus d'un an par Simponi® (Golimumab : anticorps monoclonaux immunosuppresseurs) et 3 cas de PR pour lesquels la pathologie était stabilisée depuis plusieurs années par un médicament immunosuppresseur dans un cas, sans traitement de fond dans un second cas et non renseigné pour le dernier. Enfin, un cas de PR a été déclaré chez une patiente atteinte d'une arthrite juvénile stabilisée depuis plusieurs années.

Les diagnostics de MAI de novo ont été effectués pour la plupart chez des patients qui ne présentaient aucuns antécédents de MAI. Seulement un cas présentait un lupus en rémission depuis 25 ans et un psoriasis des mains.

4.3.3. Gravité des effets indésirables

La déclaration des notifications dans les CRPV doit s'effectuer pour les EI graves et/ou inattendus. D'après les Bonnes pratiques de pharmacovigilance, un EI grave est un « EI léthal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». Un EI inattendu est un « EI dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP » [151].

18 EI ont été déclarés comme graves et 4 comme inattendus. Parmi ces 22 notifications, 8 cas étaient non résolus, 6 en cours de résolution, 7 résolus, et 1 cas résolu mais avec des séquelles.

4.4. Évolution du cycle vaccinal et des effets indésirables

Nous voulions savoir si les patients avaient poursuivi la vaccination après avoir déclaré un EI suite à la vaccination contre la covid-19.

Parmi les 22 cas, 3 patients avaient un cycle vaccinal déjà terminé (3 doses étaient suffisantes sur la période analysée) et 8 patients n'ont pas répondu à notre mail. Nous avons obtenu 11 réponses, dont 1 personne était décédée (sans rapport avec la vaccination), 5 ont accepté de continuer la vaccination, 3 ont refusé de se faire injecter des doses supplémentaires par peur de voir leur pathologie aggravée et 2 ont eu une contre-indication à la vaccination au vu des séquelles/EI provoqués par le vaccin. Seulement 1 patient sur les 5 a eu des EI après avoir reçu une dose de vaccination supplémentaire, il s'agissait de douleurs importantes dues à sa PR malgré un traitement par méthotrexate. Concernant les 2 contre-indications au vaccin contre la Covid-19, l'une était due à la présence d'une paresthésie secondaire à des lésions nécrotiques laissées par la vascularite à IgA et l'autre car le patient continuait d'avoir des poussées de vascularite à IgA plusieurs mois après l'injection.

5. Discussion

Parmi l'ensemble des déclarations enregistrées au CRPV de Toulouse suite à la vaccination anti-COVID-19, nous avons analysé, sur une période de 13 mois, 22 notifications de poussées ou de MAI de novo. Les résultats de notre étude suggèrent un rapport équivalent entre homme et femme déclarant un EI après la vaccination, alors que dans la population générale, les femmes sont davantage atteintes par les MAI [12; 20; 22]. De même, la moyenne d'âge des patients s'avère plus élevée (56,5 ans) que dans la population générale (moins de 45 ans) [12; 31; 38; 53] avec 72,7% des patients ayant plus de 45 ans. Cependant, d'autres publications rapportent aussi une moyenne d'âge plus élevée (64,9 ans) après la vaccination anti-SARS-CoV-2 avec une population majoritairement féminine (75,7%) [152-154]. Cette différence peut s'expliquer par la taille restreinte de notre échantillon.

On retrouve essentiellement le vaccin tozinaméran dans nos déclarations (50%) mais aussi dans celles publiées dans la littérature (44,4%). Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité de la population s'est fait vacciner contre la COVID-19 par le tozinaméran (environ 62%) [146]. Les études montrent qu'il n'y aurait pas de différence entre le type de vaccin utilisé (ARNm ou vecteur à ADN) et le risque de développer une MAI de novo ou une rechute [152-156].

Nos résultats indiquent un délai de survenue de l'EI de 19 jours. Néanmoins, pour 3 cas, l'EI est survenu plus de 50 jours après la vaccination. Nous avons trouvé une médiane de 7,5 jours et 80% des EI sont survenus dans les 14^{ers} jours. Les études confirment que les poussées de MAI se produisent en majorité dans les 14^{ers} jours suivant l'injection des vaccins [126; 142; 152; 153; 157-161]. Il faut environ 2 à 3 semaines pour induire une réponse immunitaire après une 1^{ère} immunisation (temps réduit lors d'injections supplémentaires). C'est donc la période la plus susceptible d'induire un changement dans l'activité de la MAI [162].

Au CRPV de Toulouse, la majorité (45%) des déclarations ont été enregistrées après la 1^{ère} dose de vaccin. Les études sont controversées, pour certaines il n'y a pas de différence de poussées entre la 1^{ère} et la 2^{ème} dose [156], tandis que d'autres indiquent une augmentation des poussées lors de la 2^{ème} dose [155].

Les patients atteints de MAI n'ont pas été inclus dans les essais cliniques des vaccins anti-SARS-CoV-2 donc nous n'avons pas de données concernant les rechutes chez ces patients. Parmi les volontaires sains, aucune pathologie auto-immune n'a été rapportée [5; 163-168]. Cependant, ces données sont limitées car ces MAI sont trop rares pour qu'elles soient détectées lors des essais cliniques malgré une inclusion d'un nombre important d'individus [143; 163-165]. C'est pourquoi, de nombreuses études ont été réalisées à postériori chez ces patients et montrent que les rechutes de MAI après la vaccination contre la COVID-19 touchent entre 1,5 et 15% des patients avec environ 0,6 à 1,3% de cas sévères [126; 142; 152; 153; 157-161]. Ces pourcentages sont plus élevés chez les patients avec une activité modérée ou sévère de la maladie (comparé à ceux en rémission ou avec une activité faible) [153] et lorsqu'ils ont un antécédent d'infection à la COVID-19 [157]. Par ailleurs, d'autres études ne montrent aucune augmentation significative du risque de développer une poussée de MAI après la vaccination, en comparaison avec un groupe témoin [142; 153-157; 159; 162; 169-175]. Ces études n'analysent pas l'effet des vaccins sur la survenue de MAI de novo dans la population saine. Néanmoins, l'incidence des poussées/MAI de novo dans la population vaccinée contre la COVID-19 est comparable à celle dans la population générale (5 à 8%) [8; 143; 145].

Des phénomènes auto-immuns similaires ont été rapportés après la vaccination contre la grippe [99-103; 139] ou l'infection au SARS-CoV-2 [79; 87; 88] mais les études ne montrent aucun changement significatif dans l'activité de la MAI [96; 176].

Dans les déclarations faites au CRPV de Toulouse, nous avons davantage de notifications de MAI de novo (81,8%) que de rechutes (18,2%), en accord avec les cas rapportés au niveau international (72,2% de MAI de novo) [115-138]. Cela pourrait être due au fait que les patients avaient une prédisposition pour la pathologie auto-immune. Nous savons également que les MAI peuvent être déclenchées par des facteurs environnementaux (stress, infection, vaccination) chez des personnes prédisposées génétiquement (antécédent familial ou personnel) [14; 15; 24; 25; 28; 35; 44; 54]. Environ 9% des patients ont déclaré un antécédent familial ou personnel au CRPV de Toulouse et 25% dans les cas rapportés [115-138]. L'accumulation de ces facteurs engendre un défaut de la réaction immunitaire se traduisant par une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires ou d'auto-anticorps. Que ce soit l'infection au SARS-CoV-2 ou le vaccin, ils peuvent tous les deux être considérés comme un facteur de risque potentiel d'augmentation de phénomènes auto-inflammatoires et auto-immuns.

L'effet nocebo pourrait augmenter les cas de poussées de maladie chez les personnes atteintes de MAI réfractaires aux vaccins [177]. En effet, certaines études comparatives retrouvent un nombre de poussées de MAI similaires dans le groupe témoin par rapport au groupe vacciné [155].

Selon les recommandations de l'ACR et de l'EULAR, le bénéfice de la vaccination contre la COVID-19 chez des patients atteints de MAI rhumatismales reste supérieur au risque encouru lors de l'infection contre le virus [153; 178]. Pour obtenir une réponse immunitaire optimale au vaccin, l'ACR conseillent cependant aux patients d'interrompre les médicaments immunosuppresseurs lors de la vaccination [178; 179]. Même si les études ne montrent pas de différence significative sur l'activité de la MAI entre les patients poursuivant leur médicament immunosuppresseur et ceux l'ayant suspendu pour la vaccination [155; 162], l'EULAR ne conseille pas de suspendre ces médicaments au risque de déstabiliser la maladie [153; 173]. En effet, certains patients ont suspendu temporairement leur médicament immunosuppresseur lors de la vaccination ce qui aurait pu être à l'origine de la rechute de leur pathologie [156; 161].

