



La médecine collaborative au service de tous

Tribune libre RESO

Dermatoses inflammatoires chroniques : à quand le déconfinement thérapeutique ?

Dans la Guerre des mondes, roman de science-fiction publié par H.G Wells en 1898, des créatures extraterrestres redoutables menacent d'anéantir le genre humain incapable de leur faire face. Ces créatures ne sont finalement vaincues que par des microbes dont aucune immunité patiemment acquise ne les préserve. Etant compagnon de longue date du monde microbien, le genre humain est épargné.

Bruno Latour, anthropologue, dit que nous ne sommes pas en guerre contre le virus SARS-CoV2. Que nous sommes en accommodement. Que nous aurons à trouver des accommodements avec ce virus comme avec tous ceux qui, par milliards au cours des millénaires, sont venus peupler nos cavités et nous habiter. Et avec lesquels nous avons fini par vivre en bonne intelligence, ou tout au moins dans un état de stabilité.

Le 5 mars 2020, à l'aube de l'épidémie française de coronavirus, les membres du comité scientifique du groupe RESO signaient une note d'information sur l'utilisation des immunosuppresseurs (IS) dans les dermatoses inflammatoires chroniques (DIC). Les propositions émises se voulaient prudentes, prônant le report des initiations et la discussion au cas par cas d'un arrêt de la molécule selon la sévérité de la pathologie et la fragilité du sujet. Elles terminaient par ce point : « Il existe actuellement beaucoup d'incertitudes sur ce nouvel agent viral et ces préconisations sont susceptibles d'évoluer au fur et à mesure de l'avancée des connaissances ». En ce début mai, il est temps de faire un point d'étape après le choc frontal que nous a fait subir la COVID-19.

Quelques jours après cette note d'information, je rejoignais les équipes œuvrant dans les unités COVID de mon hôpital. Aux côtés des pneumologues et infectiologues, mais également de toutes les autres



La médecine collaborative au service de tous

spécialités médicales, contraints en urgence à prendre en charge la défaillance respiratoire et de se familiariser avec un nouvel organe [organe ? organisme ?]. J'ai rarement assisté à une telle fulgurance dans l'accumulation de données et d'informations nouvelles. Au travers de groupes what's app, de mails, de webinars youtube, de réunions de crise, d'informations échangées dans un couloir, nous avons dû compléter et réviser chaque jour nos attitudes médicales.

Nous qui pensions avoir affaire à un virus respiratoire, et faire face à une épidémie de pneumonies virales, nous avons appris au jour le jour toutes les subtilités et complexités de ce virus. Nous avons notamment découvert le caractère très prothrombogène du sepsis et son lot d'embolies pulmonaires, sa capacité à décompenser les diabètes parfois sous forme d'acidocétoses redoutables, son retentissement sur de multiples organes chez les patients les plus sévères (un tiers de patients COVID dialysés dans notre réanimation). Certains patients sont entrés en état de choc, état que nous pensions être l'apanage des bactéries, et nous avons découvert le terme de « sepsis viral » [1]. Une "épidémie" de photos de pseudo engelures a fleuri sur les smartphones et nous nous interrogeons toujours pour savoir s'il existe réellement une sémiologie dermatologique du virus à type de vasculopathies thrombosantes et inflammatoires, ou si nous avons été égarés par une obsession "covidienne" [2]. Tout récemment, les pédiatres ont été alertés par des cas sévères de pathologies inflammatoires et de myocardites s'apparentant à une maladie de Kawasaki incomplète... In fine ce virus respiratoire apparaît chaque jour d'avantage comme une maladie de l'endothélium vasculaire.

Les comorbidités associées aux formes sévères sont d'ailleurs bien particulières. L'âge bien évidemment, mais aussi le sexe, masculin. L'obésité, même légère. Et celles lésant l'endothélium vasculaire : hypertension artérielle, cardiopathies et diabète. Mais celles que l'intuition nous aurait amenés à évoquer ne semblent pas faire partie de la liste. Nos pneumologues ont reçu dans les unités COVID bien peu de leurs patients BPCO et asthmatiques (se sont-ils mieux confinés ?). Nos réanimateurs nous ont fait part très tôt de leur étonnement de recevoir dans leurs lits si peu de patients tabagiques. Cette relation paradoxale étrange entre nicotine et virus commence à être explorée. Nous n'avons reçu que très peu de patients VIH ou drépanocytaires. Nous avons été surpris du nombre de patients nés étrangers d'origine africaine ou nés de parents nés en Afrique et nous ne savons pas l'expliquer. Une épidémiologie précise sera faite un jour et nous verrons alors si cela tient à un biais d'échantillonnage ou à une bizarrerie supplémentaire de cette infection.



La médecine collaborative au service de tous

Sur le plan épidémiologique, les pays pourtant frontaliers au sein d'une même zone sont très diversement affectés. La gestion sanitaire de chaque gouvernement est vertement questionnée à l'aune du taux de mortalité comparé à ceux des pays voisins. On ne peut pourtant qu'être surpris par la mortalité élevée en Espagne comparée à celle beaucoup plus faible de son voisin le Portugal et 50 fois supérieure à celle constatée... en Grèce (d'avantage de lits de réanimation ?). Ces disparités sont-elles uniquement le fait de politiques sanitaires ou existe-t-il des susceptibilités génétiques face au virus inégalement réparties dans les peuples ? [3]

La COVID (puisque le féminin doit être adopté pour désigner la maladie due au SARS-CoV2) n'est pas une simple pneumonie virale. C'est un état infectieux très complexe dans son histoire naturelle et sa physiopathologie. La maladie peut être biphasique et conduire, après une première phase d'expansion virale classique, à un état très inflammatoire marqué par une dégradation des fonctions respiratoires (orage cytokinique). Dans notre unité, nous avons appris à surveiller comme le lait sur le feu les patients qui, après le 7^e jour, augmentaient leurs besoins en oxygène et voyaient leurs taux de CRP et ferritine s'envoler. L'infection évolue en plusieurs phases, et les périodes de J0 à J7, de J7 à J10 puis après J10 ont chacune leurs caractéristiques. Chacune de ces fenêtres temporelles invite probablement à une réponse thérapeutique différente (antiviraux, inhibiteurs des interleukines...). Dans notre unité, après l'usage compassionnel de l'hydroxychloroquine, de l'azythromycine et d'autres anti-viraux, nous avons utilisé pour certains patients menacés par l'asphyxie le tocilizumab (Anti IL-6) et la corticothérapie à forte dose.

L'orage cytokinique (cytokine storm) est décrit comme un état d'hyperréactivité immunitaire s'apparentant au syndrome d'activation macrophagique, ou syndrome de relargage cytokinique [4]. Les cytokines en cause nous sont familières (IL-17, IL-6, IL-1).

Pour contrer ce syndrome de relargage cytokinique, de nombreuses molécules immunosuppressives ont été employées. Nous les connaissons bien comme faisant partie de l'arsenal thérapeutiques des DIC (anti IL-6 tocilizumab utilisé par les rhumatologues, Anti Il-1, adalimumab, anti Il-17 ixekizumab, anti JAK baracitinib...). Un éditorial appelle à des essais urgents étudiant l'efficacité des anti TNF [5]. Des essais ouverts font état de l'efficacité prometteuse du tocilizumab et de nombreux essais sont en cours dans le monde utilisant différents IS au cours de cette phase hyper immune délétère.

Si certaines phases bien particulières de cette infection tirent bénéfice de l'utilisation d'IS et d'anti-interleukines, n'en tirons pas la conclusion hâtive



La médecine collaborative au service de tous

que les IS protégeraient nos patients d'une forme sévère de COVID-19. Tout est question de temporalité et de phases dans la réaction immunitaire [6]. Et l'emploi des IS est peut-être à double tranchant. Délétère dans la phase virale par inhibition de la production d'interféron et du recrutement des cellules immunocompétentes, et bénéfiques dans la phase inflammatoire dérégulée en minimisant l'orage cytokinique [7].

La question cruciale pour nous prescripteurs est : les IS représentent-ils pour nos patients en dermatologie un risque accru de forme plus sévère de COVID, d'hospitalisation, voire de décès [8-10] ?

Les IS, par tous leurs effets sur le recrutement et la différenciation des cellules immunocompétentes, pourraient théoriquement augmenter la susceptibilité de contracter le virus, de diminuer sa clairance. Théoriquement, oui. Mais dans cette infection les belles théories sont parfois contredites. Sur le papier, les fumeurs auraient dû payer un plus lourd tribut à cette affection. Nous savons qu'il n'en est rien, au contraire. Alors qu'en est-il en vie réelle ? Possède-t-on on des données ? Très peu, en réalité.

