

I Revues générales

Vaccins anti-SARS-CoV-2 et immunosuppresseurs dans les dermatoses inflammatoires chroniques

RÉSUMÉ : Les thérapeutiques immunosuppressives utilisées en dermatologie peuvent diminuer l'efficacité vaccinale. Des données concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients sous immunosuppresseurs commencent à émerger et des recommandations de bonne utilisation à s'établir. Cet article a pour objectif de dresser l'état des lieux à ce sujet.



E. BEGON

Service Dermatologie,
Hôpital René Dubos, PONTOISE.
Secrétaire général de l'association ville-hôpital
ResoPso.

■ État de la question

Les thérapeutiques immunosuppressives en traitement des dermatoses inflammatoires chroniques peuvent avoir un impact négatif sur la réponse humorale anticorps et l'efficacité protectrice des vaccins. Plusieurs études ont montré que les immunosuppresseurs (IS) diminuaient la réponse humorale après vaccination contre le pneumocoque, la grippe, le tétanos ou l'hépatite B. Néanmoins, il est difficile d'extrapoler ces données aux vaccins anti-COVID, qui plus est utilisant des méthodes modernes vaccinales fondées sur l'utilisation des vaccins à ARNm ou à vecteurs viraux.

Les données concernant l'efficacité et la tolérance des vaccins anti-COVID chez les patients sous IS sont pour l'instant limitées mais quelques études existent. Cet article a pour objectif de faire le bilan des connaissances acquises sur la réponse vaccinale sous IS et de discuter des voies d'optimisation de cette réponse.

sont susceptibles de déclencher ou d'aggraver une pathologie auto-immune [1, 2]. Nous le savons bien notamment pour le psoriasis et les streptococcies, la dermatite atopique et la colonisation à *S. aureus*. La question est alors de savoir si le vaccin anti-SARS-CoV-2 est susceptible d'entraîner une poussée des nombreuses dermatoses inflammatoires chroniques (DIC) que nous traitons.

Toutefois, réponse immunitaire anti-infectieuse et réponse immunitaire post-vaccinale ne sauraient être confondues. Elles sont de nature différente. Une étude récente de la littérature à ce sujet est rassurante et montre que les vaccins usuels n'entraînent pas d'aggravation d'une maladie inflammatoire ou auto-immune préexistante. Concernant les vaccins anti-SARS-CoV-2, aucun signal d'alerte n'est observé à présent, que ce soit en dermatologie, en rhumatologie ou en gastroentérologie, en termes d'aggravation de la pathologie sous-jacente.

■ La vaccination anti-SARS-CoV-2 peut-elle entraîner l'exacerbation d'une dermatose inflammatoire ?

Des facteurs infectieux peuvent entraîner une poussée de maladie inflammatoire et

■ Les immunomodulateurs et immunosuppresseurs des DIC diminuent-ils l'efficacité vaccinale générale ?

De manière générale, tous les immunosuppresseurs, parce qu'ils diminuent

l'activité lymphocytaire B, sont susceptibles de diminuer la réponse vaccinale [3-4]. Nous disposons de données de réponse vaccinale mesurée en titre d'anticorps inhibiteurs spécifiques après vaccination. De nombreuses études se sont intéressées à l'efficacité vaccinale concernant les principales molécules immunosuppressives employées dans différentes pathologies inflammatoires et en réponse à différents vaccins usuels (grippe, pneumocoque, tétanos...).

La réponse vaccinale ne dépend d'ailleurs pas que de l'IS utilisé et de sa posologie. Elle peut également être modifiée selon la pathologie concernée. Ainsi, plusieurs études montrent que les patients atteints de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) se révèlent moins bons répondeurs à la vaccination que les patients rhumatologiques alors que l'arsenal thérapeutique est souvent identique [5].

Gardons à l'esprit que toutes ces études sont issues de tubes à essais (données biologiques) et qu'aucune étude comparative ou cas-témoins ne mesure précisément la réponse vaccinale en termes épidémiologiques de survenue d'infection sous IS. Gardons également à l'esprit que la réponse vaccinale repose à la fois sur la réponse anticorps médiée par les lymphocytes B et la réponse cellulaire T médiée. Or, compte tenu de la facilité de mesure des anticorps, seule la réponse humorale fait l'objet d'études de réponse vaccinale. Et la réponse immunitaire T est clairement primordiale dans la protection vis-à-vis du SARS-CoV-2. Gageons que, dans la vie réelle et notre expérience de praticiens, bien peu d'entre nous ont observé des gripes sévères ou des pneumococcies invasives chez nos patients sous IS correctement vaccinés.