La limite de notre étude concerne la taille restreinte de l'échantillon et la représentativité de notre échantillon. Cependant, l'avantage de notre travail consistait à la possibilité de pouvoir contacter les patients afin de disposer des informations complémentaires (suivi de leur EI).

CONCLUSION

La COVID-19 continue de se propager dans le monde et peut entraîner de graves complications notamment chez les patients à risques. La vaccination reste donc le meilleur moyen de prévention. Cependant, certains patients, notamment ceux atteints de MAI car exclus des essais cliniques, remettent en question la sécurité des vaccins au vu de la rapidité d'obtention de leur AMM.

Cette étude a permis de mettre en évidence des cas de poussées ou de MAI de novo après la vaccination contre la COVID-19 déclarés au CRPV de Toulouse ainsi que dans la littérature au niveau international. Des cas similaires ont été observés lors de la vaccination contre la grippe ou d'une infection au SARS-CoV-2. Chez les personnes génétiquement prédisposées, cela peut être causé par un mimétisme moléculaire et une rupture de la tolérance du système immunitaire pouvant être à l'origine d'une hyper-inflammation aiguë. Cependant, les rares cas observés ne remettent pas en question la sécurité des vaccins. En effet, les études montrent que la vaccination n'est pas associée à des inductions ou des aggravations de MAI et qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'incidence entre les personnes vaccinées et celles qui ne le sont pas. De plus, le bénéfice apporté par la vaccination reste supérieur au risque encouru lors de l'infection par le virus. Ces informations devraient être prises en compte par les professionnels de santé dans le but de rassurer les patients hésitants face à la vaccination et ses potentiels effets sur leur pathologie.

Le nombre d'études portant sur la vaccination contre la COVID-19 chez les patients en phase active de la MAI est trop faible pour affirmer l'innocuité des vaccins lorsque la pathologie n'est pas stable. Idéalement, la vaccination devrait donc être réalisée lorsque les patients sont en rémission, au mieux lorsque l'activité de la maladie est stabilisée ou faible afin de limiter les risques d'exacerbation de la maladie. Ensuite, dans le cadre d'une efficacité vaccinale optimale, l'initiation de médicaments immunosuppresseurs devrait être retardée, dans la mesure du possible, jusqu'à ce que la vaccination soit complète. En particulier pour le Rituximab car il altère la réponse humorale du vaccin et diminue donc son efficacité.

L'analyse des déclarations d'EI après la vaccination contre la COVID-19 dans les différents CRPV de France permettrait une meilleure représentation des patients ayant notifié un évènement auto-immun et donc de comparer avec l'incidence des MAI dans la population générale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] N. Zhu *et al.*, « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 8, p. 727-733, févr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] « Nouveau coronavirus (2019-nCoV) », *Organisation Mondiale de la santé*. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (consulté le 12 avril 2022).
- [3] « Info Coronavirus Covid-19 - Comprendre la covid-19 », *Gouvernement.fr*. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/comprendre-la-covid-19> (consulté le 22 mai 2022).
- [4] Y. Feraoun, P. Maisonnasse, R. L. Grand, et A.-S. Beignon, « COVID-19, des vaccins à la vitesse de l'éclair », *médecine/sciences*, vol. 37, n° 8-9, Art. n° 8-9, août 2021, doi: 10.1051/medsci/2021094.
- [5] F. P. Polack *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 27, p. 2603-2615, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [6] R. P. Vieira Rezende *et al.*, « Characteristics associated with COVID-19 vaccine hesitancy: A nationwide survey of 1000 patients with immune-mediated inflammatory diseases », *Vaccine*, vol. 39, n° 44, p. 6454-6459, oct. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.057.
- [7] L. Boekel *et al.*, « Perspective of patients with autoimmune diseases on COVID-19 vaccination », *Lancet Rheumatol.*, vol. 3, n° 4, p. e241-e243, avr. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00037-0.
- [8] « Maladies auto-immunes · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/> (consulté le 2 mars 2022).
- [9] H. El-Gabalawy, L. C. Guenther, et C. N. Bernstein, « Epidemiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Incidence, Prevalence, Natural History, and Comorbidities », *J. Rheumatol. Suppl.*, vol. 85, p. 2-10, mai 2010, doi: 10.3899/jrheum.091461.
- [10] B. Bonnotte, « Physiopathologie des maladies auto-immunes », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 9, p. 648-658, sept. 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2004.02.003.

- [11] S. Mathieu *et al.*, « Définition et traitement d'une polyarthrite rhumatoïde sévère d'emblée en 2010 : analyse systématique de la littérature », *Rev. Rhum.*, vol. 78, p. S11-S18, janv. 2011, doi: 10.1016/S1169-8330(11)70003-5.
- [12] D. Malbos, « La polyarthrite rhumatoïde », *Actual. Pharm.*, vol. 61, n° 613, p. 39-42, févr. 2022, doi: 10.1016/j.actpha.2021.12.025.
- [13] L. Pina Vegas, J. Drouin, R. Dray-Spira, et A. Weill, « Prévalence, mortalité et traitements de la polyarthrite rhumatoïde : étude de cohorte française de 2010 à 2019 à partir des données du SNDS », *Rev. Rhum.*, vol. 88, p. A22-A23, déc. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2021.10.032.
- [14] C. Richez, T. Barnetche, T. Schaefferbeke, et M.-E. Truchetet, « La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 84, n° 4, p. 311-317, sept. 2017, doi: 10.1016/j.monrhu.2017.07.006.
- [15] J. Morel, P. Miossec, et B. Combe, « Immunopathologie de la polyarthrite rhumatoïde », *EMC - Rhumatol.-Orthopédie*, vol. 1, n° 3, p. 218-230, mai 2004, doi: 10.1016/j.emcrho.2004.03.003.
- [16] « polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf ». Consulté le: 13 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/polyarthrite_rhumatoide_-_synthese_de_lensemble_des_recommandations.pdf
- [17] « 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative », doi: 10.1002/art.27584.
- [18] C. Daien *et al.*, « Actualisation des Recommandations de la Société française de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde », *Rev. Rhum.*, vol. 86, n° 1, p. 8-24, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rhum.2018.09.008.
- [19] G. Carvajal Alegria, D. Guellec, V. Devauchelle-Pensec, et A. Saraux, « Pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes en 2019 », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 86, n° 3, p. 199-206, juin 2019, doi: 10.1016/j.monrhu.2019.02.006.

- [20] R. J. Partington, S. Muller, T. Helliwell, C. D. Mallen, et A. A. Sultan, « Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 77, n° 12, p. 1750-1756, déc. 2018, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213883.
- [21] R. A. Hayward, T. Rathod, S. Muller, S. L. Hider, E. Roddy, et C. D. Mallen, « Association of Polymyalgia Rheumatica With Socioeconomic Status in Primary Care: A Cross-Sectional Observational Study », *Arthritis Care Res.*, vol. 66, n° 6, p. 956-960, 2014, doi: 10.1002/acr.22276.
- [22] M. Yates, K. Graham, R. A. Watts, et A. J. MacGregor, « The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a UK primary care population », *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 17, n° 1, p. 285, juill. 2016, doi: 10.1186/s12891-016-1127-3.
- [23] C. Manzo, « Incidence and Prevalence of Polymyalgia Rheumatica (PMR): The Importance of the Epidemiological Context. The Italian Case », *Med. Sci.*, vol. 7, n° 9, Art. n° 9, sept. 2019, doi: 10.3390/medsci7090092.
- [24] M. Samson, S. Audia, L. Martin, et B. Bonnotte, « Physiopathologie des artérites à cellules géantes », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 84, n° 3, p. 215-222, juin 2017, doi: 10.1016/j.monrhu.2017.02.007.
- [25] G. Guggino, A. Ferrante, F. Macaluso, G. Triolo, et F. Ciccia, « Pathogenesis of polymyalgia rheumatica », *Reumatismo*, vol. 70, n° 1, Art. n° 1, mars 2018, doi: 10.4081/reumatismo.2018.1048.
- [26] I. Marie, « Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélique : critères diagnostiques », *Rev. Médecine Interne*, vol. 34, n° 7, p. 403-411, juill. 2013, doi: 10.1016/j.revmed.2013.02.025.
- [27] F. Muratore, C. Salvarani, et P. Macchioni, « Contribution of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for the diagnosis of polymyalgia rheumatica », *Reumatismo*, vol. 70, n° 1, Art. n° 1, mars 2018, doi: 10.4081/reumatismo.2018.1107.
- [28] D. Wendling, « Implication de la voie Th17 dans la physiopathologie des spondyloarthrites », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 199, n° 7, p. 1177-1185, oct. 2015, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30857-X.
- [29] A.-C. Rat, « Épidémiologie de la spondyloarthrite au xxie siècle », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 81, n° 4, p. 225-229, sept. 2014, doi: 10.1016/j.monrhu.2014.05.001.

- [30] J. Feld *et al.*, « Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? », *Rheumatology*, vol. 59, n° 6, p. 1340-1346, juin 2020, doi: 10.1093/rheumatology/kez457.
- [31] F. Astier, X. Guillot, et J. Cook-Moreau, « Épidémiologie, étiologie et physiopathologie de la spondylarthrite ankylosante », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 527, Supplement, p. 1-5, juin 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.03.005.
- [32] M. Breban, « Immunopathologie actuelle », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 81, n° 4, p. 235-239, sept. 2014, doi: 10.1016/j.monrhu.2014.06.002.
- [33] M. Rudwaleit *et al.*, « The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 68, n° 6, p. 777-783, juin 2009, doi: 10.1136/ard.2009.108233.
- [34] S. Rostom, M. Dougados, et L. Gossec, « Nouveautés pour le diagnostic de spondylarthropathie », *Rev. Rhum.*, vol. 77, n° 2, p. 131-138, mars 2010, doi: 10.1016/j.rhum.2009.08.005.
- [35] R. Lories, « Physiopathologie du rhumatisme psoriasique », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 87, n° 4, p. 249-253, sept. 2020, doi: 10.1016/j.monrhu.2020.07.001.
- [36] L. Pina Vegas, E. Sbidian, L. Penso, et P. Claudepierre, « Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database », *Rheumatology*, vol. 60, n° 3, p. 1243-1251, mars 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keaa448.
- [37] C. Lukas, « Épidémiologie du rhumatisme psoriasique », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 87, n° 4, p. 245-248, sept. 2020, doi: 10.1016/j.monrhu.2020.05.004.
- [38] L. Pina Vegas et P. Claudepierre, « Rhumatisme psoriasique », *EMC - Appar. Locomoteur*, vol. 35, n° 2, p. 1-14, avr. 2021.
- [39] A. Galezowski *et al.*, « Rhumatisme psoriasique en France, du nourrisson à la personne âgée : données de deux études transversales multicentriques », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 145, n° 1, p. 13-20, janv. 2018, doi: 10.1016/j.annder.2017.10.008.
- [40] A. L. Tan et D. McGonagle, « Rhumatisme psoriasique : corrélation entre radiologie et anatomopathologie », *Rev. Rhum.*, vol. 77, n° 3, p. 246-251, mai 2010, doi: 10.1016/j.rhum.2010.03.001.

- [41] E. Gervais, « Améliorer le diagnostic et la prise en charge du rhumatisme psoriasique, des questionnaires de dépistage à la consultation bi-disciplinaire », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 87, n° 4, p. 302-306, sept. 2020, doi: 10.1016/j.monrhu.2020.08.002.
- [42] W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, P. Mease, et H. Mielants, « Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 8, p. 2665-2673, 2006, doi: 10.1002/art.21972.
- [43] M. Choueiri, L. Pina Vegas, et P. Claudepierre, « Le rhumatisme psoriasique : diagnostic, critères et frontières », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 87, n° 4, p. 254-260, sept. 2020, doi: 10.1016/j.monrhu.2020.05.006.
- [44] E. Desvaux et J.-O. Pers, « Physiopathologie du Sjögren: une épithélite auto-immune », *Rev. Rhum. Monogr.*, mars 2022, doi: 10.1016/j.monrhu.2022.02.004.
- [45] B. Chevet, L. Y. Chiche, V. Devauchelle-Pensec, et D. Y. K. Cornec, « Maladie de Sjögren : rare ou fréquent ? », *Rev. Rhum. Monogr.*, mars 2022, doi: 10.1016/j.monrhu.2022.02.005.
- [46] C. H. Shiboski *et al.*, « 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts », *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ*, vol. 69, n° 1, p. 35-45, janv. 2017, doi: 10.1002/art.39859.
- [47] E. Hachulla, D. Launay, V. Sobanski, S. Sanges, et E. Ledoult, « Quand penser à un syndrome de Sjögren primitif? », *Rev. Rhum. Monogr.*, mars 2022, doi: 10.1016/j.monrhu.2022.03.001.
- [48] « Vascularites systémiques : nouvelles nomenclature et approches thérapeutiques », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-426/vascularites-systemiques-nouvelles-nomenclature-et-approches-therapeutiques> (consulté le 25 avril 2022).
- [49] C. M. Weyand, W. Ma-Krupa, et J. J. Goronzy, « Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica », *Autoimmun. Rev.*, vol. 3, n° 1, p. 46-53, janv. 2004, doi: 10.1016/S1568-9972(03)00064-8.
- [50] « PNDS Artérite à Cellules Géantes (Maladie de Horton) », 27 juillet 2021. <https://www.fai2r.org/pnds/acg-horton/> (consulté le 16 avril 2022).

- [51] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Introduction ». https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/act1_Parois_artérielles_veineuses_1.html (consulté le 5 mai 2022).
- [52] A. Régent, K. H. Ly, et L. Mouthon, « Physiopathologie de l'artérite à cellules géantes : de l'inflammation au remodelage vasculaire », *Presse Médicale*, vol. 48, n° 9, p. 919-930, sept. 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2019.07.031.
- [53] E. Pillebout, « Vascularite à IgA », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 84, n° 3, p. 276-281, juin 2017, doi: 10.1016/j.monrhu.2017.02.006.
- [54] É. Pillebout, « Vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) l'adulte », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 15, p. S13-S20, avr. 2019, doi: 10.1016/j.nephro.2019.02.001.
- [55] S. Ozen *et al.*, « EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch–Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 5, p. 798-806, mai 2010, doi: 10.1136/ard.2009.116657.
- [56] B. Terrier, « Particularités de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex-syndrome de Churg-Strauss): Particularities of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg and Strauss syndrome) », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 12, n° 2, Supplement 3, p. 2S441-2S451, déc. 2020, doi: 10.1016/S1877-1203(20)30734-5.
- [57] B. Terrier, « Granulomatose éosinophilique avec polyangéite : pathogénie et conséquences thérapeutiques », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 204, n° 1, p. 41-47, janv. 2020, doi: 10.1016/j.banm.2019.10.015.
- [58] G. Beltramo *et al.*, « Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, éosinophilie pulmonaire et asthme : une étude comparative épidémiologique de 5 ans utilisant la base de donnée PMSI », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 34, p. A65, janv. 2017, doi: 10.1016/j.rmr.2016.10.136.
- [59] L. Guillevin, « La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss) », *Presse Médicale*, vol. 41, n° 10, p. 1004-1013, oct. 2012, doi: 10.1016/j.lpm.2012.07.008.
- [60] « Vaccination contre la COVID-19 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/vaccination-contre-la-covid-19> (consulté le 15 mai 2022).

[61] « Analyse de risque sur les variants émergents du SARS-CoV-2 réalisée conjointement par Santé publique France et le CNR des virus des infections respiratoires (Mise à jour du 20/04/22) ». Consulté le: 15 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2>

[62] « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY® ». 13 octobre 2021. Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/place_d_un_rappel_par_le_vaccin_a_armm_comirnaty_dans_la_strategie_vaccinale_contre_la_covid_19_synt_2021-10-15_12-57-50_451.pdf

[63] « Dossier thématique - COVID-19 - Vaccins autorisés - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vaccins/covid-19-vaccins-autorises> (consulté le 7 mai 2022).

[64] « Résumé des caractéristiques du produit - Comirnaty ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf

[65] « avis_n_2021.0083.ac.sespev_du_24_novembre_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_lintegration_des_personnes_de_18_ans_et_plus_d.pdf ». Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/avis_n_2021.0083.ac.sespev_du_24_novembre_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_lintegration_des_personnes_de_18_ans_et_plus_d.pdf

[66] C. Valérie, « Avis n° 2021.0088/AC/SESPEV du 23 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la diminution du délai entre primovaccination et administration d'une dose de rappel et à l'administration d'une dose de rappel chez les adolescents fragiles âgés de 12 à 17 ans », p. 8, 2021.

[67] « Avis n° 2022.0016/AC/SESPEV du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'un deuxième rappel des vaccins contre la COVID-19 dans la stratégie vaccinale ». 17 mars 2022. Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/avis_2022.0016.ac.sespev_du_17_mars_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_place_dun_deuxieme_rappel_des_vaccins_contre_la_c.pdf

[68] « Résumé des caractéristiques du produit - Vaccin Spikevax ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf

[69] « Stratégie de vaccination contre la Covid -19 - Place du vaccin à ARNm Spikevax® de Moderna chez les 12 à 17 ans ». 27 juillet 2021. Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/synthese_de_la_strategie_de_vaccination_contre_la_covid19_-_place_du_vaccin_a_arm_spikevax_de_moderna_chez_les_12_a_17_ans.pdf

[70] « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX ». 5 novembre 2021. Consulté le: 20 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/strategie_de_vaccination_contre_la_covid_19_place_du_vaccin_a_arm_spikevax_synthese.pdf

[71] « Résumé des caractéristiques du produit - Vaccin Vaxzevria ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf

[72] « Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees (consulté le 8 mai 2022).

[73] « Avis n° 2021.0047/AC/SEESP du 8 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'adaptation de la stratégie vaccinale devant l'émergence de variants du SARS-CoV-2 ». Consulté le: 15 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/avis_n2021.0047_ac_seesp_du_8_juillet_2021_du_college_has_relatif_a_ladaption_de_la_strategie_vaccinale_devant_lemergence_.pdf

- [74] « WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2022.1-fre.pdf ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353400/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-AZD1222-2022.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [75] « Résumé des caractéristiques du produit - Vaccin Jcovden ». Consulté le: 6 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf
- [76] « Avis n° 2021.0032/AC/SEESP du 12 mai 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif aux vaccins à adénovirus suite aux nouvelles données disponibles sur la balance bénéfique/risque par tranche d'âge dans le contexte français ». 10 juillet 2020. Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc3517>
- [77] « avis_n2022.0004_ac_sespev_du_13_janvier_2022_du_college_has_relatif_a_la_place_du_vaccin_janssen_en_seconde_dose_et_en_dose_.pdf ». Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/avis_n2022.0004_ac_sespev_du_13_janvier_2022_du_college_has_relatif_a_la_place_du_vaccin_janssen_en_seconde_dose_et_en_dose_.pdf
- [78] « avis_n2022.0014_ac_sespev_du_17_fevrier_2022_du_college_has_relatif_a_la_place_du_vaccin_janssen_dans_strategie_de_vaccinati.pdf ». Consulté le: 8 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/avis_n2022.0014_ac_sespev_du_17_fevrier_2022_du_college_has_relatif_a_la_place_du_vaccin_janssen_dans_strategie_de_vaccinati.pdf
- [79] S. Dewanjee *et al.*, « COVID-19 and Rheumatoid Arthritis Crosstalk: Emerging Association, Therapeutic Options and Challenges », *Cells*, vol. 10, n° 12, Art. n° 12, déc. 2021, doi: 10.3390/cells10123291.
- [80] A. Dotan, S. Muller, D. Kanduc, P. David, G. Halpert, et Y. Shoenfeld, « The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity », *Autoimmun. Rev.*, vol. 20, n° 4, p. 102792, avr. 2021, doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
- [81] V. F. A. M. Derksen *et al.*, « Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, n° 8, p. 1096-1098, août 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859.

- [82] R. Felten *et al.*, « Prévalence du COVID-19 et des poussées inflammatoires chez les patients atteints de maladie auto-immunes systémiques rares : enquête systématique téléphonique et sérologique dans un centre national de référence », *Rev. Rhum.*, vol. 87, p. A289, déc. 2020, doi: 10.1016/j.rhum.2020.10.524.
- [83] C. Valero, J. P. Baldivieso-Achá, M. Uriarte, E. F. Vicente-Rabaneda, S. Castañeda, et R. García-Vicuña, « Vasculitis flare after COVID-19: report of two cases in patients with preexistent controlled IgA vasculitis and review of the literature », *Rheumatol. Int.*, vol. 42, n° 9, p. 1643-1652, sept. 2022, doi: 10.1007/s00296-022-05153-w.
- [84] Y. Rodríguez *et al.*, « Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19 », *J. Autoimmun.*, vol. 114, p. 102506, nov. 2020, doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.
- [85] R. Talotta et E. Robertson, « Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic », *World J. Clin. Cases*, vol. 8, n° 17, p. 3621-3644, sept. 2020, doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3621.
- [86] F. Del Porto *et al.*, « Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Safety and immunogenicity », *Vaccine*, vol. 24, n° 16, p. 3217-3223, avr. 2006, doi: 10.1016/j.vaccine.2006.01.028.
- [87] I. Mnif *et al.*, « Polyarthrite rhumatoïde et Covid-19 », *Rev. Rhum.*, vol. 88, p. A205-A206, déc. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2021.10.337.
- [88] A. Tripathy, N. Swain, et B. Gupta, « The COVID-19 pandemic: an increased risk of rheumatoid arthritis », *Future Virol.*, vol. 16, n° 6, p. 431-442, juin 2021, doi: 10.2217/fvl-2020-0393.
- [89] C. Ribl et J. D. Seebach, « Syndrome post-Covid-19 et maladies autoimmunes : un parallèle ? », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 18, n° 776, p. 631-632, 2022, doi: 10.53738/REVMED.2022.18.776.631.
- [90] A. Vojdani et D. Kharrazian, « Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases », *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 217, p. 108480, août 2020, doi: 10.1016/j.clim.2020.108480.
- [91] E. M. Redwan *et al.*, « The mechanism behind flaring/triggering of autoimmunity disorders associated with COVID-19 », *Autoimmun. Rev.*, vol. 20, n° 10, p. 102909, oct. 2021, doi: 10.1016/j.autrev.2021.102909.

- [92] P. M. Jedlowski et M. F. Jedlowski, « Coronavirus disease 2019-associated immunoglobulin A vasculitis/Henoch–Schönlein purpura: A case report and review », *J. Dermatol.*, vol. 49, n° 1, p. 190-196, 2022, doi: 10.1111/1346-8138.16211.
- [93] L. Novelli *et al.*, « A case of psoriatic arthritis triggered by SARS-CoV-2 infection », *Rheumatology*, vol. 60, n° 1, p. e21-e23, janv. 2021, doi: 10.1093/rheumatology/keaa691.
- [94] A. Pacifico, A. d'Arino, P. D. M. Pigatto, P. Malagoli, Young Dermatologists Italian Network, et G. Damiani, « COVID-19 vaccines do not trigger psoriasis flares in patients with psoriasis treated with apremilast », *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 46, n° 7, p. 1344-1346, oct. 2021, doi: 10.1111/ced.14723.
- [95] A. Mosnier *et al.*, « Vaccin grippal quadrivalent : quels changements pour quels bénéfices ? », *Presse Médicale*, vol. 47, n° 10, p. 842-853, oct. 2018, doi: 10.1016/j.lpm.2018.06.013.
- [96] S. Y et A.-M. A, « Vaccination and Autoimmunity—'vaccinosis': A Dangerous Liaison? », *J. Autoimmun.*, vol. 14, n° 1, p. 1-10, févr. 2000, doi: 10.1006/jaut.1999.0346.
- [97] D. C. Wraith, M. Goldman, et P.-H. Lambert, « Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? », *The Lancet*, vol. 362, n° 9396, p. 1659-1666, nov. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14802-7.
- [98] M. R. Geier, D. A. Geier, et A. C. Zahalsky, « Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome☆ », *Clin. Immunol.*, vol. 107, n° 2, p. 116-121, mai 2003, doi: 10.1016/S1521-6616(03)00046-9.
- [99] P. Duchet-Niedziolka, T. Hanslik, L. Mouthon, L. Guillevin, et O. Launay, « Vaccination antigrippale chez les patients atteints de maladies systémiques inflammatoires et/ou auto-immunes », *Presse Médicale*, vol. 40, n° 3, p. 248-252, mars 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2010.12.003.
- [100] T. Watanabe et H. Onda, « Henoch-Schönlein purpura with antiphospholipid antibodies following an influenza vaccination », *Pediatr. Nephrol.*, vol. 16, n° 5, p. 458-459, mai 2001, doi: 10.1007/s004670100569.
- [101] Y. Zafrir, N. Agmon-Levin, et Y. Shoenfeld, « Post-Influenza Vaccination Vasculitides: A Possible New Entity », *JCR J. Clin. Rheumatol.*, vol. 15, n° 6, p. 269-270, sept. 2009, doi: 10.1097/RHU.0b013e3181b56177.

- [102] E. Liozon *et al.*, « Giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica after influenza vaccination: A study of 12 patients and a literature review », *Autoimmun. Rev.*, vol. 20, n° 2, p. 102732, févr. 2021, doi: 10.1016/j.autrev.2020.102732.
- [103] D. Saadoun, P. Cacoub, D. Mahoux, A. Sbai, et J. C. Piette, « Vascularites postvaccinales : à propos de trois observations », *Rev. Médecine Interne*, vol. 22, n° 2, p. 172-176, févr. 2001, doi: 10.1016/S0248-8663(00)00307-6.
- [104] N. Toplak, T. Kveder, A. Trampuš-Bakija, V. Šubelj, S. Čučnik, et T. Avčin, « Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults », *Autoimmun. Rev.*, vol. 8, n° 2, p. 134-138, déc. 2008, doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.008.
- [105] H. C. Koenig, A. Sutherland, H. S. Izurieta, et D. McGonagle, « Application of the immunological disease continuum to study autoimmune and other inflammatory events after vaccination », *Vaccine*, vol. 29, n° 5, p. 913-919, janv. 2011, doi: 10.1016/j.vaccine.2010.10.044.
- [106] P. Munguía-Calzada, M. Drake-Monfort, S. Armesto, L. Reguero-del Cura, A. E. López-Sundh, et M. A. González-López, « Psoriasis flare after influenza vaccination in Covid-19 era: A report of four cases from a single center », *Dermatol. Ther.*, vol. 34, n° 1, p. e14684, 2021, doi: 10.1111/dth.14684.
- [107] L. S. Jeffs, C. A. Peh, M. D. Jose, K. Lange, et P. R. Hurtado, « Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis », *Nephrol. Carlton Vic*, vol. 20, n° 5, p. 343-351, mai 2015, doi: 10.1111/nep.12416.
- [108] S. R. Crowe *et al.*, « Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features », *Arthritis Rheum.*, vol. 63, n° 8, p. 2396-2406, août 2011, doi: 10.1002/art.30388.
- [109] A. Holvast, « Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 65, n° 7, p. 913-918, nov. 2005, doi: 10.1136/ard.2005.043943.
- [110] C.-C. Chang, Y.-S. Chang, W.-S. Chen, Y.-H. Chen, et J.-H. Chen, « Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Cohort Study », *Sci. Rep.*, vol. 6, p. 37817, déc. 2016, doi: 10.1038/srep37817.

- [111] L. M. A. Campos *et al.*, « High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus », *Arthritis Care Res.*, vol. 65, n° 7, p. 1121-1127, juill. 2013, doi: 10.1002/acr.21948.
- [112] O. Elkayam, « Safety and Efficacy of Vaccination Against Influenza in Patients With Rheumatoid Arthritis », *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 13, n° 2-4, p. 349-351, 2006, doi: 10.1080/17402520600589613.
- [113] M. Milanovic, L. Stojanovich, A. Djokovic, M. Kontic, et E. Gvozdenovic, « Influenza Vaccination in Autoimmune Rheumatic Disease Patients », *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 229, n° 1, p. 29-34, 2013, doi: 10.1620/tjem.229.29.
- [114] V. Furer *et al.*, « 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 79, n° 1, p. 39-52, janv. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
- [115] K. Park, S. Miyake, C. Tai, M. Tseng, N. K. Andeen, et V. L. Kung, « Letter regarding: “A Case of Gross Hematuria and IgA Nephropathy Flare-Up Following SARS-CoV-2 Vaccination” », *Kidney Int. Rep.*, vol. 6, n° 8, p. 2246-2247, juin 2021, doi: 10.1016/j.ekir.2021.06.007.
- [116] M. Obeid, C. Fenwick, et G. Pantaleo, « Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination », *Lancet Rheumatol.*, vol. 3, n° 9, p. e617, sept. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00211-3.
- [117] A. M. Hines, N. Murphy, C. Mullin, J. Barillas, et J. C. Barrientos, « Henoch-Schönlein purpura presenting post COVID-19 vaccination », *Vaccine*, vol. 39, n° 33, p. 4571-4572, juill. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.06.079.
- [118] M. E. Grossman, G. Appel, A. J. Little, et C. J. Ko, « Post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis in an adult », *J. Cutan. Pathol.*, vol. 49, n° 4, p. 385-387, 2022, doi: 10.1111/cup.14168.
- [119] S. S. Y. Wang, « Post BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination Henoch-Schönlein Purpura », *Postgrad. Med. J.*, janv. 2022, doi: 10.1136/postgradmedj-2021-141407.
- [120] L. Badier *et al.*, « IgA vasculitis in adult patient following vaccination by ChadOx1 nCoV-19 », *Autoimmun. Rev.*, vol. 20, n° 11, p. 102951, nov. 2021, doi: 10.1016/j.autrev.2021.102951.

- [121] A. Naitlho *et al.*, « A Rare Case of Henoch-Schönlein Purpura Following a COVID-19 Vaccine—Case Report », *SN Compr. Clin. Med.*, vol. 3, n° 12, p. 2618-2621, déc. 2021, doi: 10.1007/s42399-021-01025-9.
- [122] M. Kondo et K. Yamanaka, « Possible HSP reactivation post-COVID-19 vaccination and booster », *Clin. Case Rep.*, vol. 9, n° 10, p. e05032, 2021, doi: 10.1002/ccr3.5032.
- [123] N. Nishimura, Y. Shiomi, S. Takeuchi, S. Akamine, R. Yoneda, et S. Yoshizawa, « IgA vasculitis following COVID-19 vaccination », *Mod. Rheumatol. Case Rep.*, p. rxac014, mars 2022, doi: 10.1093/mrcr/rxac014.
- [124] M. M. Sirufo, M. Raggiunti, L. M. Magnanimi, L. Ginaldi, et M. De Martinis, « Henoch-Schönlein Purpura Following the First Dose of COVID-19 Viral Vector Vaccine: A Case Report », *Vaccines*, vol. 9, n° 10, Art. n° 10, oct. 2021, doi: 10.3390/vaccines9101078.
- [125] M. Ramos-Casals, M. Sainz-de-la-Maza, et A. Muxí, « COVID-19 vaccination unveiling subclinical Sjögren's syndrome », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 39 Suppl 133, n° 6, p. 228-229, déc. 2021.
- [126] R. Alaya, A. Ben Ouhiba, M. Diarra, J. Zalc, M. Nang Nlome Nze, et P. Hilliquin, « L'apparition d'une polyarthrite rhumatoïde post-vaccinale: un effet indésirable potentiel des vaccins à ARNm? », *Rev. Rhum.*, vol. 88, p. A241-A242, déc. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2021.10.397.
- [127] K. A. Terracina et F. K. Tan, « Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination », *Lancet Rheumatol.*, vol. 3, n° 7, p. e469-e470, juill. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00108-9.
- [128] A. Safary, K. Esalatmanesh, A. T. Eftekharsadat, M.-R. Jafari Nakjavani, et A. Khabbazi, « Autoimmune inflammatory rheumatic diseases post-COVID-19 vaccination », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 110, p. 109061, sept. 2022, doi: 10.1016/j.intimp.2022.109061.
- [129] Y. Ishay *et al.*, « Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 99, p. 107970, oct. 2021, doi: 10.1016/j.intimp.2021.107970.
- [130] T. Watanabe, K. Minaga, A. Hara, T. Yoshikawa, K. Kamata, et M. Kudo, « Case Report: New-Onset Rheumatoid Arthritis Following COVID-19 Vaccination », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 859926, mai 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.859926.

- [131] F. R. Spinelli *et al.*, « Low frequency of disease flare in patients with rheumatic musculoskeletal diseases who received SARS-CoV-2 mRNA vaccine », *Arthritis Res. Ther.*, vol. 24, p. 21, 2022, doi: 10.1186/s13075-021-02674-w.
- [132] S. Cadiou *et al.*, « SARS-CoV-2, polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: COVID-19 vaccine shot as a trigger? Comment on: “Can SARS-CoV-2 trigger relapse of polymyalgia rheumatica?” by Manzo et al. *Joint Bone Spine* 2021;88:105150 », *Joint Bone Spine*, vol. 89, n° 1, p. 105282, janv. 2022, doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105282.
- [133] S. Cadiou *et al.*, « Pseudo-polyarthrite rhizomélique et artérite à cellules géantes dans les suites d’une vaccination contre la Covid-19 : à propos de 5 cas », *Rev. Rhum.*, vol. 88, p. A322, déc. 2021, doi: 10.1016/j.rhum.2021.10.555.
- [134] C. Manzo, M. Natale, et A. Castagna, « Polymyalgia rheumatica as uncommon adverse event following immunization with COVID-19 vaccine: A case report and review of literature », *Aging Med.*, vol. 4, n° 3, p. 234-238, août 2021, doi: 10.1002/agm2.12171.
- [135] D. Watabe, K. Tsunoda, et H. Amano, « Psoriatic arthritis flare-up after a second dose of BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine », *Eur. J. Dermatol.*, vol. 32, n° 3, p. 420-421, mai 2022, doi: 10.1684/ejd.2022.4285.
- [136] S. Ohmura, S. Hanai, R. Ishihara, Y. Ohkubo, et T. Miyamoto, « A case of psoriatic spondyloarthritis exacerbation triggered by COVID-19 messenger RNA vaccine », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 36, n° 6, p. e427-e429, juin 2022, doi: 10.1111/jdv.18013.
- [137] B. Dhungana et S. Dubey, « Two cases of giant cell arteritis following ChAdOx1 nCoV-19 vaccination – complication or coincidence? », vol. 2, n° 1, p. 2, 2021.
- [138] R. Yildirim, D. Ü. Cansu, M. Dinler, et C. Korkmaz, « COVID-19 Vaccines Can Initiate or Exacerbate A Rheumatic Disease; A Report of 4 Cases », *Osman. Tıp Derg.*, vol. 00, p., mars 2022, doi: 10.20515/otd.1035188.
- [139] B. A. Waisbren, « Acquired autoimmunity after viral vaccination is caused by molecular mimicry and antigen complementarity in the presence of an immunologic adjuvant and specific HLA patterns », *Med. Hypotheses*, vol. 70, n° 2, p. 346-348, janv. 2008, doi: 10.1016/j.mehy.2007.04.043.
- [140] Y. Chen *et al.*, « New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination », *Immunology*, vol. 165, n° 4, p. 386-401, 2022, doi: 10.1111/imm.13443.

- [141] Y. Segal et Y. Shoenfeld, « Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction », *Cell. Mol. Immunol.*, vol. 15, n° 6, p. 586-594, juin 2018, doi: 10.1038/cmi.2017.151.
- [142] P. M. Izmirly *et al.*, « Evaluation of Immune Response and Disease Status in Systemic Lupus Erythematosus Patients Following SARS–CoV-2 Vaccination », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 74, n° 2, p. 284-294, 2022, doi: 10.1002/art.41937.
- [143] A. Watad *et al.*, « Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination », *Vaccines*, vol. 9, n° 5, p. 435, avr. 2021, doi: 10.3390/vaccines9050435.
- [144] A. T. DiPiazza *et al.*, « COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a protective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge », *Immunity*, vol. 54, n° 8, p. 1869-1882.e6, août 2021, doi: 10.1016/j.immuni.2021.06.018.
- [145] S. Ottaviani, P.-A. Juge, M. Forien, E. Ebstein, E. Palazzo, et P. Dieudé, « Polymyalgia rheumatica following COVID-19 vaccination: A case-series of ten patients », *Joint Bone Spine*, vol. 89, n° 2, p. 105334, mars 2022, doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105334.
- [146] « Le tableau de bord de la vaccination - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/article/le-tableau-de-bord-de-la-vaccination> (consulté le 15 mai 2022).
- [147] « Vaccination par pathologie et département de résidence — Data vaccin Covid ». <https://datavaccin-covid.ameli.fr/pages/details-pathologies/> (consulté le 23 mai 2022).
- [148] « Dossier thématique - COVID-19 - Suivi des cas d'effets indésirables - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-suivi-hebdomadaire-des-cas-deffets-indesirables-des-vaccins> (consulté le 25 mai 2022).
- [149] « Guide d'introduction à MedDRA Version 25.0 ». Consulté le: 23 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_25_0_French.pdf
- [150] « 20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf ». Consulté le: 17 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/07/16/20210716-vaccins-covid-19-rapport-moderna-periode-28-05-2021-01-07-2021.pdf>

- [151] « Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance> (consulté le 12 avril 2022).
- [152] M. Barbhaiya, J. M. Levine, V. P. Bykerk, D. Jannat-Khah, et L. A. Mandl, « Systemic rheumatic disease flares after SARS-CoV-2 vaccination among rheumatology outpatients in New York City », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, n° 10, p. 1352-1354, oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220732.
- [153] P. M. Machado *et al.*, « Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 81, n° 5, p. 695-709, mai 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490.
- [154] L. Boekel *et al.*, « Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases », *Lancet Rheumatol.*, vol. 3, n° 8, p. e542-e545, août 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00181-8.
- [155] L. Pinte *et al.*, « COVID-19 Vaccine Does Not Increase the Risk of Disease Flare-Ups among Patients with Autoimmune and Immune-Mediated Diseases », *J. Pers. Med.*, vol. 11, n° 12, Art. n° 12, déc. 2021, doi: 10.3390/jpm11121283.
- [156] G. Nakafero *et al.*, « Is vaccination against COVID-19 associated with autoimmune rheumatic disease flare? A self-controlled case series analysis », *Rheumatology*, p. keac484, sept. 2022, doi: 10.1093/rheumatology/keac484.
- [157] C. M. Connolly *et al.*, « Disease Flare and Reactogenicity in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Following Two-Dose SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccination », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 74, n° 1, p. 28-32, janv. 2022, doi: 10.1002/art.41924.
- [158] Y. Fan *et al.*, « Safety and disease flare of autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a large real-world survey on inactivated COVID-19 vaccines », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 81, n° 3, p. 443-445, mars 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221736.
- [159] L. G. Rider *et al.*, « Baseline factors associated with self-reported disease flares following COVID-19 vaccination among adults with systemic rheumatic disease: results from the COVID-19 global rheumatology alliance vaccine survey », *Rheumatology*, vol. 61, n° SI2, p. SI143-SI150, juin 2022, doi: 10.1093/rheumatology/keac249.

- [160] R. Felten *et al.*, « Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study », *Lancet Rheumatol.*, vol. 3, n° 9, p. e613-e615, sept. 2021, doi: 10.1016/S2665-9913(21)00221-6.
- [161] G. E. Fragoulis *et al.*, « COVID-19 vaccine safety and nocebo-prone associated hesitancy in patients with systemic rheumatic diseases: a cross-sectional study », *Rheumatol. Int.*, vol. 42, n° 1, p. 31-39, janv. 2022, doi: 10.1007/s00296-021-05039-3.
- [162] X. Li *et al.*, « Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 81, n° 4, p. 564-568, avr. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221571.
- [163] E. E. Walsh *et al.*, « Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 25, p. 2439-2450, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2027906.
- [164] J. Frater *et al.*, « Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial », *Lancet HIV*, vol. 8, n° 8, p. e474-e485, août 2021, doi: 10.1016/S2352-3018(21)00103-X.
- [165] F. P. Polack *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, p. NEJMoa2034577, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [166] M. Voysey *et al.*, « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 397, n° 10269, p. 99-111, janv. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- [167] J. Sadoff *et al.*, « Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 23, p. 2187-2201, juin 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2101544.
- [168] L. R. Baden *et al.*, « Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 5, p. 403-416, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- [169] C. M. Connolly *et al.*, « Safety of third-dose SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal disease », *Rheumatology*, vol. 61, n° 10, p. e302-e304, oct. 2022, doi: 10.1093/rheumatology/keac298.

- [170] S. Cherian *et al.*, « Safety of the ChAdOx1 nCoV-19 and the BBV152 vaccines in 724 patients with rheumatic diseases: a post-vaccination cross-sectional survey », *Rheumatol. Int.*, vol. 41, n° 8, p. 1441-1445, août 2021, doi: 10.1007/s00296-021-04917-0.
- [171] L. Wieske *et al.*, « Risk factors associated with short-term adverse events after SARS-CoV-2 vaccination in patients with immune-mediated inflammatory diseases », *BMC Med.*, vol. 20, p. 100, mars 2022, doi: 10.1186/s12916-022-02310-7.
- [172] V. Furer *et al.*, « Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study », *Ann. Rheum. Dis.*, p. annrheumdis-2021-220647, juin 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647.
- [173] Y. Braun-Moscovici *et al.*, « Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2 », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, n° 10, p. 1317-1321, oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220503.
- [174] S. K. Tedeschi *et al.*, « Rheumatoid arthritis disease activity assessed by patient-reported outcomes and flow cytometry before and after an additional dose of COVID-19 vaccine », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 81, n° 7, p. 1045-1048, juill. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222232.
- [175] S. E. Sattui *et al.*, « Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey », *RMD Open*, vol. 7, n° 3, p. e001814, sept. 2021, doi: 10.1136/rmdopen-2021-001814.
- [176] S. Bugatti *et al.*, « Correspondence on 'EULAR December 2020 viewpoints on SARS-CoV-2 vaccination in patients with RMDs' », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 80, n° 10, p. e156-e156, oct. 2021, doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220541.
- [177] P. P. Sever, « Nocebo affects after COVID-19 vaccination », *Lancet Reg. Health – Eur.*, vol. 12, janv. 2022, doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100273.
- [178] J. R. Curtis *et al.*, « American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 4 », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 74, n° 5, p. e21-e36, 2022, doi: 10.1002/art.42109.

[179] H. M. Moutsopoulos, « A recommended paradigm for vaccination of rheumatic disease patients with the SARS-CoV-2 vaccine », *J. Autoimmun.*, vol. 121, p. 102649, juill. 2021, doi: 10.1016/j.jaut.2021.102649.

[180] « dgs_urgent_90_rappel_vaccinal.pdf ». Consulté le: 21 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_90_rappel_vaccinal.pdf

ANNEXES

Annexe I : Liste des pathologies associées à un risque de développer une forme grave de la COVID-19 [180]

Annexe : Liste des pathologies associées à un risque de forme grave (liste établie par la Haute Autorité de Santé)

- Pathologies cardio-vasculaires :
 - hypertension artérielle compliquée (notamment complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales) ;
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral ;
 - antécédent de chirurgie cardiaque ;
 - insuffisance cardiaque ;
 - antécédents de coronaropathie.
- Diabète de types 1 et 2 ;
- Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale, notamment :
 - broncho pneumopathie obstructive,
 - insuffisance respiratoire,
 - asthme sévère,
 - fibrose pulmonaire,
 - syndrome d'apnées du sommeil.
- Insuffisance rénale chronique ;
- Obésité avec indice de masse corporelle ≥ 30 ;
- Cancer ou hémopathie maligne ;
- Maladies hépatiques chroniques, en particulier la cirrhose ;
- Immunodépression congénitale ou acquise ;
- Syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- Pathologies neurologiques :
 - maladies du motoneurone,
 - myasthénie grave,
 - sclérose en plaques,
 - maladie de Parkinson,
 - paralysie cérébrale,
 - quadriplégie ou hémiplégie,
 - tumeur maligne primitive cérébrale,
 - maladie cérébelleuse progressive.
- Troubles psychiatriques ;
- Démence.

Annexe II : Liste des MAI rhumatismales déclarées comme effets indésirables après vaccination contre la COVID-19 en France dans les rapports de l'ANSM, en fonction du type de vaccin [148]

Vaccins	Effets indésirables
<p>AstraZeneca - VAXZEVRIA® - ChAdOx1-S</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Still - Maladie de Horton - Pseudopolyarthrite rhizomélique - Purpura de Henoch-Schönlein - Rhumatisme psoriasique - Spondylarthrite ankylosante - Vascularite
<p>Janssen - JCOVDEN® - Ad26.COVS2-S</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Polyarthrite rhumatoïde - Pseudopolyarthrite rhizomélique - Purpura rhumatoïde
<p>Pfizer/BioNTech - COMIRNATY® - tozinaméran</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus - Maladie de Horton - Maladie de Still - Polyarthrite rhumatoïde - Pseudopolyarthrite rhizomélique - Purpura de Henoch-Schönlein - Spondylarthrite ankylosante - Syndrome de Sjögren - Vascularite à IgA
<p>Moderna - SPIKEVAX® - élasoméran</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus - Maladie de Horton - Polyarthrite rhumatoïde - Pseudopolyarthrite rhizomélique - Purpura rhumatoïde - Rhumatisme psoriasique - Spondylarthrite - Syndrome de Sjögren - Vascularite à IgA

Annexe III : Tableau récapitulatif des différentes terminologies des pathologies rhumatismales et des MAI rhumatismales utilisées dans la classification MedDRA

SOC	PT	LLT	HLT	HLGT
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Polyarthrite rhumatoïde	Polyarthrite rhumatoïde	Arthropathies rhumatoïdes	Troubles des articulations
		Poussée de polyarthrite rhumatoïde		
	Polyarthrite	Polyarthrite généralisée	Arthropathies NCA	
		Polyarthrite		
	Arthrite	Arthrite		
		Arthrite aggravée		
		Arthrite de la main		
		Arthrite des doigts		
		Arthrite de la cheville		
		Arthrite du genou		
		Monoarthrite		
		Poussée d'arthrite		
	Arthrite lupique	Inflammation articulaire		
		Arthrite du lupus érythémateux		
	Arthropathie	Arthrite du LE		
		Arthropathie		
		Trouble articulaire		
		Affection articulaire SAI		
		Affection d'une articulation métacarpienne		
	Pseudopolyarthrite rhizomélisque	Dysfonction articulaire	Affection du tissu conjonctif NCA	
		Pseudopolyarthrite rhizomélisque		
	Syndrome de Sjögren	Syndrôme sec		
		Syndrôme de Gougerot-Sjögren		
		Syndrôme de Sjögren		
	Lupus érythémateux systémique	Lupus érythémateux disséminé	Lupus érythémateux (incl sous-types)	
		Lupus érythémateux systémique		
		Lupus erythematosus		
		Syndrôme de lupus érythémateux systémique		
		Syndrôme du LE		
	Syndrome de type lupus	Syndrôme lupique		
		Lupus érythémateux cutané d'origine médicamenteuse		
	Arthrite réactionnelle	Syndrôme de type lupus	Spondyloarthropathies	
		Syndrôme de Reiter		
	Spondylarthrite ankylosante	Arthrite réactionnelle		
		Spondylarthrite ankylosante		
		Rechute de spondylarthrite ankylosante		
	Arthrose	Spondylarthrite ankylosante aggravée		
		Arthrose	Ostéoarthropathies	
		Poussée d'arthrose		
	Coxarthrose			
Ostéoarthropathie	Tuméfaction articulaire	Signes et symptômes articulaires		
	Tuméfaction articulaire		Ostéoarthropathie	
			Gonflement des chevilles	
			Gonflement d'une cheville	
			Chevilles gonflées	
			Coudes enflés	
			Gonflement des genoux	
			Gonflement du genou D	
			Gonflement du genou G	
			Gonflement articulaire non inflammatoire	
Gonflement de l'articulation				
Rhumatisme psoriasique	Articulations gonflées	Arthropathies psoriasiques		
	Rhumatisme psoriasique			
Ankylose articulaire	Rhumatisme psoriasique aggravé	Troubles liés aux articulations NCA		
	Ankylose			
Périarthrite	Capsulite			
	Capsulite de l'épaule			
	Périarthrite scapulohumérale			
Affection rhumatismale	Rhumatismes	Douleur et inconfort musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
	Rhumatisme inflammatoire			
				Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif NCA

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Lupus cutané érythémateux	Lupus érythémateux discoïde	Anomalies du tissu conjonctif ou connectivites	Affections dermiques et épidermiques	
		Rash discoïde de type LE			
		Lupus cutané érythémateux			
	Lupus érythémateux cutané subaigu	Lupus érythémateux cutané subaigu			
	Lupus érythémateux cutané aigu	Lupus érythémateux cutané aigu			
	Lupus érythémateux cutané chronique	Lupus érythémateux cutané chronique			
	Rash de lupus érythémateux systémique	Rash érythémateux systémique			Rash, éruptions et exanthème NCA
		Rash du LE			
Purpura de Henoch-Schönlein	Purpura rhumatismal	Purpura et troubles apparentés	Anomalies vasculaires de la peau		
	Vascularite à IgA				
	Purpura de Henoch-Schönlein				
Purpura vasculaire	Purpura vasculaire				
Vascularite cutanée	Vascularite cutanée SAI	Vascularites cutanées			
Affections vasculaires	Artérite à cellules géantes	Maladie de Horton	Infections et inflammations artérielles	Infections et inflammations vasculaires	
	Vasculite	Vascularite SAI	Vascularites NCA		
	Vascularite nécrosante	Vascularite nécrosante			
Affections du système immunitaire	Vasculite positive pour un anticorps anticytoplasmique	Vasculite positive pour un anticorps	Vascularites	Troubles immunitaires NCA	
Investigations	Anticorps anormaux	Taux d'anticorps anormal	Explorations immunologiques NCA	Explorations immunologiques et allergologiques	
	Anticorps anti-ADN positifs	Anticorps anti-ADN positifs	Explorations de l'auto-immunité		
	Anticorps anti-ADN	Anticorps anti-ADN			
	Autoanticorps positif	Réponse positive à l'autoanticorps			
	Anticorps antinucléaire positif	Anticorps antinucléaire positif			
	Trouble gastro-intestinal fonctionnel	Troubles gastro-intestinaux	Trouble fonctionnel intestinal SAI		
		Dysfonction intestinale			
	Fistule gastro-intestinale	Fistule gastro-intestinale	Fistules gastro-intestinales		
	Fistule de l'intestin grêle	Fistule de l'intestin grêle			
Fistule anale	Fistule rectale				

Annexe IV : Tableau récapitulatif des vaccins anti-SARS-CoV-2 autorisés en France
[64] [68] [71] [75]

	Comirnaty®	Spikevax®	Vaxzevria®	Jcovden®
Laboratoire	Pfizer/BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Janssen
Type de vaccin	ARN messenger		Vecteur viral	
DCI	tozinaméran	élasoméran	ChAdOx1-S	Ad26.COVS2-S
Date AMM	21/12/2020	06/01/2021	29/01/2021	11/03/2021
Âge de vaccination	- 5-11 ans pour Comirnaty® pédiatrique - ≥ 12 ans pour Comirnaty® Adulte	≥ 30 ans (d'après les recommandations de la HAS)	≥ 55 ans	≥ 55 ans
Schéma vaccinal	<u>1^{ère} dose</u> à J0, <u>2^{ème} dose</u> à J21, <u>1^{er} rappel</u> à 3 mois si ≥ 18 ans ou ≥ 12 ans et immunodéprimé et à 6 mois si entre 12 et 17 ans <u>2^{ème} rappel</u> à 6 mois si entre 60 et 79 ans et 3 mois si ≥ 12 ans et immunodéprimé ou si ≥ 80 ans Si infection par le virus > 3 mois → équivalence à 1 dose de vaccin	<u>1^{ère} dose</u> à J0, <u>2^{ème} dose</u> entre J21 et J49, <u>1^{er} rappel</u> (½ dose) à 3 mois, <u>2^{ème} rappel</u> (½ dose) à 6 mois si entre 60 et 79 ans et 3 mois si ≥ 30 ans et immunodéprimé ou si ≥ 80 ans	Plus utilisé actuellement	Utilisation uniquement si risque de forme grave de Covid-19 + contre-indication à un vaccin à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®)
Contre-indications	- ATCD d'allergie à un des composants du vaccin après avis d'un allergologue - Réaction anaphylaxique avec atteinte d'au moins 2 organes lors d'une 1 ^{ère} injection - ATCD de syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) ou PIMS < 3 mois post-infection par le SARS-CoV-2	- ATCD d'allergie à un des composants du vaccin après avis d'un allergologue - Réaction anaphylaxique avec atteinte d'au moins 2 organes lors d'une 1 ^{ère} injection - ATCD de PIMS après vaccination ou PIMS < 3 mois post-infection par le SARS-CoV-2	- ATCD d'allergie à un des composants du vaccin après avis d'un allergologue - Réaction anaphylaxique avec atteinte d'au moins 2 organes lors d'une 1 ^{ère} injection - ATCD de syndrome de fuite capillaire - ATCD syndrome thrombotique et thrombocyto-pénique - ATCD de PIMS après vaccination ou PIMS < 3 mois post-infection par le SARS-CoV-2	- ATCD d'allergie à un des composants du vaccin après avis d'un allergologue - Réaction anaphylaxique avec atteinte d'au moins 2 organes lors d'une 1 ^{ère} injection - ATCD de syndrome de fuite capillaire - ATCD syndrome thrombotique et thrombocyto-pénique - ATCD de PIMS après vaccination ou PIMS < 3 mois post-infection par le SARS-CoV-2

COVID-19 VACCINATION AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES : ANALYSIS OF SPONTANEOUS REPORTING TO THE RÉGIONAL CENTRE PHARMACOVIGILANCE OF TOULOUSE

ABSTRACT

Since December 2019, COVID-19 has spread around the world and can cause serious complications for people at risk. Prevention through vaccination remains the best strategy to adopt. Nevertheless, given the rapid availability of vaccines, some patients are questioning their safety. We carried out a descriptive retrospective study on the adverse effects of anti-COCID-19 vaccines, focused on autoimmune rheumatic diseases de novo or flares declared at the Centre Régional de PharmacoVigilance of Toulouse. In total, 22 cases were analyzed, including 18 cases de novo and 4 cases of rheumatic pathology flares. Men are as affected as women, with an average age of about 56,5 years. In 80% of cases, the adverse reaction occurred within 14 days of vaccination. Almost half received the tozinameran vaccine. Data from the literature correspond with our results, with 1,5% to 15% of cases with autoimmune rheumatic diseases flares following vaccination. To date, post-market studies have shown no risk of autoimmune rheumatic diseases or worsening of pathology after COVID-19 vaccination.

KEYWORDS : COVID-19 – SARS-CoV-2 – Vaccination – Autoimmune rheumatic diseases – Pharmacovigilance – Adverse effects

AUTEUR : Rose BONHOMME

VACCINATION CONTRE LA COVID-19 ET PATHOLOGIES RHUMATISMALES AUTO-IMMUNES : ANALYSE DES NOTIFICATIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES AU CENTRE RÉGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE

RESUME en français

Depuis décembre 2019, la COVID-19 se propage dans le monde entier et peut entraîner de graves complications chez les personnes à risque. La prévention par la vaccination reste donc la meilleure stratégie à adopter. Néanmoins, face à la rapidité de mise à disposition des vaccins certains patients remettent en question leur sécurité. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective descriptive sur les effets indésirables des vaccins anti-COVID-19, focalisée sur les maladies rhumatismales auto-immunes de novo ou en poussée, déclarées au Centre Régional de PharmacoVigilance de Toulouse. Au total, 22 cas ont donc été analysés, incluant 18 cas de novo et 4 cas de poussée de la pathologie rhumatismale. Les hommes sont autant touchés que les femmes, avec une moyenne d'âge d'environ 56,5 ans. Dans 80% des cas, l'effet indésirable est survenu lors des 14^{ers} jours suivant la vaccination. Presque la moitié ont reçu le vaccin tozinaméran. Les données de la littérature concordent avec nos résultats, entre 1,5 et 15% de cas de poussées de maladies rhumatismales auto-immunes sont survenus suite à la vaccination. À ce jour, les études effectuées en post-commercialisation ne montrent aucun risque de MAI ou d'aggravation de la pathologie après la vaccination contre la COVID-19.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : COVID-19 – SARS-CoV-2 – Vaccination – Maladies rhumatismales auto-immunes – Pharmacovigilance – Effets indésirables

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraichers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Docteur Haleh BAGHERI