

Réactions cutanées indésirables à des vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ARNm chez 3 patients : spectre de gravité

Sarah Edgerley MD, Samira Jeimy MD PhD, Rongbo Zhu MD

■ Citation : *CMAJ* 2022 June 13;194:E807-11. doi : 10.1503/cmaj.220435-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220435

Cas n° 1

Une fillette de 7 ans en bonne santé a reçu sa première dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2 BNT162b2 de Pfizer-BioNTech à la partie supérieure du bras. Quarante-huit heures plus tard, elle a présenté un érythème, une induration et une éruption papulaire prurigineuse au point d'injection (figure 1). On n'a noté aucune lésion des muqueuses, douleur articulaire, fièvre ou atteinte systémique. Elle n'avait aucun antécédent d'eczéma, d'asthme ou d'allergies à des aliments, à des médicaments ou à du venin.

Son médecin de famille lui a prescrit des anti-H1 oraux. Les symptômes sont rentrés dans l'ordre en l'espace de 5 jours sans récurrence, et les antihistaminiques ont été cessés. Nous avons ensuite examiné l'enfant et posé un diagnostic de « bras COVID-19 », soit une hypersensibilité cutanée retardée, secondaire à l'administration du vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm. Nous avons informé la famille que d'autres réactions cutanées pouvaient survenir, mais qu'elles ne sont pas une contre-indication à de futurs vaccins.

Cas n° 2

Un homme de 55 ans ayant des antécédents d'urticaire chronique spontanée sans œdème de Quincke a reçu sa troisième dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2. Il n'avait eu aucune complication avec ses vaccins précédents, y compris ses 2 premières doses de vaccins anti-SRAS-CoV-2 (AstraZeneca AZD1222 et Pfizer-BioNTech BNT162b2). Vingt-quatre heures après sa troisième dose (Moderna mRNA-1273), il a présenté un œdème de Quincke aigu et de l'urticaire (figure 2). Il n'a présenté aucune atteinte systémique (gastro-intestinale, respiratoire, cardiaque) pouvant suggérer une réaction anaphylactique ni aucune lésion des muqueuses, cloque, fièvre ou arthralgie.

Nous avons examiné le patient et diagnostiqué une poussée d'urticaire chronique spontanée avec œdème de Quincke secondaire à une activation immunitaire post-vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm. Les poussées sont fréquentes après le déclenchement d'une réponse immunitaire due à une infection ou à un vaccin.

Points clés

- Les réactions cutanées sont des effets indésirables rares qui peuvent survenir après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 par suite d'une activation immunitaire.
- Les réactions cutanées localisées retardées (« bras COVID-19 ») et l'urticaire aiguë isolée avec ou sans œdème de Quincke peuvent être prises en charge de manière conservatrice et ne sont pas des contre-indications aux vaccinations ultérieures.
- Il faut informer les patients qui présentent un « bras COVID-19 » ou une urticaire isolée avec ou sans œdème de Quincke que des réactions cutanées peuvent se manifester de nouveau lors de doses ultérieures, mais qu'elles sont généralement plus bénignes et plus brèves; elles peuvent être atténuées par la prise d'anti-H1 oraux en prémédication.
- L'érythrodermie et les graves réactions cutanées indésirables post-vaccination anti-SRAS-CoV-2 sont rares, mais il faut les reconnaître et les traiter rapidement, le cas échéant; ce sont des contre-indications aux doses ultérieures.

Ses symptômes ont été soulagés par la prise d'anti-H1 et sont rentrés dans l'ordre en l'espace d'une semaine. On l'a informé qu'une crise d'urticaire isolée, avec ou sans œdème de Quincke, ne constituait pas une contre-indication à d'autres doses éventuelles. Nous lui avons suggéré des anti-H1 en prémédication pour prévenir une récurrence des symptômes.

