

Covid-19

& vaccination

Alexia Degraeuwe

Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Bruxelles

— Ce samedi 6 mars, la session de l'après-midi des *Belgian Dermatology Days* s'est concentrée sur deux thèmes d'actualité: tout d'abord, trois présentations sur le thème «Covid-19 et vaccination» par Johan Neyts (KU Leuven), Reinhart Speeckaert (UGent) et Martine Grosber (VUB); ensuite, une présentation de Philippe Jorens (UZ Antwerpen) concernant les perturbateurs endocriniens dans la vie quotidienne.

UN APERÇU DES VACCINS CONTRE LE COVID-19

Johan Neyts, virologue à la KU Leuven, nous rappelle le lourd bilan de la pandémie à SARS-CoV-2 qui s'est propagée à partir de la ville chinoise de Wuhan depuis septembre 2019: à la date du 5 mars 2021, plus de 2,5 millions de décès au minimum sont imputables au Covid-19 dans le monde. Le seul moyen d'enrayer cette pandémie est de développer des vaccins et des traitements antiviraux spécifiques.

La vaccination a pour but de diminuer le nombre de contaminations, et surtout de diminuer le nombre de cas graves, d'hospitalisations et de décès. L'Organisation Mondiale de la Santé annonçait les premières campagnes de vaccination pour l'été 2021. Certains vaccins sont déjà disponibles (**Tableau 1**), et la vaccination a pu débuter plus tôt que la date attendue, en décembre 2020. De nombreux autres vaccins sont en phase de développement préclinique ou clinique, avec des modes d'action et des protocoles variés.

Les vaccins utilisés actuellement sont sûrs et efficaces. Les vaccins à ARN messenger sont nouveaux car la technologie permettant le transport

de la molécule d'ARN au sein des cellules, c'est-à-dire la capsule de nanoparticules lipidiques entourant la molécule d'ARN, est nouvelle. Après incorporation de la molécule d'ARN par les cellules musculaires, la machinerie de traduction synthétise les protéines «spike» de la couronne du coronavirus qui sont ensuite excrétées et phagocytées par les cellules présentatrices d'antigènes. Ces dernières initient la réponse immunitaire impliquant les lymphocytes T et B. Les lymphocytes B synthétisent des anticorps spécifiquement dirigés contre la protéine «spike», ce qui permet à l'individu immunisé de ne pas contracter la maladie (1). Il est important de démystifier les vaccins à ARN auprès des patients: la molécule d'ARN est peu stable, rapidement dégradée et elle ne peut pas intégrer notre ADN.

Actuellement, 3 variants majeurs du coronavirus sont décrits: les variants britannique, sud-africain et brésilien. Tous partagent la même mutation N501Y située dans la séquence d'ADN codant pour la protéine «spike», qui rend le virus plus contagieux. En outre, les variants sud-africain et brésilien portent la mutation E484K, qui rendrait les vaccins actuels moins efficaces.

Tableau 1:

Vaccins actuellement disponibles.

Firme	Type de vaccin	Nombre de doses	Taux d'efficacité attendu
Moderna®	ARN	2	90-95%
Pfizer-BioNTech®	ARN	2	90-95%
Oxford-AstraZeneca®	Vecteur viral	2	70-80%
Gamaleya (Sputnik V)®	Vecteur viral	2	90-95%
Janssen Pharmaceutica -Johnson & Johnson®	Vecteur viral	1	> 80%
Novavax®	Protéine recombinante avec booster	2	85-90%
Sinovac (CoronaVac)®	Virus inactivé	2	50-60%

