THÉRAPEUTIQUE

La pandémie de SARS-CoV-2 a pu modifier les prises en charge habituelles des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique; en particulier, les vaccinations ont été retardées. Or il est bien établi qu'elles ne doivent pas être négligées chez les personnes immunodéprimées, en suivant des règles d'administration précises.

Vaccinations des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique en période pandémique

Miladi Saoussen. Yasmine Makhlouf. Alia Fazaa. Mariem Sallemi, Leila Souebni. Ouenniche Kmar. Selma Kassab. Selma Chekili, Kawther Ben Abdelghani, Ahmed Laatar

Service de rhumatologie, hôpital Mongi-Slim, Tunis. Tunisie

yasmine.mkhlouf@ gmail.com

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

a pandémie de SARS-CoV-2 sévit depuis deux ans. Ce fléau a impliqué une réorganisation des soins.

En général, et indépendamment du contexte viral actuel, l'incidence des infections sévères et compliquées est plus élevée chez les patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) que dans la population générale.1,2 Un sur-risque d'infection à SARS-CoV-2 a d'ailleurs été observé chez ces patients.^{3,4}Cette fragilité s'expliquerait par un dérèglement de leur système immunitaire, s'ajoutant aux effets des traitements immunomodulateurs prescrits à la plupart d'entre eux.

La vaccination constitue un moyen de prévention efficace des infections; sa place est essentielle dans la prise en charge.

Au cours de la pandémie, la peur d'une infection grave a incité médecins et patients à retarder les vaccinations autres que celles contre le SARS-CoV-2. Les études récentes soulignent, au contraire, l'importance de maintenir la vaccination de routine et la nécessité de combler les lacunes des premières vagues.5

Quels patients considérer comme immunodéprimés?

Les patients suivis pour une pathologie articulaire chronique, autoimmune ou auto-inflammatoire, et traités par immunomodulateurs sont considérés comme immunodéprimés et devraient bénéficier d'un calendrier vaccinal adapté.6 Selon le dernier rapport des Cen-

ters for Disease Control and Prevention (CDC), ⁷ les traitements considérés comme immunomodulateurs (IM) en rhumatologie sont les sui-

- le méthotrexate (MTX) lorsque la dose dépasse 0,4 mg/kg/semaine;
- les biothérapies (toutes les classes thérapeutiques);
- la corticothérapie par voie orale:
- à une dose supérieure à 10 mg/j

d'équivalent prednisone depuis plus de deux semaines,

- à une dose supérieure à 60 mg/j d'équivalent prednisone depuis plus d'une semaine:
- les bolus de solumédrol.

Le léflunomide ne figure pas dans la liste du CDC. Toutefois, il est considéré comme un traitement immunomodulateur

En revanche, les traitements suivants ne sont pas considérés comme immunomodulateurs:

- MTX prescrit à dose habituelle pour traiter les rhumatismes inflammatoires chroniques, soit 0,3 mg/kg/ semaine;
- hydroxychloroquine;
- sulfasalazine ;
- injections intra-articulaires de corticoïdes.

Ainsi, les patients traités par méthotrexate aux doses habituelles, par hydroxychloroguine, sulfasalazine, corticoïdes oraux à faible dose ou corticoïdes locaux ne sont pas considérés comme immunodéprimés.

Quelles vaccinations nécessaires à l'ère du SARS-CoV-2?

Depuis l'installation de la pandémie, une attention particulière a été portée à la vaccination. Ce regain d'intérêt n'a pas concerné que le vaccin contre le SARS-CoV-2.

Une étude info-épidémiologique.9 quantifiant la recherche en ligne des termes «covid», «vaccin de la grippe» et «vaccin antipneumococcique» entre les mois de décembre 2019 et de mars 2020 (pic de l'épidémie), montre ainsi une augmentation significative des recherches sur ces deux vaccins, comparativement à la même période de 2015 à 2019 (p < 0.0001; r = 0.93 et r = 0.89 respectivement).