Cas n° 3

Une femme de 56 ans souffrant d'œsophagite éosinophilique, d'asthme, d'eczéma, de rhinite allergique et d'hypothyroïdie a reçu pour sa troisième dose le vaccin Moderna mRNA-1273. Elle n'avait présenté aucune complication après ses 2 premières doses, mais 3 jours après sa troisième dose, elle a développé un érythème douloureux en relief au thorax (figure 3A). Elle n'a pas présenté d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'arthralgie, de fièvre ou d'atteinte systémique. Deux semaines après son déclenchement, l'érythème s'est étendu par coalescence à la presque



Figure 1 : Fillette de 7 ans ayant présenté un érythème papulaire prurigineux induré au point d'injection 48 heures après l'administration de sa première dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm.

totalité de la surface corporelle (figure 3B). La patiente a manifesté une exfoliation et une desquamation débutant par les membres inférieurs, sans cloques ni atteinte des muqueuses. Son médecin de famille a commencé un traitement de 7 jours par prednisone (30 mg au jour 1, graduellement diminué par paliers de 5 mg/j) et lui a conseillé de prendre des anti-H1.

Malgré le traitement, 3 semaines après leur déclenchement, les symptômes ont progressé vers une érythrodermie généralisée (figure 3C) et la patiente a été hospitalisée en médecine interne. Elle a développé une lymphocytose ($12 \times 10^9/L$ [plage normale 4,0–10,0]), une neutrophilie ($8,9 \times 10^9/L$ [plage normale 2,0–7,5]) et une augmentation de ses taux de protéine C réactive (7,7 mg/L [normale ≤ 5]) et d'éosinophiles ($0,7 \times 10^9/L$ [plage normale 0,2–0,8]). Une semaine auparavant, alors qu'elle prenait des corticostéroïdes par voie orale, son taux d'éosinophiles était à $0,0 \times 10^9/L$, et des analyses de 2014 montraient une élévation chronique de sa numération éosinophilique, jusqu'à $0,7 \times 10^9/L$. Son hémoglobine, ses plaquettes, ses électrolytes, ses enzymes hépatiques, sa fonction rénale et la recherche d'auto-anticorps se situaient à l'intérieur des limites de la normale. On n'a noté aucune instabilité hémodynamique ni atteinte des organes cibles, lymphadénopathie et aucun œdème au visage.



Figure 2 : Un homme de 55 ans a présenté de l'urticaire et un œdème de Quincke après l'administration de sa troisième dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2. (A) Œdème de Quincke ou enflure au visage. (B) Urticaire ou papules aux membres.

Nous avons commencé un onguent de valérate d'hydrocortisone à 0,2%, 2 fois par jour, des émoullients topiques, des anti-H1, des anti-H2 et des analgésiques oraux. Une peau saine s'est formée sous les zones de desquamation et elle a reçu son congé de l'hôpital après 5 jours.

La patiente est ensuite passée à un traitement topique par fluocinonide à 0,05% et onguent de désoside à 0,05%. Un mois plus tard, elle a été vue en dermatologie; et le diagnostic d'érythrodermie a été confirmé. Comme ses symptômes se sont améliorés avec le traitement, aucune biopsie n'a été effectuée.