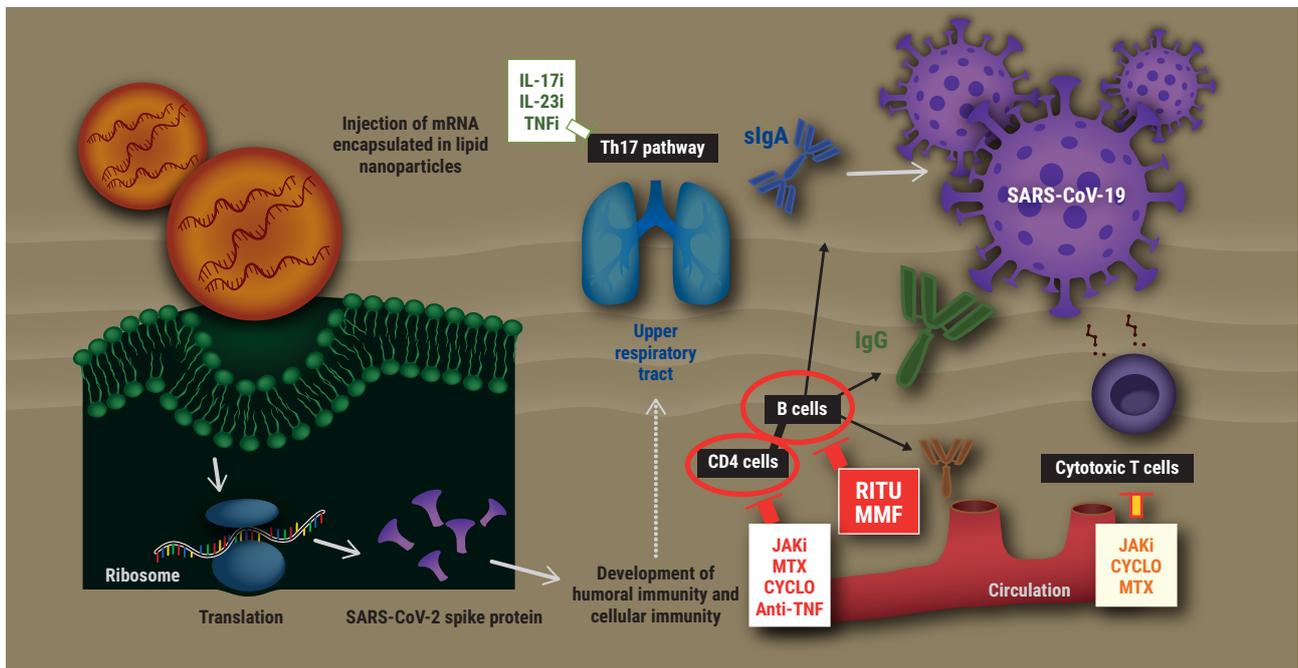


Figure 1: Cibles des médicaments immunosuppresseurs et biologiques utilisés en dermatologie dans le contexte d'une immunisation post-vaccinale contre le SARS-CoV-2.

© Reinhart Speeckaert

Afin d'arrêter la propagation du virus, la couverture vaccinale doit être suffisante: le pourcentage minimal de citoyens vaccinés est calculé en tenant compte de la contagiosité du virus et du taux d'efficacité du vaccin. En raison de l'émergence de variants plus contagieux, il faut à la fois des vaccins avec une efficacité élevée et une couverture vaccinale suffisante.

Différentes stratégies nous permettront à l'avenir de sortir de cette pandémie: le développement d'antiviraux spécifiques, de nouveaux vaccins contre les variants émergents et de vaccins se basant sur le mécanisme de celui de la fièvre jaune, qui garantit une immunisation à vie avec une seule injection. À court terme, il faut motiver les citoyens à se faire vacciner. Si le vaccin ne deviendra probablement pas obligatoire, il faut s'attendre à des restrictions pour les citoyens non vaccinés.

GESTION DES IMMUNOSUPPESSEURS & VACCINATION

Reinhart Speeckaert (UGent) a abordé le thème de la gestion des traitements systémiques et biologiques chez nos patients qui sont vaccinés contre le Covid-19. Les recommandations varient quelque peu selon les pays et les groupes d'experts. Elles se basent notamment sur les études disponibles concernant la réponse vaccinale des patients sous immunosuppresseurs pour d'autres vaccins, comme celui contre la grippe ou le pneumocoque.

La vaccination a pour but de développer une immunité protectrice contre la protéine «spike» du coronavirus. L'immunité humorale est la plus protectrice: les lymphocytes B et T CD4+ permettent la synthèse d'anticorps spécifiques qui vont neutraliser le virus avant qu'il ne rende

malade l'individu. On considère que le vaccin est efficace lorsqu'il induit une séroconversion, c'est-à-dire passer d'un taux faible d'anticorps circulants pré-vaccinal à un taux plus élevé post-vaccinal. L'immunité cellulaire, quant à elle, via l'action des lymphocytes T CD8+, joue un rôle dans la réponse immunitaire lorsque l'individu est déjà infecté par le SARS-CoV-2.