En parallèle, un débat a vu le jour, arguant que la vaccination antigrippale aggraverait la pneumopathie à SARS-CoV-2 dans 36 % des cas. Les auteurs de l'article à l'origine de cette polémique avaient en fait montré que 7,8 % des 9500 membres des forces armées et leur famille vaccinés contre la grippe ont contracté une infection par SARS-CoV-2 versus 5,8 % des personnes non vaccinées durant la saison hivernale 2017-2018 (différence non significative, avec p > 0,05).10 Il est démontré que la vaccination antigrippale protège contre les formes graves de grippe, éliminant ainsi le diagnostic différentiel avec le SARS-CoV-2 et diminuant l'encombrement des structures hospitalières.11

L'European League Against Rheumatism (EULAR) et l'American College of Rheumatology (ACR) ont établi des recommandations vaccinales spécifiques pour les patients atteints de pathologies rhumatologiques chroniques en période d'épidémie à SARS-CoV-2.12, 13

Les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique sans symptômes de SARS-CoV-2 doivent être à jour de leurs vaccinations conformément aux recommandations habituelles, et particulièrement contre le pneumocoque et la grippe (tableau 1).

Vaccins antigrippal et antipneumococcique spécifiquement recommandés

Virus influenza et pneumocoques sont deux germes à tropisme pulmonaire auxquels les patients immunodéprimés sont particulièrement sensibles.

Deux études menées à Wuhan ont montré que 4 et 12 % des patients atteints du SARS-CoV-2 avaient une co-infection grippale. 14, 15 Ceci a été confirmé par une autre étude californienne avant constaté une coinfection dans 3,6 % des cas.16 Les auteurs soulignent l'absence de différence dans la présentation clinique, l'évolution ou les complications du SARS-CoV-2 en présence ou non du virus de la grippe.

Peu d'études se sont intéressées à l'association pneumocoque-SARS-CoV-2.16, 17 Dans une série anglaise portant sur 500 cas de SARS-CoV-2, une co-infection a été notée dans seulement 0,4 % des cas.17 Ceci pourrait être expliqué par la prescription empirique d'antibiotiques diminuant l'émergence de l'infection.

Particularités du vaccin contre le SARS-CoV-2

En novembre 2021, le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale (COSV) a publié des recommandations concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2 des patients sévèrement immunodéprimés (notamment sous traitement immunosuppresseur agressif de type anti-CD20).8

Jusqu'à quatre doses en primovaccination

Un espacement de vingt-huit jours est nécessaire entre deux doses en primovaccination. L'administration d'une troisième dose doit être systématique, au moins un mois après la deuxième. Une surveillance sérologique avec recherche quantitative d'anticorps anti-Spike (AC anti-S) est réalisée trente jours après l'administration des deuxième et troisième doses. Les résultats doivent en être exprimés en unités internationales (BAU/mL) selon les standards de

l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Une quatrième dose est recommandée si la réponse vaccinale est positive (BAU/mL>0) mais faible, au moins trois mois après la deuxième ou la troisième dose.

Dose de rappel: distinguer primovaccination complète

Une injection de rappel avec un vaccin à ARN messager (ARNm) est recommandée par le COSV selon des modalités précises.

Attendre trois mois après une primovaccination complète (2, 3 ou 4 doses)

L'administration d'une dose de rappel est ici recommandée au moins trois mois après la dernière dose effectuée. Un dosage des AC anti-S est effectué quinze jours après. Si le taux est supérieur à 264 BAU/mL, la protection est jugée suffisante. Un suivi sérologique est ensuite effectué tous les trois mois. Le patient est éligible à la prescription d'anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL d'emblée ou au cours du suivi.

Lorsque le patient n'est pas encore éligible au rappel (schéma vaccinal complet dont la dernière dose date de moins de 3 mois), une sérologie anti-S est réalisée un mois après la dernière dose. Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL, une dose de rappel est recommandée trois mois après la dernière dose. Un suivi sérologique est effectué tous les trois mois. Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL, la prescription des anticorps monoclonaux est indiquée en prophylaxie primaire.