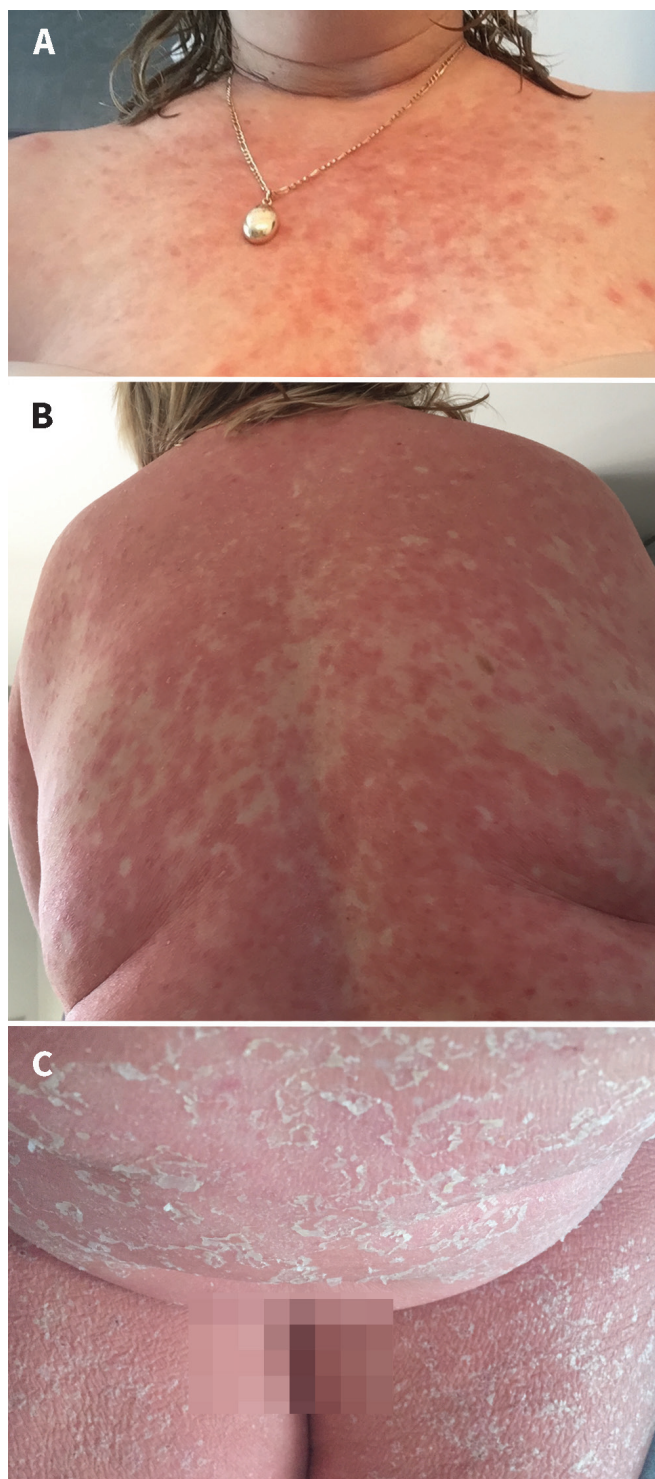


Figure 3 : Une femme de 56 ans a présenté une érythrodermie après l'administration de sa troisième dose de vaccin anti-SRAS-CoV-2. (A) Symptômes initiaux : érythème douloureux en relief au thorax. (B) Après 2 semaines : érythème marqué au dos et atteinte de plus de 90% de la surface corporelle. (C) Après 3 semaines : exfoliation et desquamation généralisées.

Son érythrodermie a été jugée secondaire à l'administration de son vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm. Nous l'avons revue par la suite et lui avons déconseillé de reprendre des vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ARNm.

Discussion

Environ 11,3 milliards de doses de vaccins anti-SRAS-CoV-2 ont été administrées dans le monde, dont 81,5 millions au Canada¹. La publication de rapports concernant une vaste gamme de réactions cutanées à la vaccination a suscité doute et appréhension de la part des médecins et des patients relativement aux doses subséquentes².

Une étude sur des effectifs de la santé ayant reçu des vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ARNm a fait état d'un taux d'incidence de symptômes cutanés de 1,9 % après la première dose³. Parmi ces cas, 17 % ont fait état de récurrence des réactions cutanées après la deuxième dose³. D'autres études ont estimé le taux de récurrence entre 8,5 % et 43 % lors des doses subséquentes^{4,5}. En date du 24 avr. 2022, en Ontario, le taux de déclaration de réactions indésirables post-vaccin anti-SRAS-CoV-2 (à ARNm ou non) était de 63,3 doses sur 100 000 administrées⁶. Les réactions allergiques cutanées composaient 22,7 % des événements⁶. Toutefois, ce taux est probablement sous-estimé, particulièrement en ce qui concerne les phénomènes bénins, plus susceptibles de ne pas avoir été signalés à un professionnel de la santé.

Réaction cutanée localisée retardée

Une réaction cutanée localisée retardée, aussi appelée « bras COVID-19 », est une réaction tardive au point d'injection, caractérisée par douleur, érythème, prurit et induration⁷. On la distingue des réactions aiguës communes au point d'injection, qui ont un déclenchement immédiat (< 1 j), une résolution rapide et une intensité moindre, comme on l'observe avec d'autres vaccins ou injections^{5,7}. Dans l'essai de phase III sur le vaccin Moderna mRNA-1273, 0,8 % et 0,2 % des patients ont respectivement présenté des réactions retardées au point d'injection après les premières et secondes doses⁸. Les symptômes peuvent débuter 2 jours après la vaccination, mais surviennent en général dans les 6–8 jours suivants et durent de 4–6 jours, comme chez notre cas n° 1^{2,7,8}. Les réactions suivant une seconde dose surviennent habituellement en l'espace de 2 jours, ont une durée médiane de 3 jours et sont généralement plus bénignes^{2,5,7,9}.