Ayons également à l'esprit que le vaccin à base d'ARN messager est une technique vaccinale prometteuse assurant un taux d'efficacité jusque-là inégalé et bien supérieur aux vaccins de routine. Et que nous ignorons si les données issues de

vaccins moins performants peuvent être extrapolées aux vaccins modernes.

Tout immunomodulateur n'est pas un immunosuppresseur. Des médicaments immunomodulateurs sans impact sur l'immunité anti-infectieuse et/ou dont le mode d'action n'affecte pas la réponse humorale ne doivent pas être considérés comme susceptibles de diminuer l'efficacité vaccinale : il s'agit du dupilumab, première biothérapie de la dermatite atopique, de l'omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée et de l'aprémilast. Cela a d'ailleurs été bien montré pour le dupilumab [6].

En matière de réponse vaccinale, les immunomodulateurs et immunosuppresseurs des DIC sont-ils tous à mettre sur le même plan ?

Non, tous les IS que nous utilisons n'ont pas un impact similaire sur la réponse immunitaire post-vaccinale. La diminution de la réponse vaccinale concerne avant tout les traitements non ciblés tels que les immunosuppresseurs systémiques conventionnels (ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil et inhibiteurs de JAK) ainsi que la corticothérapie générale au long cours. Les posologies de corticothérapie locale très forte (propionate de clobétasol) que nous utilisons en traitement de la pemphigoïde bulleuse peuvent équivaloir, par passage transcutané, à une corticothérapie orale faible dose.

Le rituximab, biothérapie anti-CD20 ciblant le lymphocyte B, tient une place à part dans cette liste d'IS. Utilisé en première intention dans le pemphigus, il diminue fortement la réponse humorale, et ce pendant un temps prolongé [7]. Des recommandations vaccinales particulières le concernent (*tableau I*).

Par exemple, une diminution de la réponse vaccinale aux vaccins anti-

grippaux a été montrée sous méthotrexate, tant en matière de défaut d'élévation des anticorps protecteurs que de durabilité de cette réponse humorale. Et une seconde dose vaccinale de vaccin antigrippal ou anti-hépatite A améliore la réponse vaccinale chez les patients traités par méthotrexate [8-9].

Les données concernant l'efficacité vaccinale sous biothérapies du psoriasis sont contrastées. Les anti-TNF sont quasiment les seuls biologiques pour lesquels des données larges d'efficacité vaccinale sont disponibles. Aucune donnée n'est disponible pour des biothérapies telles que l'anti-IL17 brodalumab et la classe plus récente des anti-IL23. L'ustekinumab a été peu étudié [10]. Peu de données existent concernant les deux autres biologiques anti-IL17 que sont l'ixekizumab et le secukinumab [11-12].

Une diminution de la réponse vaccinale est parfois observée dans certaines études tandis que d'autres ne montrent pas d'effet du biologique sur la réponse anticorps. Des différences existent selon la pathologie (pathologies articulaires inflammatoires, psoriasis ou MICI), selon le vaccin (grippe, hépatite A, hépatite B, tétanos) et selon le biologique. Il est donc difficile, après lecture de toutes les études, de tirer une conclusion claire et tranchée.

Même si les études sont parfois discordantes, l'efficacité de la réponse vaccinale est globalement bonne sous anti-TNF. La majorité des études vont dans ce sens. Les autres biothérapies du psoriasis et du rhumatisme psoriasique ne semblent pas affecter la réponse vaccinale [13].

Existe-t-il des données concernant l'efficacité de la réponse humorale au SARS-CoV-2 sous immunosuppresseurs ?

L'étude la plus intéressante a été menée en Grande-Bretagne entre septembre et décembre 2020 et s'est intéressée