Si le patient a déjà recu une dose de rappel vaccinal, une sérologie quantitative anti-S est effectuée quinze jours après. Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL, la protection est jugée suffisante. Un suivi sérologique est effectué tous les trois mois. Le patient est éligible à une prescription d'anticorps monoclonaux en prophylaxie primaire >

RECOMMANDATIONS VACCINALES SPÉCIFIQUES POUR LES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES						
Vaccins inactivés recommandés en population générale	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins vivants atténués (contre-indiqués)				
Diphtérie, tétanos	Grippe saisonnière (vaccin inactivé)	Tuberculose (BCG)				
Poliomyélite, coqueluche	Pneumocoque	Fièvre jaune				
Hépatite B		Rougeole-oreillons-rubéole				
Méningocoque C		Varicelle				
Papillomavirus		Zona				
Haemophilus influenzae de type b		Grippe (vaccin vivant nasal)				
		Rotavirus				

Tableau 1.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION DES VACCINS CHEZ LES ADULTES ATTEINTS DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE Selon le traitement immunomodulateur en cours								
	Grippe	Pneumocoque	Zona	Hépatite B	Hépatite A	Tétanos		
Modalités	1 dose/an	Prime-boost	1 dose	J0, J7, J21 puis 1 an	M0, M6	≤ 65 ans : tous les 20 ans > 65 ans : tous les 10 ans		
MTX	Arrêt du MTX 2 semaines après	-	Arrêt du MTX pendant 3 mois	-	-	-		
Anti-TNF	-	-	-	-	-	-		
RTX	4 semaines avant ou 6 mois après Si épidémie : vacciner	12 semaines avant ou 6 mois après	4 semaines avant ou 6 mois après	-	-	4 semaines avant ou 6 mois après		

Tableau 2. Anti-TNF: tumor necrosis factor inhibitor; MTX: méthotrexate; RTX: rituximab.

MODALITÉS D'ARRÊT DES TRAITEMENTS DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES AVANT L'ADMINISTRATION D'UN VACCIN VIVANT						
	Arrêt	Reprise				
Corticothérapie > 10 mg/j ou > 14 jours	1 mois	4 semaines				
Bolus corticoïdes	3 mois	4 semaines				
MTX (< 0,4 mg/kg/semaine)	Pas d'arrêt	-				
Léflunomide	2 ans	4 semaines				
Anti-TNF	3 mois	2-4 semaines				
RTX	6 mois	4 semaines				

Tableau 3. Anti-TNF: tumor necrosis factor inhibitor; MTX: méthotrexate; RTX: rituximab.

 si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL d'emblée ou au cours du suivi

Primovaccination absente ou incomplète: rattrapage nécessaire

Si le patient n'a reçu qu'une dose ou n'est pas vacciné, il est recommandé d'effectuer un schéma vaccinal «de rattrapage» initial à deux doses espacées de vingt-huit jours, par un vaccin à ARNm; une sérologie quantitative anti-S est réalisée un mois après. Si le taux d'anticorps est supérieur à 264 BAU/mL, un rappel est recommandé trois mois plus tard, avec un suivi sérologique tous les trois mois. Si le taux d'anticorps est inférieur à 264 BAU/mL d'emblée ou au cours du suivi, le patient est éligible à une prescription d'anticorps monoclonaux en prophylaxie.

Mettre à jour les autres vaccinations

Les vaccinations recommandées en population générale contre la diphtérie, le tétanos, l'hépatite A, l'hépatite B et le zona doivent également être mises à jour.

Les modalités des vaccinations dépendent des traitements

La pandémie a pu modifier les pratiques vaccinales pour les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique. Leur mise en œuvre n'en demeure pas moins essentielle et leurs modalités, désormais bien établies, varient selon le traitement envisagé ou en cours (tableau 2).

Des délais imposés entre infection à SARS-CoV-2 et toute vaccination

Selon les recommandations de l'OMS. la vaccination doit être retardée quand un patient est cas suspect ou confirmé de SARS-CoV-2: elle n'est possible qu'après deux tests PCR négatifs séparés de vingt-quatre heures. En cas d'indisponibilité du test PCR, elle est possible quatorze jours après la disparition des symptômes.18

Le patient exposé à un cas confirmé doit aussi attendre quatorze jours. En l'absence de symptômes durant cette période, la vaccination devient possible.