Des études d'observation ont révélé que plus de 80 % des patients qui présentent un « bras COVID-19 » sont des femmes^{2,4,5,7,10}. Cela peut être dû à un biais de déclaration, à une vaccination accrue chez les femmes au moment des études, ou à des différences spécifiques au genre dans la réponse immunologique aux vaccins^{4,5,7,10}. Dans ces études, les réactions cutanées localisées retardées ont été plus fréquentes après le vaccin Moderna mRNA-1273 qu'après les vaccins Pfizer-BioNTech BNT162b2 ou AstraZeneca AZD1222^{4,10}. Même si l'incidence et les taux de récurrence précis sont inconnus, des séries de cas ont montré que de 50,0 %–73,3 % des patients ayant réagi à leur première dose de vaccin ont présenté des symptômes après leur seconde dose^{2,7}. La plupart des réactions au second vaccin ont été semblables aux réactions au premier vaccin, ou moins prononcées⁵.

On ignore pourquoi certains patients ont développé des réactions cutanées localisées retardées, mais on croit qu'une réponse des lymphocytes T à l'excipient du vaccin, à une composante de l'ARNm ou à une nanoparticule lipidique, serait en cause^{7,10,11}. Certaines des biopsies effectuées ont révélé des infiltrats lymphocytaires périvasculaires et périfolliculaires superficiels, avec de rares éosinophiles et des mastocytes dispersés, laissant supposer une réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T^{2,10}.

Le traitement repose sur des mesures de soutien, l'application de compresses froides et la prise d'anti-H₁, d'analgésiques et de corticostéroïdes topiques^{2,7,10}. Les réactions cutanées localisées retardées sont bénignes et autorésolutives et ne constituent pas une contre-indication aux futures vaccins^{3,7,9}. Il faut informer les patients que les symptômes peuvent se manifester de nouveau lors de vaccinations futures, mais qu'ils sont généralement plus bénins et se manifestent et se résolvent plus rapidement^{5,7,9}. La prémédication au moyen d'anti-H₁ oraux est à conseiller pour réduire le risque de réactions ultérieures¹¹.

Urticaire avec ou sans œdème de Quincke

Une poussée d'urticaire avec ou sans œdème de Quincke peut se produire après toute activation immunitaire, qu'elle soit liée à un vaccin ou à une infection. Chez des receveurs de vaccins anti-SRAS-CoV-2 à ARNm, 1 étude a révélé que 0,4 % et 0,3 % des personnes respectivement développaient de l'urticaire et un œdème de Quincke après leur première dose³. Pour les personnes ayant réagi à la première dose, la récurrence de l'urticaire et de l'œdème de Quincke était de 3,3 % et de 2,6 %, respectivement³. Parmi celles qui n'avaient pas réagi à leur première dose, 0,6 % ont présenté de l'urticaire et 0,4 % un œdème de Quincke après leur seconde dose³.

Toutefois, 1 registre des réactions déclarées par les médecins après la vaccination anti-SRAS-CoV-2 à l'échelle des États-Unis a révélé des taux plus élevés; 13 % des réactions prenaient la forme d'urticaire, avec ou sans œdème de Quincke, et les trois quarts sont survenues après la première dose¹². Des taux d'incidence d'urticaire similaires ont été signalés en Espagne et 18,6 % de ces patients avaient des antécédents d'urticaire avec ou sans œdème de Quincke⁴. Dans cette cohorte espagnole, 41 % des réactions ont accompagné le vaccin de Pfizer-BioNTech, 25 % celui de Moderna et 34 % celui d'AstraZeneca⁴.