Revue générale

Recommandations des sociétés savantes concernant la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques (mise à jour au 15 avril 2021)		
Dermatologie	Société française de dermatologie (SFD), Groupe psoriasis, urticaire chronique (GUS), Groupe de recherche sur l'eczéma atopique (GREAT)	- Recommandation à tous les patients atteints de DA, qu'ils soient sous topique ou systémique, de se faire vacciner. - Absence de risque prouvé que la vaccination entraîne une poussée de DIC. - Le terrain atopique, l'hypersensibilité à des allergènes environnementaux, alimentaires ou de contact ne sont pas des contre-indications à la vaccination (seules sont concernées les hypersensibilités à une première dose de vaccin, aux excipients propylène-glycol ou polysorbate 80). - La vaccination doit être envisagée avant le début du traitement IS si possible. - Tout traitement IS en cours ne doit pas être interrompu pendant la vaccination du fait d'un risque de rechute ou de poussée de la maladie.
Dermatologie	European Task Force On Atopic Dermatitis (ETFAD) [21]	- Absence de risque prouvé que la vaccination entraîne une poussée de DA (réponse vaccinale Th1 et/ou Th2 médiée). - Les IS conventionnels ainsi que les inhibiteurs de JAK sont susceptibles d'atténuer la réponse vaccinale mais ce n'est pas le cas du dupilumab. - Discuter la possibilité d'interrompre momentanément l'IS après la vaccination : arrêt 1 semaine post-vaccination pour les anti-JAK et la ciclosporine, arrêt 2 semaines post-vaccination du méthotrexate pour favoriser la réponse vaccinale. - Parallèlement, l'utilisation de la plus petite dose d'IS doit être recherchée : ciclosporine 2,5 mg/kg/j et méthotrexate 7,5 mg/semaine. - Un contrôle de la sérologie post-vaccinale peut être discuté si le succès de la vaccination s'avère de haute importance (sujets à risque de forme grave).
Dermatologie	National Psoriasis Foundation (NPF, États-Unis) [22]	Vaccination recommandée aux patients atteints de psoriasis sans interrompre l'IS.
Dermatologie	Centre de référence des maladies bulleuses toxiques et toxidermies graves (TOXIBUL)	- L'immunosuppression au moment de la vaccination doit être aussi faible que possible de façon à augmenter les chances d'efficacité du vaccin. Cependant, si un traitement immunosuppresseur est en cours, il ne doit pas être interrompu car cela risquerait d'entraîner une rechute ou une poussée de la maladie. - Chez les patients devant être traités par rituximab, la vaccination doit être envisagée avant le début du traitement dans la mesure du possible. Dans les autres cas, il est préférable d'attendre 4 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab.
Rhumatologie	Société française de rhumatologie (SFR)	- Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée. - En plus de ceux ayant les facteurs de risque classiques, les patients sous corticoïdes > 10 mg, azathioprine, mycophénolate mofétil et rituximab, en raison de formes potentielles plus graves de la COVID, doivent bénéficier en priorité de la vaccination.
Rhumatologie	EULAR	- Vaccination préférable à un moment de bon contrôle de la pathologie ("quiet phase"). - Si possible vacciner avant l'initiation d'un traitement IS. - Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée.
Gastroentérologie	Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) – GETAID – FFCD – AFEF	Ne pas diminuer la dose des IS ou interrompre l'IS même si la réponse vaccinale en serait améliorée.
Infectiologie	Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)	- Dans le contexte d'une circulation virale importante, les patients atteints de maladie inflammatoire active pourraient être plus à risque de forme grave. - Il est préférable de ne pas repousser l'accès à la vaccination d'un patient éligible. - L'IS le plus problématique pour la réponse vaccinale est le rituximab : il est recommandé de ne pas y recourir si des alternatives thérapeutiques existent, de décaler si possible son initiation en hâtant l'accès au vaccin, de vacciner sans attendre les patients déjà sous traitement.

Tableau I.

à la séroprévalence après infection à COVID-19 chez près de 7 000 patients atteints de colites inflammatoires (MICI) traitées soit par infliximab, soit par vedolizumab [14]. Le vedolizumab est une biothérapie des MICI de type anti-intégrine qui n'a pas d'impact sur

les réponses vaccinales. Cette large étude multicentrique a montré une réponse sérologique atténuée post-infection COVID uniquement dans le groupe infliximab, et ce d'autant que les patients recevaient un autre IS en association (méthotrexate ou azathioprine).

Néanmoins, un même taux d'infection prouvé à COVID a été observé dans les deux groupes. Les auteurs estiment que la moindre vigueur de l'immunité humorale pourrait accroître la durée de portage nasopharyngé et exposer les patients à de potentielles réinfections.

POINTS FORTS

- Tous les immunosuppresseurs sont susceptibles, par la réduction de l'activité lymphocytaire B qu'ils induisent, de diminuer la réponse vaccinale.
- Les données d'efficacité des vaccins anti-COVID chez les patients sous immunosuppresseurs sont très pauvres.
- Tout immunomodulateur n'est pas un immunosuppresseur. Les médicaments immunomodulateurs sans impact sur l'immunité anti-infectieuse et/ou dont le mode d'action n'affecte pas la réponse humorale ne doivent pas être considérés comme susceptibles de diminuer l'efficacité vaccinale : anti-IL4-IL13 dupilumab, anti-IgE omalizumab et aprémilast.
- Les molécules pouvant affecter en premier lieu la réponse vaccinale sont : rituximab, ciclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil et inhibiteurs de JAK ainsi que la corticothérapie générale au long cours. Il est probable que les biothérapies diminuent peu ou pas la réponse vaccinale.

Existe-t-il des données concernant l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2 sous immunosuppresseurs ?

Les patients sous IS ont été exclus des études randomisées de phase III qui ont permis d'établir et de mesurer le degré de protection vaccinale des trois principaux vaccins sur le marché. Nous ne pouvons donc nous reposer que sur des données de vie réelle *a posteriori*.

Mais alors que plus de 100 millions d'Américains du Nord et plus de 30 millions de Britanniques ont été vaccinés – et donc probablement des dizaines de milliers de patients sous IS – ces données tardent à émerger dans la littérature.

Les larges données israéliennes en vie réelle ne nous apportent pas d'avantage d'informations. Il serait pourtant précieux de connaître le profil des patients infectés malgré la vaccination et ainsi de mieux apprécier les facteurs de risque d'échec de la vaccination (âge, prise d'IS?).

Des registres incluant les patients atteints de DIC sous IS ou dans d'autres spécialités commencent à être montés. Ainsi, le Groupe de recherche sur le psoriasis (GRPSO) s'associe à l'initiative de l'EULAR (EULAR-COVAX) pour fonder un registre de patients vaccinés et étudier ainsi à la fois la tolérance et l'efficacité des vaccins anti-COVID (<https://grpso.org/actualite/73>).

Une étude a montré un bon taux de séroconversion chez 3/4 (74 %) des 123 patients atteints de pathologies rhumatologiques inflammatoires sous IS variés 22 jours en moyenne après une seule dose de vaccin à ARNm [15]. Seuls le rituximab et le mycophénolate mofétil semblaient diminuer cette réponse humorale mais pas le méthotrexate ou les anti-TNF.

D'autres petites études similaires confirment ces résultats et observent une excellente tolérance de cette technique vaccinale à ARNm [16].

Faut-il modifier nos protocoles de vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de DIC sous immunosuppresseurs ?

En l'absence de données claires sur l'impact des différents IS sur la réponse vaccinale anti-COVID, il est délicat d'émettre des recommandations [17-19].

Si la réponse vaccinale est globalement diminuée sous IS, une réponse adéquate est observée lorsque les vaccins sont administrés soit avant initiation de traitement, soit en organisant une fenêtre d'interruption thérapeutique. Une amélioration de la réponse vaccinale a ainsi pu être démontrée chez les patients rhumatologiques avec interruption de 15 jours du méthotrexate [20].

Plusieurs stratégies peuvent ainsi être théoriquement mises en œuvre pour optimiser l'efficacité vaccinale :

- retarder autant que faire se peut l'initiation d'un IS et hâter la vaccination ;
- interrompre momentanément un IS durant la vaccination et/ou chercher à utiliser la plus petite dose de ces IS durant la période vaccinale ; limiter si possible la dose de corticothérapie générale en dessous de 10 mg avant administration du vaccin ;
- discuter, selon le profil de risque d'infection sévère à COVID-19, le contrôle du titre d'anticorps après vaccination ;
- discuter une troisième dose vaccinale pour maintenir un titre protecteur (comme cela est actuellement proposé chez les patients dialysés et greffés rénaux).

Comme indiqué dans le **tableau I**, toutes ces stratégies sont sur la table mais la majorité des groupes d'experts et sociétés savantes recommandent une position simple : ne pas interrompre les IS durant la vaccination. Cela ne serait d'ailleurs envisageable que pour les IS conventionnels oraux à demi-vie courte. Il paraît en effet impossible de déterminer la bonne fenêtre de vaccination pour des IS à demi-vie très longue comme les biothé-

Revue générale

rapies du psoriasis administrées tous les mois ou même trimestres. Seule l'European Task Force On Atopic Dermatitis (ETFAD) est plus proactive et propose de discuter l'interruption du méthotrexate pendant 15 jours après la vaccination, celle de la ciclosporine et des inhibiteurs de JAK pendant 1 semaine après la vaccination qu'il s'agisse de la première ou de la deuxième dose.

Existe-t-il des recommandations officielles des autorités de santé ?

Conformément à l'avis du 6 avril 2021 du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, l'injection d'une troisième dose de vaccin à ARNm est nécessaire pour les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantés d'organes solides, transplantés récents de moelle osseuse, patients dialysés, patients atteints de maladies auto-immunes sous traitement immunosuppresseur fort de type anti-CD20 ou anti-métabolites). Cette recommandation concerne donc le rituximab, les anti-métabolites tels que azathioprine et mycophénolate mofétil mais n'inclut pas le méthotrexate. Cette troisième injection doit intervenir 4 semaines au moins après la deuxième dose, ou dès que possible pour les personnes qui auraient déjà dépassé ce délai.

Des recommandations seront ultérieurement émises concernant la nécessité d'une troisième dose pour les insuffisants rénaux chroniques non dialysés, les patients atteints de cancers et les patients atteints de maladies auto-immunes sous d'autres traitements IS.

BIBLIOGRAPHIE

- SALEMI S, D'AMELIO R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol*, 2010;29:247-269.
- VELIKOVA, GEORGIEV T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*, 2021;41:509-518.
- AGARWAL N, OLLINGTON K, KANESHIRO M *et al.* Are immunosuppressive medications associated with decreased responses to routine immunizations? A systematic review. *Vaccine*, 2012;30:1413-1424.
- FRIDMANN MA, WINTHROP KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017;47:1-13.
- ARNOLD J, WINTHROP K, EMERY P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology* (Oxford), 2021; keab223.
- BLAUVELT A, SIMPSON EL, TYRING SK *et al.* Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: A randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80:158-167.e1.
- WALDMAN RA, CREED M, SHARP K *et al.* Toward a COVID-19 vaccine strategy for patients with pemphigus on rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:e197-198.
- SOY M, KESER G, ATAGUNDUZ P *et al.* A practical approach for vaccinations including COVID-19 in autoimmune/ autoinflammatory rheumatic diseases: a non-systematic review. *Clin Rheumatol*, 2021;1-13.
- JESSICA CHANG TY, POPE JE. How COVID-19 affects patients receiving anticytokine and JAK inhibitors in rheumatology and dermatology. *Immunotherapy*, 2020;12:1115-1119.
- BRODMERKEL C, WADMAN E, LANGLEY RG *et al.* Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:1122-1129.
- GOMEZ E, BISHOP JL, JACKSON K *et al.* Response to Tetanus and Pneumococcal Vaccination Following Administration of Ixekizumab in Healthy Participants. *BioDrugs*, 2017;31:545-554.
- FURER V, ZISMAN D, KAUFMAN I *et al.* Immunogenicity and safety of vaccination against seasonal influenza vaccine in patients with psoriatic arthritis treated with secukinumab. *Vaccine*, 2020;38:847-851.
- SUBESINGHE S, BECHMAN K, RUTHERFORD A *et al.* A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 2018;45:733-744.
- KENNEDY NA, GOODHAND JR, BEWSHEA C *et al.* Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. *Gut*, 2021;70:865-875.
- BOYARSKY B, RUDDY JA, CONNOLLY CM *et al.* Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- GEISEN U, BERNER DK, TRAN F *et al.* Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*, 2021. [Epub ahead of print]
- PAPP KA, HARAOUI B, KUMAR D *et al.* Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg*, 2019;23:50-74.
- GRESHAM L, MARZARIO B, DUTZ J *et al.* An Evidence-Based Guide to SARS-CoV-2 Vaccination of Patients on Immunotherapies in Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2021;S0190-9622(21)00196-1.
- ZAHEDI NIAKI O, ANADKAT MJ, CHEN ST *et al.* Navigating immunosuppression in a pandemic: a guide for the dermatologist from the COVID Task Force of the Medical Dermatology Society and Society of Dermatology Hospitalists. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1150-1159.
- PARK JK, LEE YJ, SHIN K *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;77:898-904.
- THYSSEN JP, VESTERGAARD C, BARBAROT S *et al.* European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e308-e311.
- GELFAND J, ARMSTRONG AW, BELL S *et al.* National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic: Version 2-Advances in psoriatic disease management, COVID-19 vaccines, and COVID-19 treatments. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1254-1268.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêt avec les laboratoires suivants: Janssen, Sanofi, AbbVie, Lilly, Leo Pharma, Novartis.