Rappelons que l'enseignement des épisodes précédents d'épidémie à coronavirus (SRAS-CoV et MERS-CoV) [11] n'avait pas mis en évidence de sur-risque chez les patients immunodéprimés. Comparaison n'est pas raison mais, à ma connaissance, nos patients pourtant insuffisamment vaccinés (de l'ordonnance remise jusqu'au deltoïde du patient, tout un chemin...), ne vivent pas dramatiquement chaque épisode d'épidémie de grippe hivernale. Dans plusieurs études randomisées, le taux d'infection des voies aériennes supérieures apparaît similaire sous biologiques comparé au placebo [12].

Concernant la COVID-19, les données épidémiologiques chinoises ne montrent pas que l'immunodépression au sens large soit associée à une évolution plus tragique [13]. Mais il est difficile d'extrapoler d'un pays à l'autre et cela ne répond pas à la question de l'utilisation des DIC. Les agences de santé publique françaises nous apprennent dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire récent que sur 3192 patients hospitalisés en réanimation pour infection à COVID, 6% présentaient une immunodéficiences. Mais immunodéficiences est un terme générique large, et la proportion d'immunosuppression induite par une thérapeutique fait défaut. Des groupes de recherche en rhumatologie et gastroentérologie se sont constitués en urgence pour recenser et décrire les infections à COVID chez leurs patients sous IS pour maladies rhumatismales. Mais ces données



La médecine collaborative au service de tous

sont largement biaisées car seuls les cas les plus sévères sont rapportés, pouvant offrir à tort une information anxiogène [14].

Des collègues italiens, exerçant souvent en "zone rouge" du nord de l'Italie, prenant en charge des cohortes de patients atteints de rhumatismes inflammatoires sous IS et biothérapies, ne font pas état d'un sur-risque. Il s'agit de données partielles provenant de consultations téléphoniques de leurs patients suivis pour IS en période de confinement (320 patients). Elles n'ont qu'une valeur relative mais un signal inquiétant ne semble pas toutefois en ressortir [15]. Les données les plus larges en dermatologie émanent d'Italie où un groupe de dermatologues a examiné la sévérité de l'infection dans une population de 5206 patients psoriasiques du nord du pays traités par biothérapies au cours des mois de mars et avril 2020. L'exhaustivité des données était assurée par le recueil des dossiers hospitaliers ou l'appel direct des patients. Ces données sont rassurantes puisque aucun décès n'est à déplorer et que seules 4 hospitalisations ont été observées chez des patients comorbides pour le diabète et l'hypertension. Ce taux de décès nul est donc inférieur à celui de la population générale (1.6/100.000) et un peu inférieur concernant les hospitalisations [16]. Une autre étude, en « zone rouge » lombarde milanaise, concernant 1193 patients psoriasiques sous biothérapies ou apremilast, retrouve à la fin avril une absence d'infection à COVID chez 98% de leurs patients. Seuls 22 patients avaient été infectés dont 15 placés à domicile en quarantaine et 5 hospitalisés. Aucune issue tragique (passage en réanimation ou décès) n'était à déplorer [26].

Il est maintenant temps d'établir les conditions du déconfinement thérapeutique de nos patients. Comme nous le voyons, confiner est plus aisé que déconfiner. Interdire plus simple que de permettre. Mais c'est sur le sable mouvant d'une littérature parcellaire, de données contradictoires, d'une difficulté de synthèse face au flot d'informations que nous devons fonder nos prises de décisions. Certains confrères ont préconisé l'interruption des IS durant la phase épidémique [17]. Cette recommandation d'une prudence extrême oublie que les DIC sont des maladies souvent handicapantes, que l'infection à COVID n'est pas un orage de soir d'été qui s'apaisera à la nuit, que le virus n'éteint pas les autres affections et la nécessité de les traiter, que nous aurons longtemps à composer avec ce risque.

Plusieurs questions doivent être posées en amont de nos décisions. Peut-on d'avantage préciser le risque lié au COVID chez nos patients sous IS ? Par le biais d'études épidémiologiques plus larges ? En interrogeant les grandes bases de données de santé publique (CPAM) qui doivent fourmiller d'informations utiles à croiser entre médicaments dispensés et séjours



La médecine collaborative au service de tous

hospitaliers ? Faut-il hiérarchiser, comme le proposent certains, les IS selon le risque infectieux induit ? S'il est clair que certaines de nos molécules n'induisent aucun risque infectieux (rétinoïdes, dupilumab, omalizumab, apremilast), existe-t-il une hiérarchie du risque entre ciclosporine, methotrexate et différentes biothérapies ? [18] Devons-nous adopter des attitudes différentes selon l'âge et les comorbidités, sachant que nos patients psoriasiques présentent davantage d'états morbides à risque de forme sévère de COVID que la population générale ? Devrons nous privilégier chez certains – au détriment parfois de l'efficacité - des molécules peu ou pas impactantes sur l'immunité anti virale ? Comment intégrer le statut par rapport au virus : immunité prouvée, immunité probable, absence d'immunité, profession à risque tels que soignants ?

Actuellement l'EADV, la société italienne de dermatologie et l'International Psoriasis Council recommandent de poursuivre les traitements par IS et de ne les suspendre qu'en cas d'infection présumée ou confirmée à COVID. Les autres groupes de spécialité utilisant couramment les IS ont émis des recommandations similaires [19]. Mais c'est oublier que nos traitements sont souvent de longue durée d'action. Qu'on ne peut éteindre l'immunodépression aussi simplement qu'une ampoule. Que les traitements à demi-vie longue, notamment dans le psoriasis, exerçant une rémanence d'action sur plusieurs mois, sont également les plus efficaces et les moins contraignants.

Toutes ces contraintes et ces questions en suspens devront être prises en comptes dans nos choix de prescripteurs [20-25]. Nous devons, comme d'autres, faire de la politique : adopter des choix raisonnables, arbitrer face au risque, assumer les incertitudes. Deux choses sont certaines : les DIC seront tout aussi handicapantes qu'auparavant et le virus sera présent dans notre quotidien des mois, voire des années. Encore une fois, il nous faudra nous en accommoder.

Dr Edouard Begon,
Secrétaire Général de Resopso

Dermatologue, praticien hospitalier, Chef de service CH Pontoise (95), consultation psoriasis Hôpital Saint-Louis Paris (75)

Publiée le 4 mai 2020.



La médecine collaborative au service de tous

Références

- [1] Li H. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020 Apr 17.
- [2] Bouaziz JD et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* Apr 27.
- [3] <https://public.tableau.com/profile/dca.domie#!/vizhome/COVID-19MONDETauxdedcsparpays/TauxDcs>
- [4] Henderson LA et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020. Apr 15
- [5] Feldmann M et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet*. 2020. Apr
- [6] Ritchie AL et al. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet*. 2020. Apr
- [7] Lagunas-Rangel FA. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patient. *J Med Virol*. 2020.
- [8] Amerio P et al. COVID-19 and psoriasis : should we fear for patients treated with biologics? *Dermatol Ther*. 2020. Apr
- [9] Megna M et al. Biologics for psoriasis in COVID-19 era: what do we know? *Dermatol Ther*. 2020. Apr 27
- [10] Torres T et al. Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic. *Am J Clin Dermatol*. 2020
- [11] Hui DS et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018
- [12] Lebwohl M et al. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020 May
- [13] Li X. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr 12
- [14] Gianfrancesco MA et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol*. 2020 April 16.
- [15] Monti S et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020. May
- [16] Gisondi P et al. The impact of COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biologic therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. Apr 28
- [17] Conforti C et al. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020. Mar
- [18] Price KN et al. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2020. May
- [19] Ceribelli A. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun*. 2020.may.



La médecine collaborative au service de tous

- [20] Wollenberg A et al. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Mar
- [21] Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. Mar
- [22] Gisondi P et al. Dermatologists and SARS-CoV-2: The impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020
- [23] Freeman EE et al. Creating Dermatology Guidelines for Covid-19: The Pitfalls of Applying Evidence Based Medicine to an Emerging Infectious Disease. *J Am Acad Dermatol.* 2020. Apr
- [24] Shap P et al. Use of systemic immunomodulatory therapies during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020. Apr
- [25] Megna M et al. Biologics for psoriasis patients in the COVID-19 era: more evidence, less fears. *J Dermatol Treat.* 2020. Apr
- [26] Damiani G et al. Biologics increase the risk of SARS- CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during RED-ZONE declaration. *Dermatol Ther.* 2020

