



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.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

COVID-19 et maladies bulleuses auto-immunes en 2022



COVID-19 and autoimmune bullous diseases in 2022

V. Hébert

Department of Dermatology, centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes, Rouen University Hospital and INSERM U1234, Normandie University, 76000 Rouen, France

MOTS CLÉS

COVID-19 ;
Maladies bulleuses auto-immunes ;
Immunosuppresseurs ;
Rituximab

Résumé La pandémie provoquée par la COVID-19 évolue quotidiennement, obligeant les autorités sanitaires et les médecins à s'adapter. Les patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes (MBAI), très souvent âgés ou immunodéprimés, constituent une population à très haut risque d'évolution vers une forme sévère. Ce travail de recueil sur l'impact de la COVID-19 sur les patients atteints de MBAI a permis de ressortir plusieurs messages clés : (i) la prescription de rituximab est associée à un surrisque de mortalité contrairement aux immunosuppresseurs conventionnels ; (ii) la prescription de rituximab doit être réservée à des patients en poussée de leur maladie, sans alternative thérapeutique ; (iii) la vaccination du patient et de son entourage est, encore aujourd'hui, la meilleure arme afin de diminuer le risque d'évolution vers une forme sévère.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

COVID-19;
Autoimmune bullous diseases;
Immunosuppressants;
Rituximab

Summary The COVID-19 pandemic is evolving daily, forcing health authorities and physicians to continuously adapt. Patients with autoimmune bullous diseases (ABD), who are often elderly and/or immunocompromised, constitute a population at very high risk of developing a severe form. This study on the impact of COVID-19 on patients with ABD has brought out several key messages: (i) the prescription of rituximab is associated with an increased risk of mortality, contrary to conventional immunosuppressants; (ii) rituximab should only be prescribed for

Adresse e-mail : vivien.hebert@chu-rouen.fr

<https://doi.org/10.1016/j.fander.2022.02.001>

2667-0623/© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

patients in flare-up of their disease, in the absence of any therapeutic alternative; (iii) vaccination of patients and their entourage is still the best solution for reducing the risk of progression to a severe form.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'épidémie COVID-19 due au coronavirus SARS-CoV-2 a bouleversé la prise en charge des patients atteints de maladies bulleuses auto-immunes. Les patients atteints de MBAI sont très souvent considérés à haut risque d'infection sévère du fait de leur âge et des traitements immunosuppresseurs fréquemment utilisés pour traiter leur maladie. À l'instar de l'épidémie, les recommandations concernant la prise en charge évoluent presque au jour le jour et les mesures d'aujourd'hui ne seront probablement plus celles de demain.

Ce travail a donc pour but de renseigner sur l'impact de la pandémie sur les patients atteints de MBAI et de fournir des conseils simples concernant la prévention primaire, qui semble à ce jour, la mesure ayant l'impact le plus significatif.

COVID-19, MBAI et thérapies immunosuppressives

Outre l'âge avancé qui a largement été démontré comme un facteur de risque de mortalité au cours de la pandémie [1–3] et qui concerne bon nombre de patients atteints de MBAI (principalement les pemphigoïdes bulleuses et cicatricielles) [4,5], les patients atteints de MBAI sont très souvent traités par des thérapies immunosuppressives et donc susceptibles de développer des infections opportunistes faisant craindre une plus grande sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2 ou une évolution de la maladie défavorable par rapport à la population générale.

Il est important de préciser que la majorité des articles parus à ce jour dans la littérature se rapportent à des faits antérieurs à 2022 et donc à l'émergence du variant Omicron qui a littéralement rebattu les cartes à une vitesse incroyable.

Assez peu de travaux traitent spécifiquement de l'impact de la COVID-19 sur les patients atteints de MBAI. Une première revue systématique de 732 patients atteints de MBAI dans 3 pays (Chine, Italie, Iran) s'est intéressée à l'impact de la COVID-19 chez ces patients recevant divers traitements immunosuppresseurs dont le rituximab. Ce travail a montré que les patients recevant de tels traitements ne semblaient pas présenter de taux plus élevés d'infection manifeste par le SARS-CoV-2 ou de formes de COVID-19 plus sévères que la population générale [6].

Par la suite, un travail rétrospectif de septembre 2019 à juin 2020 mené par le groupe Bulles de la Société française

de dermatologie a évalué l'incidence et la mortalité de la COVID-19 chez 5180 patients atteints de MBAI, avec un intérêt particulier concernant l'utilisation du rituximab. Le principal résultat de cette étude est le risque nettement plus élevé d'infection par la COVID-19 chez les patients atteints de MBAI traités par rituximab, correspondant à une incidence plus de 5 fois supérieure à celle des patients atteints de MBAI mais n'ayant pas reçu de rituximab [7]. Plus généralement, les patients atteints de MBAI et de COVID-19 avaient un risque de décès 5,9 fois plus élevé pendant la première vague de la pandémie en France que les patients atteints de MBAI sans COVID-19.

Ces résultats ont été ensuite confirmés dans d'autres maladies traitées par rituximab comme les lymphomes B non-hodgkiniens et la polyarthrite rhumatoïde [8,9]. Le rituximab a dès lors été considéré comme un facteur de risque majeur de COVID-19 et les patients recevant du rituximab font désormais partie de la courte liste des patients à très haut risque de forme sévère de COVID-19 d'après le ministère des Solidarités et de la Santé.

D'autre part, l'utilisation d'autres thérapies immunosuppressives comme le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le méthotrexate n'a pas démontré de surrisque d'infection ou de mortalité par la COVID-19 chez les patients atteints de MBAI ; cela ne repose cependant que sur un nombre très restreint de travaux [7].

Néanmoins, si l'on extrapole aux autres maladies auto-immunes ou inflammatoires, différents travaux s'intéressant au devenir des patients recevant des traitements immunosuppresseurs (corticothérapie générale, immunosuppresseurs conventionnels, biothérapies) et atteints de COVID-19 ont montré des résultats plutôt rassurants sur le sujet. Plusieurs évaluations monocentriques n'ont signalé aucune augmentation du risque de COVID-19 sévère chez les personnes prenant des médicaments immunosuppresseurs à long terme [10–13]. Certains suggèrent même la possibilité théorique que de tels médicaments puissent atténuer l'orage cytokinique associé aux formes sévères de COVID-19, sans pour autant que cela n'ait pu être étayé par la suite. Récemment, une étude rétrospective américaine utilisant les registres de santé a montré sur plus de 200 000 patients, qu'à l'exception du rituximab, il n'y avait pas d'augmentation du risque de ventilation mécanique ou de décès à l'hôpital parmi les patients recevant un traitement immunosuppresseur [10]. Enfin, la majeure partie de la littérature ne porte que sur de petits échantillons de patients, empêchant l'évaluation de classes de médicaments spécifiques.

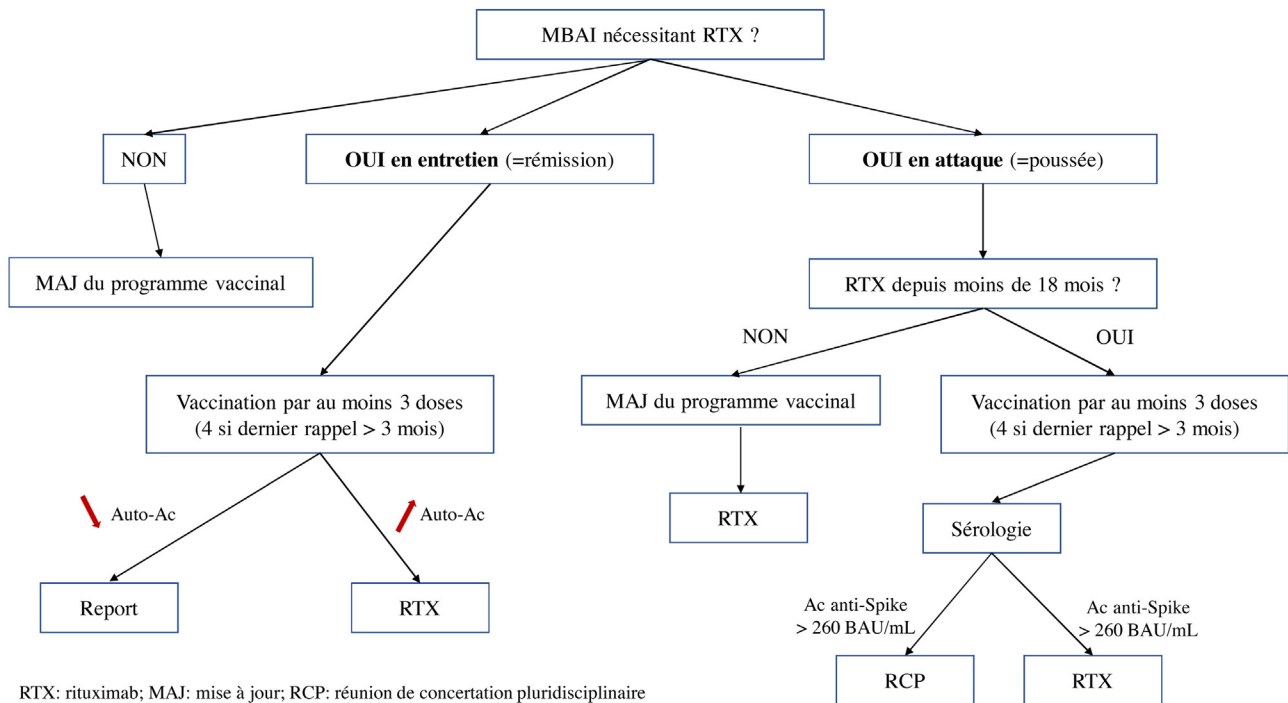


Figure 1. Algorithme décisionnel de l'utilisation du rituximab dans les MBAI.

Au total, durant la pandémie, la prescription de rituximab doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et majoritairement réservée à des patients en poussée de leur maladie et n'ayant pas d'alternative thérapeutique et ce d'autant que l'utilisation d'autres immunosuppresseurs ne semble pas majorer le risque de formes sévères de COVID-19.

COVID-19, MBAI et prévention primaire

La vaccination est à ce jour l'enjeu prioritaire des patients atteints de MBAI. Dans le cadre des mesures gouvernementales, la vaccination est bien évidemment recommandée chez tous les patients ayant une MBAI et ce d'autant qu'une grande partie d'entre eux sont à très haut risque d'infection sévère du fait de :

- un âge > 80 ans ;
- la prise d'un traitement immunosuppresseur ou de rituximab ;
- la prise de corticoïdes > 10 mg/j pendant plus de 2 semaines.

En pratique, on distingue alors 3 types de patients répartis selon la nécessité ou non d'un traitement par rituximab, pour les raisons expliquées plus haut :

- ceux nécessitant du rituximab en traitement d'attaque ;
- ceux nécessitant du rituximab en entretien ;
- ceux ne nécessitant pas de rituximab (Fig. 1).

Pour tous les patients nécessitant du rituximab, la vaccination est bien évidemment indispensable. Si le patient est encore non vacciné, il doit alors recevoir au moins 2 doses vaccinales à 15 jours d'intervalle pour ne pas retarder l'introduction du rituximab qui se fera au moins 15 jours après la 2^e dose.

Concernant les patients nécessitant du rituximab en traitement d'attaque (1 g à j1 et 1 g à j15), qui correspondent à ceux ayant une MBAI en poussée, le patient doit être à jour de son schéma vaccinal, c'est-à-dire avoir reçu sa 2^e dose depuis moins de 3 mois ou sa 3^e dose. Dans le cas où le patient aurait déjà reçu du rituximab depuis moins de 18 mois, une sérologie SARS-CoV-2 peut être réalisée mais dont l'interprétation sera difficile en cas d'absence d'Ac protecteurs, du fait de la nécessité absolue de réaliser le rituximab.

Concernant les patients nécessitant du rituximab en entretien (500 mg ou 1 g), qui correspondent à des patients en rémission clinique, ils doivent impérativement avoir reçu 3 doses vaccinales (schéma raccourci à 3 doses à 1 mois d'intervalle possible) et une 4^e dose si la dernière date de plus de 3 mois et en l'absence de réponse sérologique. Ensuite, deux situations peuvent se présenter :

- les titres d'auto-Ac remontent : privilégier un traitement d'entretien ;
- les titres d'auto-Ac ne remontent pas : privilégier le report du traitement d'entretien à une période épidémique plus favorable.

Concernant les patients ne nécessitant pas de rituximab, ceux-ci restent malgré tout considérés comme immunodéprimés et la mise à jour du programme vaccinal est donc indispensable.

Une attention particulière doit être apportée à l'entourage des patients atteints de MBAI, principalement ceux nécessitant du rituximab : la pleine vaccination anti-COVID de toutes les personnes proches doit être fortement encouragée. Cette stratégie dite de « cocooning » concerne selon l'HAS « l'ensemble des personnes vivant sous le même toit, des personnes contribuant à leur prise en charge (personnels de santé, aides à domicile, auxiliaires de vie) et

des personnes susceptibles d'en assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade) ». Celle-ci constitue un rempart supplémentaire indispensable à l'infection chez ces patients ne pouvant parfois pas constituer leur propre immunité. Enfin, il est resté très important d'insister auprès des patients et leur entourage sur le respect des gestes barrières.

Dans les cas relativement rares de patients sans réponse sérologique quelle qu'en soit la raison ou ayant une contre-indication vaccinale, un traitement prophylactique par la bithérapie tixagévimab + cilgavimab (Evusheld®) reste indiquée, seule à ce jour efficace sur le variant Omicron, chez les patients adultes à très haut risque de forme sévère.

Enfin, il n'a été décrit que très peu d'apparition de néo-MBAI ou de poussée de MBAI préexistante à la suite de la vaccination [14–16]. Ce phénomène bien connu avec d'autres vaccins reste souvent à prouver pour la COVID-19 étant donné le risque inévitable d'une association fortuite du fait du très grand nombre de personnes vaccinées. Se pose alors la question de réaliser les rappels vaccinaux. Cela a été réalisé et publié chez quelques patients, montrant l'absence d'aggravation de la maladie dans la moitié des cas et une nouvelle aggravation dans l'autre moitié, confirmant ainsi l'imputabilité du vaccin dans ces cas précis [16]. Là encore, un suivi sérologique et une RCP pour décider de la nécessité de réaliser les rappels vaccinaux paraissent indispensables. Finalement, fait rassurant, il y a eu presque autant de cas décrits de découverte de MBAI à la suite de l'infection que de la vaccination [17–20].

COVID-19, MBAI et prévention secondaire

La prévention secondaire vise à « agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution » et repose actuellement sur deux traitements pour un accès précoce en curatif chez les adultes et les adolescents qui ne nécessitent pas de supplément d'oxygène et qui présentent un risque accru de développer une forme grave de la maladie :

- l'anticorps monoclonal sotrovimab (Xevudy®) [21–23] ;
- l'antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) [24].

Dans tous les cas, le dermatologue doit se rapprocher de l'équipe d'infectiologie de son hôpital pour discuter la meilleure stratégie thérapeutique possible pour le patient.

Conclusion

Au total, les patients atteints de MBAI doivent être considérés avec une grande prudence en cas d'infection SARS-CoV-2. Bien que les premières études sur le sujet aient montré des résultats plutôt rassurants concernant la prescription d'immunosuppresseurs, l'utilisation de rituximab a clairement démontré un risque accru de forme sévère et de mortalité ; sa prescription, notamment en traitement d'entretien, doit relever d'un avis d'experts. La bonne tenue vaccinale du patient et de son entourage ainsi que le respect des gestes barrières constituent le socle de la prise en charge. En cas de risque d'infection ou d'infection avérée chez un patient sans réponse sérologique et à risque majeur d'infections sévères, la prise en charge repose

alors sur l'administration rapide d'anticorps monoclonaux ou d'antiviraux dont l'efficacité sur le variant Omicron reste uniquement prouvée *in vitro*. L'évolution rapide des connaissances sur la COVID-19 devrait voir modifier ou adapter ces recommandations et informations dans les mois qui viennent.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One* 2020;15:e0241824, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241824>.
- [2] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775–6.
- [3] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
- [4] Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998–2004.
- [5] Jelti L, Cordel N, Gillibert A, et al. Incidence and mortality of pemphigus in France. *J Invest Dermatol* 2019;139:469–73.
- [6] Kasperkiewicz M. COVID-19 outbreak and autoimmune bullous diseases: a systematic review of published cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:563–8.
- [7] Joly P, French study Group on auto immune bullous skin diseases, the French network of rare diseases in Dermatology (FIMARAD). Incidence and severity of COVID-19 in patients with autoimmune blistering skin diseases: a nationwide study. *J Am Acad Dermatol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.034> [S0190-9622(21)02694-3].
- [8] Duléry R, Lamure S, Delord M, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after COVID-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol* 2021;96:934–44.
- [9] Santos CS, Fernández XC, Moriano Morales C, et al. Biological agents for rheumatic diseases in the outbreak of COVID-19: friend or foe? *RMD Open* 2021;7:e001439.
- [10] Andersen KM, Mehta HB, Palamuttam N, et al. Association between chronic use of immunosuppressive drugs and clinical outcomes from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) hospitalization: a retrospective cohort study in a large US health system. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4124–30.
- [11] Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: a propensity-matched analysis of a large research network. *Transplantation* 2021;105:1365–71.
- [12] Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, et al., Corticosteroids, But Not TNF. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an International Registry. *Gastroenterology* 2020;159 [481-491.e3].
- [13] Gao Y, Chen Y, Liu M, Shi S, Tian J. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;81:e93–5.

- [14] Dell’Antonia M, Anedda S, Usai F, Atzori L, Ferrel C. Bullous pemphigoid triggered by COVID-19 vaccine: rapid resolution with corticosteroid therapy. *Dermatol Ther* 2022;35:e15208, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15208>.
- [15] Young J, Mercieca L, Ceci M, Pisani D, Betts A, Boffa MJ. A case of bullous pemphigoid after the SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2022;36:e13–6.
- [16] Damiani G, Pacifico A, Pelloni F, Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021;35:e645–7.
- [17] Kim A, Khan M, Lin A, Wang H, Siegel L, Rozenberg S. New bullous eruptions in a COVID-19 positive patient in an Intensive Care Unit. *SKIN J Cutan Med* 2021;5:278–82.
- [18] De Medeiros VLS, Monteiro-Neto AU, França DDT, Castelo Branco R, de Miranda Coelho ÉO, Takano DM. Pemphigus Vulgaris after COVID-19: a case of induced autoimmunity. *SN Compr Clin Med* 2021;3:1768–72.
- [19] Nakamura K, Kosano M, Sakai Y, et al. Case of bullous pemphigoid following coronavirus disease 2019 vaccination. *J Dermatol* 2021;48:e606–7.
- [20] Olson N, Eckhardt D, Delano A. New-onset bullous pemphigoid in a COVID-19 patient. *Case Rep Dermatol Med* 2021;2021:e5575111, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/5575111>.
- [21] VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>.
- [22] Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032> [S0092-8674(21)01495-1].
- [23] COVID-19 : accès précoce accordé au Xevudy® en traitement curatif. Haute Autorité de santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3308420/fr/COVID-19-acces-precoce-accorde-au-xevudy-en-traitement-curatif [consulté le 25 janv, 2022].
- [24] Actualité - COVID-19 : accès précoce accordé au Paxlovid en traitement curatif - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/actualites/COVID-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif> [consulté le 25 janv, 2022].