

Revue générale

Réactions cutanées au vaccin anti-Covid

RÉSUMÉ : Les vaccins anti-Covid ont été mondialement distribués et en France, en octobre 2022, plus de 53 millions de Français étaient entièrement vaccinés. Une attention spéciale a été portée sur leurs effets secondaires.

Des réactions cutanées diverses au site d'injection, nommées Covid-arm, ont ainsi rapidement été décrites. Des réactions cutanées surtout retardées connues avec les vaccins telles que l'urticaire, les exanthèmes maculopapuleux mais aussi des réactions non connues, comme des syndromes Sweet-like et des placards inflammatoires multiples, ont été rapportées. Des exacerbations des dermatoses chroniques ont été notées dans les suites de la vaccination. Les pseudo-engelures rapportées suite à l'infection par le virus Covid-19 ont peu été décrites avec le vaccin anti-Covid.

Alors que les mécanismes inducteurs de ces réactions cutanées post-vaccinales ne sont pas connus, la tolérance des doses de vaccin suivantes est bonne et la contre-indication au vaccin anti-Covid reste rare.



A.-S. DARRIGADE

Service de dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

Les vaccins anti-Covid

Le principe de la vaccination est de simuler une infection par l'agent pathogène, en administrant une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (ou certains de ses composants) afin de provoquer une réaction du système immunitaire qui produira alors les anticorps nécessaires pour prévenir ou diminuer les risques d'infection, de dissémination du pathogène ou encore réduire la dangerosité d'une infection.

Dans le cadre du SARS-CoV-2, la protéine utilisée pour la réponse vaccinale est la protéine S (Spike), responsable de l'infection des cellules par le virus. En France, nous avons disposé de deux vaccins avec une technologie ARNm (Comirnaty, laboratoire Pfizer et Spikevax, laboratoire Moderna) et de deux vaccins avec une technologie à vecteur viral (Vaxzevria, laboratoire AstraZeneca et vaccin anti-Covid d26. COV2.S, laboratoire Janssen). Plus récemment, le vaccin NVX-CoV2373

Nuvaxovid (laboratoire Novavax), contenant la protéine de spicule et un adjuvant, de technologie "classique", a été proposé. Environ 30 000 doses ont été réalisées en France.

Les réactions cutanées au vaccin anti-Covid

Au début de la vaccination, les réactions cutanées immédiates, à type d'urticaire et angioedème, étaient majoritairement rapportées (84,2 % des cas), alors que les réactions retardées au site d'injection étaient présentes chez 0,8 à 1 % des vaccinés après la première dose et 0,2 à 1,1 % après la seconde [1, 2]. Par ailleurs, les réactions cutanées généralisées sévères ont une incidence estimée inférieure à 0,3 % [3].

Dans cet article, nous décrivons les réactions cutanées dites "retardées", définies comme apparaissant 8 jours après l'injection de vaccin. Ces réactions prédominent chez les femmes (60 %), souvent

Revue générale

après la première injection de vaccin (56 %) avec seulement 4 % de récurrence à la deuxième dose de vaccin. Chez 68 % des patients, la réaction a lieu dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, 26 % entre 7 et 14 jours et 6 % après 14 jours [4].

1. Les réactions cutanées localisées

Des réactions cutanées localisées sur le bras ayant reçu l'injection ont rapidement été rapportées car elles représentaient plus d'un tiers des réactions cutanées au vaccin anti-Covid [5]. Cette réaction a été nommée Covid-arm par le Centre américain de contrôle des maladies et de prévention (CDC, Center for Disease Control and Prevention). Il s'agit d'une lésion érythémato-œdémateuse large, débordant du site d'injection, sur le bras ayant reçu l'injection (**fig. 1**) [2, 6, 7]. La réaction Covid-arm peut apparaître soit dans les 2-3 jours après l'injection avec une réaction urticarienne mal limitée accompagnée de douleur, œdème



Fig. 1 : Patient ayant présenté un Covid-arm inclus dans l'étude COVAC-SKIN.

local et prurit, soit plus tardivement entre 7 et 10 jours après la première injection mais le délai est plus court pour la deuxième dose (2-4 jours) [2, 3].