L'urticaire isolée avec ou sans œdème de Quincke peut survenir quelques jours après la vaccination anti-SRAS-CoV-2 et est jugée secondaire à la réponse immunitaire de l'hôte ou à une pseudoallergie liée à l'activation du complément. Il faut distinguer ce phénomène des réactions anaphylactiques rares, immédiates et gravissimes médiées par les immunoglobulines E (IgE)^{10,11}. L'anaphylaxie se manifeste quelques minutes après l'administration du vaccin et est associée à une atteinte d'autres organes cibles. L'urticaire et l'œdème de Quincke sont des symptômes cutanés, et lorsqu'ils apparaissent isolément, sans atteinte des appareils circulatoire, respiratoire ou digestif, ils ne répondent pas aux critères de l'anaphylaxie. Les médecins qui s'inquiètent d'une possible allergie aux vaccins devraient demander rapidement une consultation en allergologie pour des examens plus approfondis¹¹.

Le traitement repose entre autres sur les anti-H₁ ou, dans les cas plus graves, sur une corticothérapie orale^{9,12}. L'urticaire n'est pas une contre-indication aux doses de vaccin ultérieures et ne requiert pas une évaluation en médecine spécialisée^{5,10-12}. Les patients doivent être informés de la possibilité d'une récurrence lors de vaccinations futures en raison de l'activation immunitaire et on leur conseille une prémédication au moyen d'anti-H₁ oraux^{2,9,11}. Chez les patients qui ont une prédisposition connue aux éruptions cutanées lors de contacts avec des stressseurs, comme notre cas n° 2, qui avait des antécédents d'urticaire chronique spontanée, la prémédication au moyen d'anti-H₁ peut être envisagée, même en l'absence d'antécédents de réactions cutanées aux vaccins¹¹.

On peut utiliser n'importe quel anti-H₁ de seconde génération non sédatif en vente libre (cétirizine, loratadine, desloratadine, fexofénadine) ou sur ordonnance (bilastine, rupatadine) pour la prémédication ou le traitement. Les médecins pourraient suggérer jusqu'à 4 fois la posologie standard (comme cétirizine 40 mg/j ou bilastine 80 mg/j)¹³. Les anti-H₁ peuvent être maintenus jusqu'à la résolution des symptômes.

Graves réactions cutanées indésirables

Les graves réactions cutanées indésirables incluent un déclenchement tardif, des réactions médiées par les lymphocytes T, notamment la pustulose exanthématique aiguë généralisée, les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques, le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell. Même si elles sont rares après la vaccination anti-SRAS-CoV-2, les graves réactions cutanées indésirables doivent être identifiées et traitées sans délai étant donné qu'elles peuvent engager le pronostic vital⁹. Català et ses collaborateurs ont estimé que 20 % des réactions cutanées indésirables signalées après la vaccination anti-SRAS-CoV-2 étaient graves et 1 % étaient très graves (érythème érythrodermique exfoliatif, ulcéreux ou bulleux généralisé)⁴.

L'érythrodermie, ou dermatite exfoliative, est caractérisée par un érythème cutané et une desquamation qui touchent 90 % ou plus de la surface corporelle totale¹⁴. Elle a un vaste diagnostic différentiel. Elle survient le plus souvent par suite d'une exacerbation de dermatoses préexistantes, comme le psoriasis ou la dermatite spongiotique, mais peut aussi être causée par le lymphome T et les troubles paranéoplasiques^{9,14}. La vaccination peut entraîner une poussée des affections cutanées à médiation immunitaire, comme la dermatite atopique et le psoriasis, et on préconise une optimisation du traitement préventif.

L'érythrodermie peut se manifester comme une réaction indésirable isolée à un médicament, mais aussi comme une grave réaction cutanée indésirable. Comme l'illustre le cas n° 3, au début, on observe de petites plaques d'érythème qui après coalescence affectent la majeure partie de la surface corporelle et progressent vers l'exfoliation et la desquamation¹⁴. Les signes histopathologiques incluent spongieuse, acanthose, hyperkératose et infiltrats inflammatoires périvasculaires¹⁴. L'érythrodermie d'origine médicamenteuse peut être associée à des colloïdes, à des

lymphocytes et à une dégénérescence hydropique de la couche basale de l'épiderme¹⁴. Les résultats d'analyses de laboratoire peuvent inclure vitesse de sédimentation des érythrocytes augmentée, leucocytose, éosinophilie, hausse des IgE et anémie¹³.