Comprendre la physiopathologie (**Figure 1**) nous donne les clés pour décider quels traitements interrompre ou poursuivre, même s'il n'existe pas de protocole validé. Le rituximab doit être interrompu 3 à 6 mois avant la vaccination, sous peine de ne pas synthétiser d'anticorps car le stock de lymphocytes B est déplété. Le mycophénolate mofétil va également compromettre la réponse vaccinale et devrait être interrompu, mais il n'y a pas de données concernant la durée pendant laquelle il doit être arrêté.

En ce qui concerne la ciclosporine et le méthotrexate, leur demi-vie est courte. La réponse vaccinale serait diminuée mais suffisante en cas de poursuite du traitement. Un arrêt du traitement de 2 semaines après la vaccination peut améliorer la séroconversion. Les anti-JAK agissent sur les lymphocytes également, donc on s'attend à une moins bonne réponse vaccinale. Une pause de 2 semaines ne permet cependant pas de l'améliorer.

Les anti-TNF α ne peuvent *a priori* pas être arrêtés, sous peine d'une poussée de la maladie dermatologique: les doses ne peuvent pas être espacées (à l'exception de l'étanercept). Si la réponse vaccinale attendue est diminuée, elle semble suffisante. Les anti-IL-17 et les anti-IL-23 peuvent être continués sans compromettre la réponse vaccinale. Si certains experts proposaient un délai de 2 semaines entre la vaccination et l'injection du biologique, les nouvelles recommandations sont de poursuivre le biologique

Tableau 2:

Conduite à tenir pour la vaccination anti-Covid en fonction des antécédents du patient (3).

Proceed with vaccination	Special precautions	Vaccination contra-indicated
<p><u>Patient history</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Personal history of atopy • Local reaction to vaccines • NSAID hypersensitivity • Family history of allergies 	<p><u>Patient history</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaxis to different drug classes • Anaphylaxis to vaccine • 'Idiopathic' anaphylaxis • Mast cell disorder 	<p><u>Patient history</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior anaphylaxis to same Covid vaccine • Prior anaphylaxis to component (e.g. polyethylene glycol)
<p><u>Action</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Standard vaccination 	<p><u>Action</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider referral to allergologist • Assess polyethylene glycol allergy • 30 minutes observation period • No data regarding pretreatment 	<p><u>Action</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider referral to allergologist • Do not use the same Covid vaccine • Use different vaccine if available

indépendamment de la vaccination afin de simplifier la prise en charge. Un doute subsiste concernant les anti-IL-17, qui pourraient diminuer l'immunité au niveau des muqueuses car la voie de signalisation TH17 permet aux anticorps IgA d'être transportés au niveau des voies respiratoires supérieures, mais l'immunité conférée par les IgA n'est pas capitale et est peu induite par une vaccination intramusculaire. L'omalizumab et le dupilumab peuvent être continués sans problème.

En conclusion, tous les vaccins actuellement disponibles sont «non vivants» et peuvent être prescrits chez les patients sous immunosuppresseur. L'initiation d'un traitement biologique ne doit pas être retardée *a priori*, sauf peut-être pour les anti-TNF α . Hormis pour le rituximab, où l'arrêt est nécessaire pour obtenir une réponse vaccinale, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement immunosuppresseur ou biologique est sujette à débat. La décision doit être prise en concertation avec le patient, en tenant compte de la balance bénéfices/risques individuelle.

ALLERGIE AUX VACCINS

Une étude sociologique montre que la sécurité des vaccins constitue l'une des préoccupations principales des Européens concernant la vaccination. Dans le contexte actuel de méfiance face aux vaccins anti-Covid, **Martine Grosber** (VUB) évoque les allergies aux vaccins.

Rappelons que les allergies aux vaccins sont bien plus rares que les effets secondaires non allergiques. En particulier, l'anaphylaxie est très rare. Son diagnostic positif est posé grâce aux critères de Sampson. Elle doit être différenciée d'un malaise vagal. Les cas d'anaphylaxie secondaires à la vaccination contre le Covid-19 sont très rares, avec une prévalence de 4,7 par million de doses pour le vaccin Pfizer et de 2,5 par million de doses pour le vaccin Moderna (2). Elle survient toujours dans les 30 minutes suivant l'injection, et aucun décès n'a été rapporté jusqu'à présent.