Le diagnostic différentiel est la cellulite. Cependant, la distinction est rapidement faite sur l'absence de fièvre mais la présence d'un prurit, la chronologie post-vaccinale, l'absence de progression des symptômes, la résolution spontanée en 4-5 jours ou la réponse rapide aux dermocorticoïdes. Dans la série américaine de McMahon *et al.* rapportant 218 cas de Covid-arm, le vaccin Spikevax prédominait (94 % des cas). Cette réaction a été initialement rapportée avec les vaccins ARNm puis avec le vaccin à vecteur viral Vaxzevria [5, 6, 8]. Elle nécessite souvent peu ou pas de traitement. Certains auteurs proposent un traitement par dermocorticoïdes et antihistaminiques oraux pour diminuer le délai de guérison [2]. La réaction disparaît en quelques jours. Bien qu'elle ne contre-indique pas la dose suivante de vaccin, il est proposé de faire l'injection dans l'autre bras [2, 6].

2. Les réactions cutanées généralisées

>>> Les réactions de type urticair et rash morbilliforme

Dans toutes les études rapportant les réactions cutanées au vaccin anti-Covid, les urticaires (8 à 28 %) et éruptions morbilliformes (6 à 9 %)

prédominent (**fig. 2**) [4, 6, 9]. Le délai médian de survenue après la première dose est de 5 à 7 jours, avec deux temps de réaction, soit 1 à 3 jours après l'injection, soit 7 à 8 jours [4, 6, 9]. Le délai de survenue après la deuxième dose de vaccin est plus court, dans les 24 heures de l'administration. Ce type de réaction urticarienne ou morbilliforme peut survenir après la première dose mais également après les doses suivantes, cependant seuls 4 à 16 % des patients récidivent lors des injections ultérieures. Il n'y a donc pas de contre-indication aux vaccins. Le mécanisme reste identique à celui des autres vaccins.

>>> Les réactions cutanées post-vaccin identiques à celles de l'infection Covid

Alors que des réactions cutanées spécifiques ont été rapportées pendant l'infection Covid-19, notamment les pseudo-engelures, ces réactions ont également été décrites suite aux vaccins anti-Covid. Des cas de pseudo-engelures ont été rapportés dans l'étude américaine de McMahon *et al.* : 8 cas sur 414, dont 3 cas suite à la première dose de Spikevax, (soit 1,1 % des cas vaccinés par Spikevax), 3 cas suite à la première dose de Comirnaty (soit 8,8 % des cas vaccinés avec Comirnaty) et 2 cas (5 %) après la deuxième dose. Également dans l'étude italienne de Grieco *et al.* 2 % des patients ont présenté des pseudo-engelures (**tableau I**).



Fig. 2 : A : patient ayant présenté une urticairie inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **B :** patient ayant présenté un exanthème maculopapuleux inclus dans l'étude COVAC-SKIN.

Certains supposent que les rash morbilliformes induits par les vaccins ARNm sont similaires aux éruptions retrouvées avec l'infection virale de la Covid-19. Cette supposition repose notamment sur l'analyse histologique des lésions, retrouvant des vési-

cules remplies de cellules de Langerhans, aboutissant à des lésions semblables à une acantholyse, la présence de microthrombi, un infiltrat périvasculaire et intraépidermique lymphocytaire de type CD8+ et une expression accrue de MxA [10, 11].

>>> Les exacerbations de dermatoses

Le vaccin contre le virus Covid-19 peut agir comme un trigger susceptible d'exacerber une dermatose connue, active ou quiescente. Dans toutes les cohortes

	Étude américaine McMahon <i>et al.</i> publiée en avril 2021	Étude espagnole Català <i>et al.</i> publiée en juillet 2021	Étude italienne Grieco <i>et al.</i> publiée en août 2021	Étude française COVAC-SKIN Darrigade <i>et al.</i> publiée en octobre 2022
n =	414	405	50	192
Vaccin reçu (%)				
Spikevax (Moderna)	83	36	32	16,1
Comirnaty (Pfizer)	17	40	60	72
Vaxzevria (AstraZeneca)	0	24	8	11,4
Ad26.COV2.S (Janssen-Johnson & Johnson)	0	0	0	0,5
Sexe (%)				
Femmes	90	80	60	62,4
Hommes	10	20	40	37,6
Âge médian (années)	44	51	47	54
Patients ayant reçu les 2 doses (%)				
Réaction 1 ^{re} dose	180 (16 %)	165 (53 %)	50 (100 %)	135 (69,6)
Réaction 2 ^e dose	38 (21 %)	145 (47%)	28 (56 %)	58 (29,9)
Réaction 3 ^e dose				1 (0,5)
Absence de réaction à la dose suivante	38/67			
Réaction aux 2 doses	29/67	14 (8,5 %)	20 (40 %)	79 (43,4 %)
Réaction identique	8 (28 %)	7	2 (4 %)	38 (20,9 %)
Réaction atténuée	8 (28 %)	0	ND	9 (27,3 %)
Réaction augmentée	13 (45 %)	0	ND	13 (39,4 %)
Réaction différente		7	ND	11 (33,3 %)
				7 (17,5 %)
Type de réaction				
Réaction localisée/Covid-arm	42 %	32 %	24 %	11 %
Types de réactions généralisées	Urticaire n = 34 Éruption morbilliforme n = 27 Érythromélagie n = 14 Poussée de dermatose connue n = 15 Dermatose vésiculeuse n = 10 Pseudo-engelure n = 8 Réaction au produit de comblement n = 9 Herpès, zona n = 10 PRG-like n = 4 Érythème polymorphe n = 3 Vascularite n = 3 Dermatose de contact n = 6 Pétéchie n = 4 Autres n = 20	Urticaire (15 %) Éruption morbilliforme (9 %) Éruption papulovésiculeuse (6 %) PRG-like (5 %) Purpura (4 %) Herpès, zona (14 %)	Urticaire (28 %) Prurit généralisé (10 %) Érythème toxique (8 %) Érythème polymorphe (6 %) PRG-like (6 %) Autres (18 %)	Urticaire n = 45 Exanthème maculopapuleux n = 30 Eczéma n = 34 Livedo n = 2 Pseudo-engelure n = 2 Purpura vasculaire n = 7 Réaction au produit de comblement n = 3 Herpès, zona n = 2 PEAG n = 7 Lupus n = 2 Pemphigoïde bulleuse n = 4 Psoriasis ou lésions psoriasiformes n = 7 Pityriasis rosé-like n = 7 Lichen n = 6 Prurigo n = 6 Pityriasis lichénoïde n = 3 Rosacée n = 2 Érythème polymorphe n = 2 Lymphœdème n = 1 Érythème noueux n = 1 Pemphigoïde cicatricielle n = 1
Délai de réaction moyen (jours)				
Délai < 7 jours	7	5	ND	2,6
Délai entre 7-14 jours	ND	ND	34 (68 %)	ND
Délai > 14 jours	ND	ND	13 (26 %)	ND
	ND	ND	3 (6 %)	ND

ND: non disponible

Tableau I : Comparaison des réactions cutanées suite aux vaccins contre la Covid-19 selon les études internationales.

I Revues générales

rapportées dans la littérature, des cas de poussées de dermatite atopique, de psoriasis, de lichen plan ou de vascularite urticarienne ont été rapportés [4, 6, 9, 12]. On note également des réactivations virales par herpès simplex ou des zones suite au vaccin [6, 9, 12]. La prise en charge est donc dictée par le type de dermatose.