Le traitement repose sur l'identification et l'arrêt des médicaments en cause ou la correction des facteurs étiologiques et des mesures de soutien. On suggère régulation de la température, nutrition appropriée, protection de la barrière cutanée, surveillance de l'équilibre liquidien, anti-H₁ et corticostéroïdes topiques¹⁴. Pour les symptômes graves, on peut opter pour une corticothérapie systémique; par exemple, prednisone 1 mg/kg/j, suivi d'un sevrage progressif¹⁴. Pour les réactions d'origine médicamenteuse, les symptômes rentrent habituellement dans l'ordre de 2–6 semaines après l'arrêt du médicament incriminé¹⁴. Pour les patients qui ont présenté une érythrodermie ou de graves réactions cutanées indésirables après l'administration d'un vaccin anti-SRAS-CoV-2 à ARNm, les doses ultérieures de vaccins contenant des excipients similaires, une composante d'ARNm ou des nanoparticules lipidiques sont contre-indiquées¹⁴.

Références

1. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization. Accessible ici : <https://covid19.who.int/> (consulté le 27 avr. 2022).
2. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021;384:1273-7.
3. Robinson LB, Fu X, Hashimoto D, et al. Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. *JAMA Dermatol* 2021;157:1000-2.
4. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol* 2022;186:142-52.
5. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: a registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol* 2021;85:46-55.
6. Adverse events following immunization (AEFIs) for COVID-19 in Ontario: December 13, 2020 to February 27, 2022. Toronto: Public Health Ontario; 2022. Accessible ici : https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/epi/covid-19-aei-report.pdf?sc_lang=en (consulté le 8 mars 2022).
7. Johnston MS, Galan A, Watsky KL, et al. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine. *JAMA Dermatol* 2021;157:716-20.
8. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al.; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2021;384:403-16.
9. Bellinato F, Maurelli M, Gisondi P, et al. Cutaneous adverse reactions associated with SARS-CoV-2 vaccines. *J Clin Med* 2021;10:5344.
10. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, et al. COVID-19 vaccines and the skin: the landscape of cutaneous vaccine reactions worldwide. *Dermatol Clin* 2021;39:653-73.
11. Jeimy S, Wong T, Song C. Immediate reactions after mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *CMAJ* 2021;193:E1842.
12. Anvari S, Samarakoon U, Fu X, et al. Urticaria and/or angioedema events secondary to mRNA COVID-19 vaccinations: updates from a national case registry. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(Suppl):AB314.
13. Sussman G, Hébert J, Gulliver W, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:7.
14. Cuellar-Barboza A, Ocampo-Candiani J, Herz-Ruelas ME. A practical approach to the diagnosis and treatment of adult erythroderma. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* 2018;109:777-90.

Intérêts concurrents : Samira Jeimy signale avoir reçu des honoraires de consultation en tant que membre d'un comité consultatif pour les sociétés Sanofi et GSK, et des honoraires en tant que conférencière pour les sociétés Miravo, AstraZeneca, Sanofi, Medexus, Stallergenes Grier et Novartis. Rongbo Zhu signale avoir reçu des honoraires en tant que conférencier pour la société AstraZeneca. Aucun autre intérêt concurrent n'a été déclaré.

Cet article a été soumis à l'examen des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement des patients et des parents de la jeune patiente.

Affiliations : Division d'immunologie clinique et d'allergologie, Département de médecine, Université Western, London, Ont.

Collaborateurs : Samira Jeimy et Rongbo Zhu ont contribué à la conception et à l'élaboration des travaux. Sarah Edgerley a rédigé l'ébauche du manuscrit. Tous les auteurs ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important du manuscrit; ils ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et assumé l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attributions (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Remerciements : Les auteurs remercient la D^{re} Fiona Lovegrove pour son aide et son soutien lors de l'évaluation et de la prise en charge de la dermatite exfoliative.

Correspondance : Rongbo Zhu, rongbo.zhu@sjhc.london.on.ca

La section Études de cas présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca.