

À PROPOS DE L'AUTEUR

Patrick Fleming, MD, MSc, FRCPC, FCDA

Le Dr Patrick Fleming est dermatologue agréé exerçant à Toronto. Il est également professeur adjoint de médecine à l'Université de Toronto. Il est associé clinique au Réseau universitaire de santé, où il voit des patients hospitalisés en consultation. Le Dr Fleming travaille comme membre actif du personnel des centres d'évaluation et de vaccination contre la COVID-19 de Toronto. Il est titulaire d'une maîtrise en santé communautaire et a également terminé le programme Global Clinical Scholars en épidémiologie de pointe de la Faculté de médecine de Harvard. Il est membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et de l'Association canadienne de dermatologie. Enfin, il est membre du comité de rédaction du Journal of Cutaneous Medicine and Surgery et du conseil des gouverneurs de la Fondation canadienne de dermatologie.



CE QU'IL FAUT SAVOIR SUR LA COVID-19 ET SES RÉPERCUSSIONS SUR LES PERSONNES ATTEINTES DE PSORIASIS

Introduction:

La COVID-19 est une maladie systémique aiguë causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). D'abord identifié à Wuhan en Chine à la fin de 2019, ce nouveau coronavirus a depuis fait des ravages considérables sur la santé mondiale après avoir été déclaré pandémie au printemps 2020 par l'Organisation mondiale de la santé. Des comptes rendus récents rapportent plus de 180 millions d'infections confirmées et au-delà de 4 millions de décès à l'échelle planétaire en une série de « vagues »¹.

La COVID-19 a profondément modifié la pratique de la dermatologie au Canada, entraînant un virage vers les soins virtuels et une réticence à prescrire des immunosuppresseurs². Toutefois, la méfiance du début passée, nous sommes de plus en plus à l'aise de poursuivre ces médicaments dans la plupart des cas.

Le principal objectif de cet article est de décrire l'impact de la COVID-19 et de la vaccination anti-COVID chez les personnes atteintes de psoriasis qui prennent des médicaments oraux et des agents biologiques (anti-TNF – facteur de nécrose tumorale, inhibiteurs de l'interleukine (IL)-17 et inhibiteurs de l'IL-23).

Impact de la COVID-19 sur les personnes psoriasiques sous agents oraux ou biologiques

Le psoriasis est une affection cutanée chronique à médiation immunitaire qui touche entre 2 et 3 % de la population³. Les formes vont de légères à sévères, les pires cas nécessitant souvent un traitement immunomodulateur systémique, soit de petites molécules administrées par voie orale (aprémilast, méthotrexate, cyclosporine) ou des agents biologiques injectables (anti-TNF alpha, anti-IL-17, anti-IL-23).

Au début de la pandémie, on ignorait quel impact le psoriasis aurait sur la COVID-19, surtout chez les personnes sous traitement oral ou biothérapie. À mesure que les données se sont accumulées, il est apparu évident que la présence de maladies comme la cardiopathie, le diabète sucré et l'obésité, qui coexistent souvent avec le psoriasis, peut assombrir le pronostic des personnes infectées par la COVID-19⁴. L'utilisation de médicaments oraux et biologiques a fait l'objet de plusieurs études, dont une vaste et complexe étude de cohorte où on a examiné 50 millions de dossiers de patients dans plusieurs pays pour évaluer l'effet du méthotrexate et des anti-TNF sur la COVID⁵. Les chercheurs ont repéré dans leur base de données 214 patients ayant contracté la COVID-19 qui avaient récemment reçu un anti-TNF ou du méthotrexate et les ont comparés à 31 862 sujets atteints de la COVID-19 qui n'avaient pas reçu de méthotrexate ou d'anti-TNF. Utilisant une technique d'appariement des coefficients de propension, ils n'ont pas relevé de hausse du risque d'hospitalisation due à la COVID entre le groupe exposé à un anti-TNF et le groupe non exposé (anti-TNF : rapport de risque (RR) = 0,73 [IC à 95 % : 0,47-1,14], $p = 0,1594$) ni entre le groupe exposé au méthotrexate et le groupe non exposé (RR = 0,87 [IC à 95 % : 0,62-1,23], $p = 0,4272$). Des résultats similaires sont ressortis d'une grande étude de cohorte rétrospective, menée dans le Nord de l'Italie⁶, où on a suivi un grand nombre de sujets atteints de psoriasis en plaques chronique sous biothérapie ($n = 6\,501$). Les auteurs ont constaté que le taux d'hospitalisations imputables à la COVID-19 était similaire parmi la population générale et chez les personnes

psoriasiques prenant des agents biologiques (11,7 par 10 000 personnes-mois en présence de psoriasis (IC à 95 % : 7,2-18,1) contre 14,4 dans l'ensemble de la population (IC à 95 % : 14,3-14,5). Fait intéressant, le risque de décès attribuable à la COVID-19 avait tendance à être plus faible chez les sujets sous biothérapie (1,3 par 10 000 personnes-mois chez les personnes psoriasiques [IC à 95 % : 0,2-4,3] que dans la population générale (4,7 [IC à 95 % : 4,6-4,7])).

À l'heure actuelle, la National Psoriasis Foundation ne recommande pas de suspendre ni de retarder le traitement à cause de la pandémie chez les sujets exempts d'infection à coronavirus active⁷. Selon ces études et d'autres données, il ne semble pas y avoir de clair signal de danger pour les patients sous immunomodulateurs en l'absence de signe actif d'infection.

Vaccination anti-COVID-19 et psoriasis

Il y a présentement quatre vaccins approuvés au Canada contre le SRAS-CoV-2. Les deux vaccins à ARNm utilisent une nanoparticule lipidique qui code pour la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2. Le vaccin mis au point par Pfizer-BioNTech (BNT162b2) est administré en deux doses (0,3 mL chacune) à 21 jours d'intervalle⁸. Les études de phase III ($n = 43\,448$) ont montré qu'il est efficace à 95 % pour prévenir la COVID-19 (IC à 95 % : 90,3-97,6). Les données nationales « réelles » provenant d'Israël indiquent un taux d'efficacité similaire (94 %) pour l'infection symptomatique⁹. Le vaccin de Moderna (ARNm-1273) a produit des résultats semblables lors de l'étude de phase III ($n = 30\,351$) réalisée par la compagnie, soit un taux d'efficacité de 94,1 %, contre la COVID-19 (IC à 95 %

: 89,3-96,8; $p < 0,001$) avec deux doses de 0,5 mL aux semaines 0 et 4¹⁰. Les deux vaccins sont bien tolérés, les effets indésirables les plus courants étant des réactions au point d'injection, la fatigue et les maux de tête.

Deux vaccins à adénovirus ont été commercialisés, les deux utilisant un vecteur viral non répliquatif (adénovirus de chimpanzé) qui code pour une partie de la protéine S du SRAS-CoV-2. L'université Oxford et AstraZeneca ont développé un vaccin à double dose (AZD1222). L'étude clinique pivot ($n = 23\,848$) a rapporté une efficacité de 70,4 % (IC à 95,8 % : 54,8-80,6) et de 66,9 % (IC ajusté à 95 % : 5,90-73,4)¹¹. Johnson & Johnson a également élaboré un vaccin à dose unique faisant appel à une technologie similaire¹². Les vaccins à vecteur adénoviral ne sont pas couramment administrés au Canada à cause d'incidents de thrombose avec thrombocytopénie induite par le vaccin¹³.

Pour l'instant, on ne sait pas avec certitude si la biothérapie devrait être interrompue pour la vaccination anti-COVID-19. En théorie, il est possible que la réponse immunitaire soit réduite puisque ces vaccins agissent partiellement en induisant l'immunité à médiation cellulaire T. Une étude menée auprès de sujets présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ($n = 48$) à New York, évaluant la réponse anticorps au vaccin des patients recevant un anti-TNF ou un anti-IL-23¹⁴, a montré que tous les sujets ayant reçu les deux doses avaient un taux d'anticorps supérieur au taux censé conférer une protection contre la COVID-19. Une analyse par sous-groupes des patients ayant reçu deux doses de vaccin n'a révélé aucune association entre le moment de l'injection et la

réponse anticorps.

Certaines données suggèrent que le méthotrexate, contrairement aux agents biologiques, peut réduire la réponse immunitaire à la vaccination. Une étude de cohorte réalisée à New York chez des sujets (n = 51) ayant reçu le vaccin à ARNm de Pfizer-BioNTech a évalué la réponse anticorps des patients sous méthotrexate pour des maladies inflammatoires à médiation immunitaire, dont le psoriasis¹⁵. L'hypothèse a priori supposait que la réponse immunitaire serait atténuée chez les sujets recevant un vaccin à ARNm contre la COVID-19 puisque des effets similaires avaient été observés avec le virus contre la grippe. Les auteurs ont constaté que les sujets sous méthotrexate pour une maladie inflammatoire à médiation immunitaire affichaient un taux d'anticorps « adéquat » significativement plus faible que ceux présentant une maladie inflammatoire à médiation immunitaire qui ne prenaient pas de méthotrexate (92,3 % contre 72,0 %, $p < 0,001$).

Recommandations vaccinales pour les personnes sous thérapie orale ou biologique

La *National Psoriasis Foundation* recommande que les patients qui s'apprêtent à recevoir un vaccin à ARNm continuent leur traitement oral ou biologique pour le psoriasis ou le rhumatisme psoriasique dans la plupart des cas⁷. Les lignes directrices mentionnent que même si la réponse au vaccin antigrippal peut être quelque peu réduite chez les personnes sous méthotrexate ou anti-TNF, cet effet ne semble pas se produire avec les anti-IL-12/23 ou IL-17. Comme les personnes sous traitement immunomodulateur

étaient exclus des essais cliniques sur les vaccins anti-COVID, les données existantes sont limitées. En revanche, l'American College of Rheumatology (ACR) recommande d'arrêter le méthotrexate pendant une semaine après avoir reçu un vaccin à ARNm¹⁶. Les recommandations de l'ACR s'appuient sur les mêmes données montrant une réponse immunitaire réduite au vaccin antigrippal et sur des données additionnelles qui évoquent l'absence de poussées majeures de la maladie. L'ACR recommande également que les patients sous biothérapie poursuivent leur traitement comme ils le feraient normalement.

Effet direct du vaccin anti-COVID-19 sur les lésions cutanées du psoriasis

La COVID-19 a le potentiel d'exacerber les maladies de la peau. Selon des rapports anecdotiques de patients, de légères poussées transitoires de maladie cutanée préexistante comme le psoriasis et la dermatite atopique peuvent se produire. Un seul cas a été signalé : un patient psoriasique dans la quarantaine a subi une sévère poussée de psoriasis inflammatoire, est devenu fébrile et a dû être hospitalisé même s'il prenait un médicament anti-TYK2¹⁷. Cette poussée est survenue quelques jours après l'injection de la deuxième dose du vaccin à ARNm de Pfizer-BioNTech. Des réactions de cette intensité semblent être rares jusqu'à maintenant.

Réactions cutanées aux vaccins contre la COVID-19

Les vaccins contre la COVID-19 sont jugés sécuritaires, mais le risque de réactions indésirables ne peut être écarté. Une vaste étude de cohorte (n = 414)

réalisée aux États-Unis en vue de surveiller les réactions aux vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna indique que les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions locales¹⁸. Les cas de toxidermie – de type urticarien ou morbilliforme – étaient également courants, et on a rapporté quelques réactions cutanées rares semblables aux manifestations de la COVID-19, comme un érythème pernio (engelures) et un pityriasis rosé. Ces réactions étaient généralement temporaires et se sont résolues spontanément. Moins de la moitié des personnes qui ont présenté ces réactions après leur première dose ont eu la même réaction après la seconde dose.

Conclusion

La COVID-19 est une infection potentiellement grave, voire mortelle, qui a retenti sur la santé physique et mentale et sur l'économie mondiale. Le pronostic chez les personnes atteintes de psoriasis sévère sous immunomodulateurs semble être semblable à celui de la population générale. Il existe des vaccins à ARNm sûrs et efficaces contre la COVID-19. À l'heure actuelle, les associations médicales recommandent ces vaccins chez les patients qui prennent des agents oraux ou biologiques pour le psoriasis, sans interruption de traitement. La seule exception est le méthotrexate, que certains suggèrent d'arrêter pendant une semaine. Les réactions locales au vaccin sont monnaie courante et, occasionnellement, il peut se produire des éruptions cutanées atypiques que les dermatologues se doivent de connaître au cas où elles surviendraient.

References:

- John Hopkins. Coronavirus Resource Centre. July 15, 2021. Accessed July 15, 2021, from <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Leis M, Fleming P, Lynde CW. Impacts of COVID-19 on Dermatologic Practice, Disease Presentation, and Immunomodulator Prescriptions. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2021;25(1):106-108. doi:10.1177/1203475420960437
- Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(Suppl. 2):2-9.
- Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(6):656-665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
- Yousaf A., Gayam S., Feldman S., Zinn Z., Kolodney M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients taking tumor necrosis factor inhibitors or methotrexate: a multicenter research network study. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84:70-75.
- Gisondi P, Piaserico S, Naldi L, et al. Incidence rates of hospitalization and death from COVID-19 in patients with psoriasis receiving biological treatment: A Northern Italy experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):558-560.e1. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.032
- Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, Dommasch ED, Feldman SR, Gladman D, Kircik L, Lebwohl M, Lo Re V 3rd, Martin G, Merola JF, Scher JU, Schwartzman S, Treat JR, Van Voorhees AS, Ellebrecht CT, Fenner J, Ocon A, Syed MN, Weinstein EJ, Gondo G, Heydon S, Koons S, Ritchlin CT. 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 May;84(5):1254-1268. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.058. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422626; PMCID: PMC7788316.
- Skowronski DM, De Serres G. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1576-1577. doi: 10.1056/NEJMc2036242. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33596348.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, Hernán MA, Lipsitch M, Reis B, Balicer RD. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. 2021 Apr 15;384(15):1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoA2101765. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626250; PMCID: PMC7944975.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Khetan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021 Feb 4;384(5):403-416. doi: 10.1056/NEJMoA2035389. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33378609; PMCID: PMC7787219.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJA, Emary KRW, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SHC, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CCD, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AVA, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujadidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plesed E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbald AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson MEE, Williams CJ, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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*. 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):98. PMID: 33306989; PMCID: PMC7723445.
- Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truysers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Douoguih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jun 10;384(23):2187-2201. doi: 10.1056/NEJMoA2101544. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33882225; PMCID: PMC8220996.
- An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI): Recommendations on the use of COVID-19 Vaccines. July 2, 2021.
- Wong SY, Dixon R, Martinez Pazos V, Gnjjatic S, Colombel JF, Cadwell K; ICARUS-IBD Working Group. Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies. *Gastroenterology*. 2021 Apr 20:S0016-5085(21)00648-X. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.025. Epub ahead of print. PMID: 33887219; PMCID: PMC8055494.
- Haberman RH, Herati R, Simon D, et al Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease *Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 25 May 2021*. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220597
- 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 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1093-1107. doi:10.1002/art.41734 021;84(5):1254-1268. doi:10.1016/j.jaad.2020.12.058
- Krajewski PK, Matusiak Ł, Szepietowski JC. Psoriasis flare-up associated with second dose of Pfizer-BioNTech BNT16B2b2 COVID-19 mRNA vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jun 16. doi: 10.1111/jdv.17449. Epub ahead of print. PMID: 34131967.
- McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, Desai SR, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Blumenthal KG, Fox LP, Freeman EE. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jul;85(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaad.2021.03.092. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838206; PMCID: PMC8024548.