



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Guidelines

French Vasculitis Study Group recommendations for the management of COVID-19 vaccination and prophylaxis in patients with systemic vasculitis



Xavier Puéchal^{a,*}, Vincent Cottin^b, Stanislas Faguer^c, Loïc Guillevin^a, Noémie Jourde-Chiche^d, Alexandre Karras^e, Luc Mouthon^a, Antoine Néel^f, Gabriel Pugnet^g, Maxime Samson^h, Camille Tailléⁱ, Benjamin Terrier^a

^a National Referral Center for Rare Systemic Autoimmune Diseases, Hôpital Cochin, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (APHP) Centre – Université de Paris, 27 rue du faubourg Saint-Jacques, Paris 75014, France

^b Pneumology Department, Center for Rare Pulmonary Diseases, Lyon Civil Hospices–Claude Bernard Lyon University–East Hospital Group–Louis Pradel Hospital, Lyon, France

^c Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes, Centre de Référence des Maladies Rénales Rares, Hôpital Rangueil, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR 1297, and Université Paul Sabatier – Toulouse 3, Toulouse, France

^d Department of Nephrology, Centre Hospitalier Universitaire de la Conception, Aix-Marseille Université, C2VN, INSERM 1263, INRAE 1260, AP-HM, Marseille, France

^e Department of Nephrology, Hôpital Européen Georges-Pompidou, APHP, Paris, France

^f Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Hôtel-Dieu, Nantes, France

^g Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, CHU Toulouse Rangueil, Toulouse, France

^h Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Centre Hospitalier Universitaire Dijon Bourgogne, Dijon, France

ⁱ Service de Pneumologie et Centre de Référence constitutif des Maladies Pulmonaires Rares, AP-HP Nord-Université de Paris, Hôpital Bichat, Inserm UMR 1152, Paris, France

ARTICLE INFO

Article History:

Available online 24 December 2021

1. English version

Following the publication of the French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides [1] and of the French Vasculitis Study Group (FVSG) recommendations on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides [2], the SARS-CoV-2 pandemic requires updates according to data published in the literature.

There are ongoing discussions regarding the timing of SARS-CoV-2 vaccination of patients with chronic inflammatory diseases. It has been reported that patients who received rituximab (RTX) treatment and who no longer have detectable peripheral B cells in their blood are not able to build up an antibody response after SARS-CoV-2 vaccination whereas those with detectable B cells can mount antibody responses [3]. These data were confirmed by prospective study cohorts of patients with chronic inflammatory diseases who developed gradual recovery of antibody response to vaccination 9 months after treatment with RTX [4,5]. Delaying RTX treatment, especially in

case of maintenance treatment, may thus be justified in patients with stable disease until peripheral B cells repopulate to allow development of neutralizing antibodies in response to vaccination.

To help clinicians put this data into clinical practice, the Scientific Council of the FVSG adopted a set of recommendations for the management of SARS-CoV-2 vaccination and prophylaxis in patients with systemic vasculitis.

First, vaccination against the SARS-CoV-2 is strongly recommended in patients with vasculitis of any type (including ANCA-associated vasculitis). Severely immunocompromised patients are at very high risk for severe forms of COVID-19. Immunosuppressive treatments can affect vaccine response and induce a defect in the production of neutralizing antibodies and/or alter T lymphocyte response (even if the latter is not routinely assessed). In addition, vaccine-induced vasculitis flare is very rare and could be adequately diagnosed with close monitoring and managed.

Second, among patients on immunosuppressive therapy, those receiving RTX treatment are more likely to experience a severe form of COVID-19 [6,7] and have a lower probability of developing a protective antibody titers, especially when they have no detectable B lymphocytes at the time of vaccination [3,4]. On the other hand, the probability of developing an anti-SARS-CoV-2 humoral immune response in the course of RTX treatment is greater if the vaccination

Recommandations du Groupe Français d'Etude des Vascularites sur la vaccination et la prophylaxie contre l'infection COVID-19 au cours des vascularites systémiques

* Corresponding author.

E-mail address: xavier.puechal@aphp.fr (X. Puéchal).

<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104107>

0755-4982/© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

is carried out after B-lymphocytes repopulation. For these reasons, the systematic injection of a 3rd dose of vaccine is recommended in patients on immunosuppressants to complete initial vaccination schedule, at least 4 weeks after the second dose, or as soon as possible for people who have already exceeded this time. The FVSG recommends a case-by-case discussion of delaying the first RTX infusion as part of induction therapy or spacing infusions as part of maintenance therapy, depending on the degree of clinical emergency, susceptibility to severe SARS-CoV-2 infection, anti-S protein antibody levels, and B cell count.

Third, in a patient receiving RTX who does not have a sufficient antibody response after 3 doses of vaccine, the T lymphocyte response appears to be preserved [3] and probably provides some protection (even if it remains difficult to correlate with a potential clinical benefit), and the effectiveness of the vaccine booster (from 3 months after the 3rd dose) remains unclear. However, its realization seems important to discuss, ideally at the time of B-cell repopulation if it is possible to postpone the RTX infusion (especially in the case of maintenance treatments).

Fourth, in all cases, monitoring of the antibody response is essential to identify patients with no or insufficient antibody response, potentially eligible for cocktails of monoclonal antibodies directed against SARS-CoV-2 for pre- or post-exposure prophylaxis.

Fifth, the FVSG encourages vaccination of the family and professional circle [8], adherence to barrier measures and urgent contact with the patient's physician in case of: (i) documented infection (positive PCR) to consider administration of a monoclonal antibody cocktail for curative purposes within 5 days after first signs of SARS-CoV-2 infection, (ii) contact with a patient with COVID-19 for administration of monoclonal antibodies for post-exposure prophylaxis, and (iii) in the near future for primary prophylaxis prior to any contact at risk, in the absence of a sufficient SARS-CoV-2 antibody response [9]. An antibody threshold of anti-spike antibodies less than 264 BAU/ml (Binding Antibodies Unit/mL) is considered insufficient to protect effectively and represent a threshold below which immunocompromised patients could be eligible for monoclonal antibodies for primary prophylaxis (i.e., prior to any contact with a COVID-19 positive patient or prior to any infection) [9,10]. In severe form of vasculitis, induction therapy should not be delayed and pre-exposure prophylaxis may be considered from the beginning if there is a high incidence of SARS-CoV-2 infections over the period even though evidence awaits validation by further studies. Finally, patients without antibody response after three doses of vaccine who develop severe SARS-CoV-2 infection requiring oxygen therapy may benefit high dose casirivimab-imdevimab curative treatment.

Recommendations developed by the FVSG are intended to inform particular patterns of practice and not to dictate the care of a particular patient, with the ultimate determination regarding its application to be made by the physician in light of each patient's individual circumstances and preferences. Due to the rapidly expanding information and evolving evidence related to COVID-19, which may lead to modification of some guidance statements over time, it is anticipated that updated versions of this recommendation will have to be published.

2. French version

Suite à la publication des recommandations françaises sur la prise en charge des vascularites systémiques nécrosantes [1] et du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) sur l'utilisation des immunosuppresseurs et biothérapies en traitement d'induction et d'entretien des vascularites associées aux ANCA [2], la situation épidémique actuelle impose l'actualisation de ces propositions pour prendre en compte les données les plus récentes de la littérature.

Le moment le plus opportun pour la vaccination contre le coronavirus SARS-CoV-2 des patients atteints de maladie inflammatoire

systémique reste discuté. Il a été rapporté que les patients traités par rituximab (RTX) ne développaient pas d'anticorps après vaccination SARS-CoV-2 en l'absence de cellules B périphériques détectables au moment de la vaccination, au contraire de ceux ayant une repopulation lymphocytaire B [3]. Ces données ont été validées par des études prospectives de cohorte de patients atteints de maladie inflammatoire chronique, qui ont présenté une réponse vaccinale humorale réapparaissant progressivement 9 mois après vaccination [4,5]. Le report d'une perfusion de RTX peut ainsi se justifier, particulièrement dans le cas d'un traitement d'entretien chez un patient avec vascularite stable, jusqu'à la repopulation lymphocytaire B pour permettre le développement d'anticorps neutralisants en réponse à la vaccination.

Pour aider les cliniciens à mettre en pratique ces données, le Conseil Scientifique du GFEV propose des recommandations sur la vaccination et la prophylaxie contre l'infection SARS-CoV-2 chez les patients atteints de vascularite systémique.

La vaccination contre le SARS-CoV-2 est fortement recommandée chez les patients atteints de vascularite, quel que soit leur type (dont les vascularites associées aux ANCA). Les personnes sévèrement immunodéprimées sont à très haut risque de formes graves de la COVID-19. Les traitements immunosuppresseurs peuvent impacter la réponse vaccinale et induire un défaut de production d'anticorps neutralisants et/ou altérer la réponse lymphocytaire T (même si cette dernière ne se mesure pas en routine). De plus, les poussées évolutives de vascularite sont exceptionnelles après une telle vaccination et peuvent être aisément diagnostiquées lors d'un suivi rapproché et contrôlé.

Au sein des personnes sous traitement immunosuppresseur, les patients recevant du RTX ont une probabilité plus importante de présenter une forme sévère d'infection COVID-19 [6,7] et moindre de développer une réponse vaccinale satisfaisante, d'autant plus que leurs lymphocytes B ne sont pas détectables au moment de la vaccination [3,4]. En revanche, la probabilité de développer une réponse anticorps anti-SARS-CoV-2 après RTX est plus importante si la vaccination est réalisée après repopulation lymphocytaire B. Pour ces raisons, l'injection systématique d'une 3ème dose de vaccin est recommandée chez les patients sous immunosuppresseurs, 4 semaines après la deuxième dose, ou dès que possible quand ce délai est dépassé. Le Conseil Scientifique du GFEV conseille de discuter, au cas par cas, la conduite à tenir concernant un éventuel recul d'une première perfusion de RTX (dans le cadre d'un traitement d'induction) ou un éventuel espacement des perfusions (dans le cas d'un traitement d'entretien), selon le degré d'urgence clinique, les facteurs de susceptibilité à une forme sévère d'infection SARS-CoV-2, le taux d'anticorps dirigés contre la protéine S et le taux des lymphocytes B.

Chez un patient recevant du RTX mais ne présentant pas de réponse anticorps suffisante après 3 doses de vaccin, la réponse lymphocytaire T semble préservée [3] et procure probablement une certaine protection, - même s'il est impossible de l'évaluer précisément -, et l'efficacité du rappel vaccinal (dès 3 mois après la 3ème dose) n'est pas démontrée. Néanmoins, sa réalisation semble importante à discuter, idéalement au moment de la reconstitution lymphocytaire B s'il est envisageable de décaler la perfusion de RTX (notamment dans le cas des traitements d'entretien).

Dans tous les cas, la surveillance de la réponse anticorps est indispensable pour identifier les patients n'ayant pas de réponse anticorps ou une réponse anticorps insuffisante, qui sont potentiellement éligibles aux anticorps monoclonaux dirigés contre le SARS-CoV-2, en prophylaxie pré- ou post-exposition. On incitera également à la vaccination de l'entourage [8], au respect des mesures barrières et à la prise de contact en urgence avec le médecin suivant le patient en cas 1/ d'infection documentée (PCR+) pour discuter l'administration d'un traitement par anticorps monoclonaux à visée curative dans les 5 jours suivant les premiers signes de l'infection SARS-CoV-2, 2/ de contact avec un patient ayant la COVID-19, pour l'administration d'anticorps monoclonaux en prophylaxie post-exposition, et 3/ très

prochainement en prophylaxie primaire avant tout contact à risque, en l'absence de réponse vaccinale suffisante [9]. Un seuil d'anticorps inférieur à 264 BAU (Binding Antibodies Unit)/ml est jugé insuffisant pour protéger efficacement, et représente le seuil au-dessous duquel les patients immunodéprimés seront éligibles aux anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire (c'est à dire avant tout contact avec un patient positif pour la COVID-19 ou avant toute infection) [9,10]. En cas de forme sévère de vascularite, le traitement d'induction ne doit pas être retardé et une prophylaxie pré-exposition pourrait être envisagée d'emblée en cas d'incidence élevée des infections sur la période, même si cette attitude devra être validée. Enfin un patient, sans réponse anticorps vaccinale après 3 doses de vaccin, qui développe une infection SARS-CoV-2 sévère nécessitant une oxygénéothérapie, peut bénéficier d'un traitement curatif à forte dose par l'association casirivimab-imdevimab.

Ces recommandations élaborées par le Conseil Scientifique du GFEV sont destinées à proposer des attitudes pratiques et non à dicter les soins d'un patient particulier, la décision finale concernant leur application devant être prise par le médecin après prise en compte des circonstances individuelles et des préférences de chaque patient. En raison de l'accroissement rapide de l'information et de l'évolution des preuves relatives à la COVID-19, qui peuvent conduire à des modifications des pratiques au fil du temps, il est probable que des versions actualisées de cette recommandation devront être publiées.

Declaration of Competing Interest

All authors have been coinvestigators in academic studies for which rituximab was provided by Roche. There are no other conflicts of interest.

References

- [1] Terrier B, Darbon R, Durel CA, Hachulla E, Karras A, Maillard H, et al. French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet J Rare Dis* 2020;15 (Suppl 2):351.
- [2] Terrier B, Charles P, Aumaitre O, Belot A, Bonnotte B, Crabol Y, et al. ANCA-associated vasculitides: recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance. *Presse Med* 2020;49:104031.
- [3] Mrak D, Tobudic S, Koblichke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D, et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: b cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1345–50.
- [4] Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG, et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:1572–85.
- [5] Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D, 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* 2021;80:1330–8.
- [6] Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80:930–42.
- [7] Pistor M, Hoepner AGF, Lin Y, Jung S, Bassetti CL, Chan A, et al. Immunotherapies and COVID-19 mortality: a multidisciplinary open data analysis based on FDA's Adverse Event Reporting System. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1633–5.
- [8] Nordström P, Ballin M, Nordström A. Association Between Risk of COVID-19 infection in nonimmune individuals and COVID-19 immunity in their family members. *JAMA Intern Med* 2021:e215814.
- [9] https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cosv_-_recommandations_pour_la_protection_des_personnes_severement_immunodeprimees_-_19_novembre_2021.pdf
- [10] Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27:2032–40.