Qui sont les patients à risque de réaction sévère dans les suites d'une vaccination anti-Covid et quelles sont les précautions à prendre (**Tableau 2**)?

Ni l'atopie ni un antécédent de réaction locale à un vaccin ne constituent une contre-indication. Une vaccination standard est recommandée, c'est-à-dire 15 minutes d'observation après injection en présence d'un médecin avec de l'adrénaline et un kit de secours à disposition.

À l'inverse, le vaccin est *a priori* contre-indiqué en cas d'allergie avérée au vaccin ou à l'un de ses composants. Il faut en première intention chercher une alternative sans ce composant. L'allergène suspecté d'être responsable de l'anaphylaxie aux vaccins Pfizer et Moderna est le polyéthylène glycol (PEG). Pour ces patients, le vaccin AstraZeneca, exempt de PEG, est proposé, avec une période d'observation de 30 minutes post-injection.

Un patient atteint de mastocytose est plus à risque de réaction systémique. La période d'observation post-vaccinale doit être de 30 minutes, et il faut préférer pour ces patients les vaccins à une seule injection. Si le patient a un antécédent d'anaphylaxie à un médicament, à un vaccin ou sans cause retrouvée, il est intéressant de réaliser un bilan allergologique.

Dans le cas d'une anaphylaxie au vaccin anti-Covid, des prick tests ne peuvent pas toujours être réalisés avec le vaccin car chaque dose est précieuse; des prick tests avec le PEG, allergène potentiel des vaccins Pfizer et Moderna, sont recommandés.

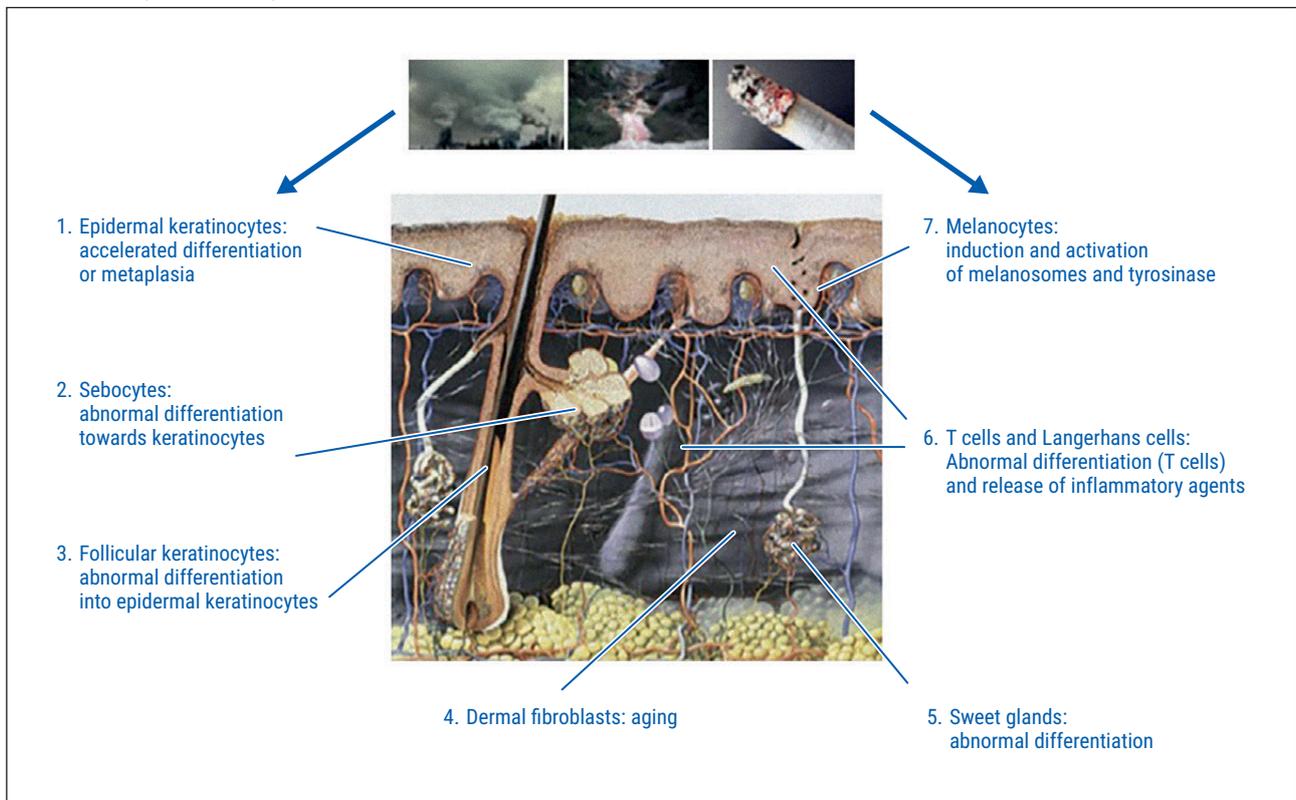
En conclusion, une anamnèse précise est importante lors du bilan pré-vaccinal. Afin de rassurer chaque patient, une évaluation de la balance bénéfices/risques de la vaccination, et de la maladie contre laquelle elle protège, doit être personnellement discutée.

LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS DANS LA VIE QUOTIDIENNE

Comme l'a rappelé **Philippe Jorens** (UZ Antwerpen), un perturbateur endocrinien (PE) est un agent exogène qui interfère avec la synthèse, la sécrétion, le transport ou l'élimination des hormones endogènes et qui vient, par une action agoniste ou antagoniste, perturber les fonctions d'homéostasie, de développement, de reproduction

Figure 2:

Schéma de l'impact de divers perturbateurs endocriniens sur les structures cutanées (4).



ou de comportement. Les PE influencent le fonctionnement du corps humain par le biais de 6 mécanismes principaux identifiés: via les récepteurs aux estrogènes, via les récepteurs PPAR γ , en modifiant la fonction thyroïdienne ou celle des cellules β pancréatiques, en interférant avec les adipokines ou encore avec la différenciation des adipocytes.

On distingue deux types de PE. Tout d'abord, les perturbateurs liposolubles persistants et stockés dans la graisse, avec en tête de file les polychlorobiphényles (PCB). Ensuite, les perturbateurs hydrosolubles, dont les principaux sont les phtalates et le bisphénol A, qui sont retrouvés dans les plastiques pour leur rôle de plastifiant.

Au niveau cutané, les PE peuvent être responsables de multiples pathologies par divers mécanismes (Figure 2): xérose, dyschromie, vieillissement cutané prématuré, cancer cutané, dermatose inflammatoire ou allergique. Par exemple, les PCB peuvent être responsables de xérose, d'hyperpigmentation ou de chloracnée, et les phtalates peuvent être à l'origine de dermatite de contact allergique.

Diverses sources de PE sont identifiées: les médicaments, les pesticides, les produits industriels, les cosmétiques... Les portes d'entrée principales des PE dans l'organisme sont l'alimentation et l'inhalation. Les dispositifs intraveineux comme ceux utilisés aux soins intensifs sont une source importante de phtalates.

Les PE peuvent pénétrer dans l'organisme de manière plus faible par voie transdermique,

et le rôle pathogène d'une exposition cutanée à un PE reste à déterminer. Les PE identifiés dans les produits à usage cutané sont les phtalates, le bisphénol A, les parabènes, les composés perfluorés, le triclosan, les sels d'aluminium et les filtres UV comme l'oxybenzone (5). Comme le souligne Philippe Jorens, il est important de prôner l'utilisation de crèmes solaires car le bénéfice en termes de prévention de cancers cutanés est supérieur au risque potentiel entraîné par la présence des PE dans ces produits, dont les concentrations sont par ailleurs faibles.

En conclusion, retenons que les perturbateurs endocriniens sont présents partout, même si de nouvelles réglementations interdisent certains composés ou limitent leur concentration autorisée. Il faut cependant les éviter au maximum afin de limiter leurs effets sur notre organisme. ■

Références

1. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020;580(7805):576-7.
2. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA* 2021 Feb. Doi: 10.1001/jama.2021.1967.
3. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J* 2021;14(2):100517.
4. Ju Q, Zouboulis CC. Endocrine-disrupting chemicals and skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord* 2016;17(3):449-57.
5. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16(4):373-83.