Si le patient est asymptomatique et le contact tracing négatif, la vaccination se déroule normalement et selon la thérapeutique en cours du patient atteint de rhumatisme inflammatoire chronique.

Vaccination contre la grippe saisonnière

Elle utilise un vaccin inactivé, disponible chaque année entre les mois d'octobre et janvier (hémisphère Nord) et administré une fois par an.

Sous méthotrexate

Il n'est pas recommandé d'arrêter le méthotrexate avant de vacciner contre la grippe saisonnière.19

En revanche, une interruption de deux semaines en movenne après la vaccination est souhaitable. En effet. dans une étude menée sur 316 patients sous MTX, une meilleure réponse vaccinale a été observée chez les patients qui avaient arrêté le traitement pendant les deux semaines suivant l'injection. Ce constat se vérifie quel que soit le moment de la dernière prise de MTX avant l'injection, il peut même s'agir du jour de la vaccination.20 Selon cette même étude, l'arrêt momentané du traitement de fond ne semble pas retentir sur l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique.

Sous inhibiteurs du TNF-alpha

Il n'est pas recommandé d'arrêter les anti-TNF lors de la vaccination antigrippale.21 Dans une étude prospective portant sur 130 patients, la couverture vaccinale sous anti-TNF s'était maintenue dans 80 % des cas quatre semaines après l'injection.22

Sous rituximab

Avant la mise en place du traitement, il est recommandé de différer la perfusion de rituximab (RTX) de deux à quatre semaines après le vaccin, surtout si l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique le permet.

Si le patient a déjà recu une perfusion de RTX, le vaccin est différé à six mois afin d'obtenir une réponse vaccinale adéquate.23 Toutefois, considérant la fragilité des patients traités par cet anti-CD20, il serait préférable de les vacciner dès que le vaccin contre la grippe saisonnière est disponible (au mois d'octobre de chaque année), indépendamment de la date de la dernière perfusion de RTX.

Vaccination antipneumococcique

Le schéma vaccinal recommandé chez les patients immunodéprimés suit la stratégie «prime-boost»: vaccin conjugué 13-valent (Prevenar 13) puis, au moins huit semaines après, vaccin polysaccharidique non conjugué (Pneumo 23).24

Sous méthotrexate

S'il est préférable d'effectuer la première injection de vaccin conjugué 13-valent avant de débuter le méthotrexate, la dose de vaccin polysaccharidique non conjugué peut être administrée en cours de traitement. Si le patient est déjà sous MTX, aucune précaution particulière n'est nécessaire.19

Sous inhibiteurs du TNF-alpha

Comme pour la vaccination antigrippale, il n'est pas recommandé d'arrêter l'anti-TNF lors de la vaccination antipneumococcique car cela modifie peu la réponse vaccinale.25

Sous rituximab

Avant la mise en place du traitement, il est recommandé de différer la perfusion de rituximab de deux à quatre semaines après le vaccin, surtout si l'activité du rhumatisme inflammatoire chronique le permet. Toutefois, la littérature ne précise pas si le RTX peut être débuté après le vaccin conjugué 13-valent ou s'il faut attendre l'injection du vaccin polysaccharidique non conjugué, prolongeant ainsi le délai d'administration du traitement à au moins douze semaines. Si le patient a déjà reçu une perfusion de RTX, le vaccin est différé de six mois.23

THÉRAPEUTIQUE

VACCINS ET RHUMATISME INFLAMMATOIRE

Vaccinations contre les hépatites virales et immunomodulateurs: pas de précaution spécifique

Selon les recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), le vaccin contre l'hépatite B doit être administré aux patients candidats à un traitement immunosuppresseur.²⁶ Le schéma de vaccination est habituel (M0, M1, M6) ou accéléré (J0, J7, J21) avec un rappel à un an. Il n'y a pas de précaution particulière, quel que soit le traitement immunomodulateur.27 La vaccination contre l'hépatite A est recommandée à tous les voyageurs devant séjourner dans un pays avec hygiène précaire. Il est ainsi recommandé de vacciner les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique séjournant dans des pays d'endémie.28 La première injection doit être faite au moins quinze jours avant le départ. Un rappel est indiqué six à douze mois plus tard.28 Il n'y a pas de précaution particulière à prendre sous traitement immunosuppresseur.

Vaccination contre le zona et la varicelle

Avant d'entamer la vaccination contre le zona, il faut s'assurer d'une immunisation antérieure contre la varicelle par l'interrogatoire ou la sérologie. Si cette enquête est négative, le patient doit être vacciné contre la varicelle.

En cas de rhumatisme inflammatoire chronique, la vaccination contre le zona peut être indiquée chez les patients à haut risque qui suivent un traitement de fond classique ou biologique ou une corticothérapie prolongée. Le vaccin actuellement disponible dans la plupart des pays est un vaccin vivant (Zostavax); il a néanmoins prouvé sa bonne tolérance sous anti-TNF-alpha.

Un délai de quatre semaines avant une perfusion RTX et de six mois après doit être respecté.29

Un nouveau vaccin inactivé (Shingrix) a récemment été mis sur le marché. Il a l'avantage d'être inerte et peut ainsi être administré sans devoir interrompre les traitements immunosuppresseurs. Il n'est cependant pas actuellement disponible en France.

Vaccination antitétanique

Les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique devraient recevoir une vaccination antitétanique identique à celle de la population générale: tous les vingt ans chez les sujets âgés de 25 à 65 ans, puis tous les dix ans après 65 ans.30 La seule précaution particulière consiste à différer la vaccination de six mois par rapport à une perfusion de RTX.

Vaccination contre la fièvre iaune

Ce vaccin est contre-indiqué chez les patients sous traitements de fond classiques ou biologiques. Les destinations qui imposent la vaccination antiamarile doivent donc être décon-

En cas de force majeure nécessitant de se rendre très rapidement en zone d'endémie, un certificat de contreindication à la vaccination doit être délivré par les centres agréés.12 La protection contre les piqûres de moustiques est impérative, et le patient doit être informé des risques encourus.

Des études ont montré une tolérance correcte de certains vaccins vivants sous immunosuppresseurs. Cependant, du fait des limites de ces études observationnelles ou rétrospectives, ils demeurent contre-indiqués en cas de traitements de fond classiques et/ou biologiques. Ainsi, il est recommandé d'arrêter les immunosuppresseurs avant d'administrer un vaccin vivant,12 selon des modalités qui varient avec le type de traitement en cours (tableau 3).

ATTENTION AUX NOURRISSONS **EXPOSÉS AUX IMMUNOSUPRESSEURS**

La pandémie de SARS-CoV-2 a pu retarder la mise en œuvre de certaines vaccinations, dont la mise à jour est pourtant essentielle. Dans le cas particulier des personnes atteintes d'un rhumatisme inflammatoire chronique, les modalités de ces vaccinations dépendent notamment du type de vaccin, des traitements en cours et du projet thérapeutique. Dans ce cadre, une bonne connaissance des critères qui définissent le statut, immunodéprimé on non, de ces patients est fondamentale.

Enfin, sujet connexe, il est recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants aux nourrissons qui sont exposés aux biothérapies durant les premiers mois de vie (mères traitées par immunosuppresseurs).31 🚳

RÉSUMÉ VACCINATIONS DES PATIENTS ATTEINTS DE RHUMATISME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE EN PÉRIODE PANDÉMIQUE

La pandémie du SARS-CoV-2 est une source de préoccupations pour la prise en charge des patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique, du fait de l'immunodépression due à la maladie d'une part et aux thérapeutiques antirhumatismales d'autre part. La vaccination constitue, dans ce contexte, un moyen efficace de prévention des infections, notamment contre la grippe saisonnière et le pneumocoque. Ses modalités sont bien établies et varient selon le type de traitement en place.

SUMMARY VACCINATIONS FOR PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY RHEUMATISM DURING A PANDEMIC

The SARS-CoV-2 pandemic is a source of concern for the management of patients with chronic inflammatory rheumatism because of the immunosuppression caused by the disease and anti-rheumatic therapies. In this context, vaccination is an effective means of preventing infections, particularly against seasonal influenza and pneumococcus. Its modalities are well established and vary according to the type of treatment in place.

RÉFÉRENCES

- 1. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 2018;77(6):905-10.
- 2. Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F. Mikuls T. et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a US national cohort study. RMD Open 2019:5(1):e000935.
- 3. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of Covid-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2020;80:384-91.
- 4. Xu C. Yi Z. Cai R. Chen R. Thong BY. Mu R. Clinical outcomes of Covid-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of global data. Autoimmun Rev 2021;20(4):102778.
- 5. Saxena S. Skirrow H. Bedford H. Routine vaccination during covid-19 pandemic response. BMJ 2020;16;369:m2392.
- 6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Personnes immunodéprimées ou aspléniques p. 39. Disponible sur: https://solidarites-sante. gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_ vaccinal_090721.pdf
- 7. Rubin LG. Levin MJ. Liungman P. Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):309-18.
- 8. COSV. Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire). Novembre 2021. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ cosy_-_recommandations_pour_la_ protection_des_personnes_severement_ immunodeprimees_-_19_novembre_ 2021.pdf
- 9. Paguio JA, Yao JS, Dee EC. Silver lining of Covid-19: Heightened global interest in pneumococcal and influenza vaccines, an infodemiology study. Vaccine 2020:38(34):5430-5.
- 10. Wolff GG. Influenza vaccination and respiratory virus interference among Department of Defense personnel during the 2017-2018 influenza season. Vaccine 2020;38(2):350-4.

- 11. Maltezou HC. Theodoridou K. Poland G. Influenza immunization and Covid-19, Vaccine 2020:38(39):6078-9.
- 12. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2020:79(1):39-52
- 13. Curtis JR. Johnson SR. Anthony DD. et al. American College of Rheumatology Guidance for Covid-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 3. Arthritis Rheumatol 2021;73(10):e60-e75.
- 14. Pu T. Ding C. Li Y. Liu X. Li H. Duan J. et al. Evaluate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infectivity by pseudoviral particles. J Med Virol 2020 ;92(9):1609-14.
- 15. Wu X. Cai Y. Huang X. Yu X. Zhao L. Wang F. et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia. China. Emerg Infect Dis 2020;26(6):1324-6.
- 16. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory Pathogens. JAMA 2020;323(20):2085-6.
- 17. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020;395(10223):514-23.
- 18. McFee RB. Covid-19: therapeutics and interventions currently under consideration. Dis Mon 2020;66(9):101058.
- 19. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(7):1016-26.
- 20. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY. Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2018:77(6):898-904.
- 21. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis eceiving adalimumab. J Rheumatol. 2007;34(2):272-9.

- 22. Rahman MU. Strusberg I. Geusens P. Berman A. Yocum D. Baker D. et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(9):1233-8.
- 23. Westra J. van Assen S. Wilting KR. Land J, Horst G, de Haan A, et al. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Immunol 2014;178(1):40-7.
- 24. Haut Conseil de la santé publique. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de santé publique [en ligne], BEH : 2013 [cité le 12 décembre 2020].
- 25. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. RMD Open 2017:3:e000484.
- 26. European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017. Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67(2):370-98.
- 27. STGE, STPI, Les hépatites virales B : actualisation des recommandations tunisienne. Octobre 2019. Disponible sur : https://www.infectiologie. org.tn/pdf_ppt_docs/ ecommandations/1576619564.pdf
- 28. Rosdahl A, Herzog C, Frösner G, Norén T, Rombo L, Askling HH. An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression. A prospective, open-label, multi-center study. Travel Med Infect Dis 2018;21:43-50.
- 29. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: A randomized phase II trial. Arthritis Rheumatol 2017;69(10):1969-77.
- 30. Bingham CO 3rd. Winthrop KL. Yang L. Lee C, Komocsar WJ. BAFF inhibition does not significantly impair immunization responses in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2015;17:347.
- 31. Wong PKK, Hanrahan P. Management of vaccination in rheumatic disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018;32(6): 720-34.