Par ailleurs, des dermatoses *de novo*, à l'instar des cas de pemphigoïde bulleuse ou de vascularite urticarienne, ont été rapportés dans les suites des vaccins contre le virus Covid-19 comme avec d'autres vaccins [13]. Dans l'étude COVAC-SKIN, des poussées de psoriasis, eczéma, prurigo, pemphigoïde bulleuse, rosacée ont été rapportées. De même, des pityriasis lichénoïdes et lichens *de novo* étaient secondaires au vaccin anti-Covid.

>>> Les autres réactions cutanées retardées

En marge des réactions cutanées les plus fréquentes, des réactions variées sont rapportées. Des cas d'éruptions vésiculeuses ont été rapportés par McMahon *et al.* et dans l'étude espagnole de Català *et al.* (**tableau I**) [9].

Des éruptions étiquetées "pityriasis rosé de Gibert-like" représentent environ 5 % des éruptions cutanées généralisées [4, 6, 9, 12].

Des cas de toxidermie à type d'érythème pigmenté fixe ou érythème polymorphe ou pustulose exanthématique généralisée (PEAG) sont décrits dans les suites des vaccins anti-Covid [4, 12, 14, 15]. Ces réactions ont déjà été décrites avec d'autres vaccins et le lien avec les vaccins ARNm n'est pas confirmé [6, 14-16].

Des cas d'éruptions purpuriques secondaires aux vaccins peuvent toucher jusqu'à 4 % des patients dans les cohortes rapportées [9, 12].

Des réactions aux produits de comblement sont rapportées suite à l'injection du vaccin, avec une rémission complète

sous corticothérapie systémique le plus souvent [12, 15].

3. Les analyses clinico-histologiques des réactions cutanées après vaccin anti-Covid

Récemment, l'étude nationale française COVAC-SKIN a recueilli les cas de réactions cutanées secondaires au vaccin Covid vus par les dermatologues. Cette étude a retrouvé les mêmes typologies cliniques que les études internationales précédentes mais a souligné la présence

de deux nouveaux patterns clinico-pathologiques :

- d'une part, des cas de syndrome de Sweet-like avec une clinique similaire au syndrome de Sweet, une histologie de syndrome de Sweet "classique" ou de syndrome de Sweet histiocytoïde (**fig. 3**) [12];
- d'autre part, des plaques très inflammatoires, bien limitées et diffuses cliniquement, associées histologiquement à un infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel composé de polynucléaires éosinophiles évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (**fig. 4**).



Fig. 3 : Sweet-like syndrome induit par le vaccin anti-Covid-19 inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **A, B, D et E :** patients ayant présenté un syndrome de Sweet inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **E :** biopsie cutanée du patient présenté en **(B)** retrouvant un syndrome de Sweet classique avec un œdème du derme papillaire et un infiltrat dense de neutrophiles matures dans l'ensemble du derme (HES x 40). **F :** biopsie cutanée du patient présenté en **(E)** retrouvant un syndrome de Sweet histiocytoïde avec un important œdème bulleux du derme, un infiltrat dense dans le derme superficiel et moyen composé de cellules mononucléées avec noyaux allongés et cytoplasmes éosinophiliques mimant de petits histiocytes (HES x 25).

Concernant l'analyse histologique des réactions cutanées suite au vaccin anti-Covid, une série de 58 cas a proposé une classification en 13 patterns différents mais un pattern regroupant 15 patients qu'ils ont nommé V-REPP, proposant un spectre évolutif de spongieuse et de réaction de l'interface :

- la forme sévère retrouvait une spongieuse à éosinophiles marquée, des vésicules intraépidermiques;
- la forme modérée montrait une spongieuse modérée plus importante qu'une atteinte de l'interface et moins d'éosinophiles;
- la forme légère retrouvait une légère spongieuse mais une atteinte plus importante de l'interface et moins d'éosinophiles [17].

Cependant, le tableau clinique associé était très varié.

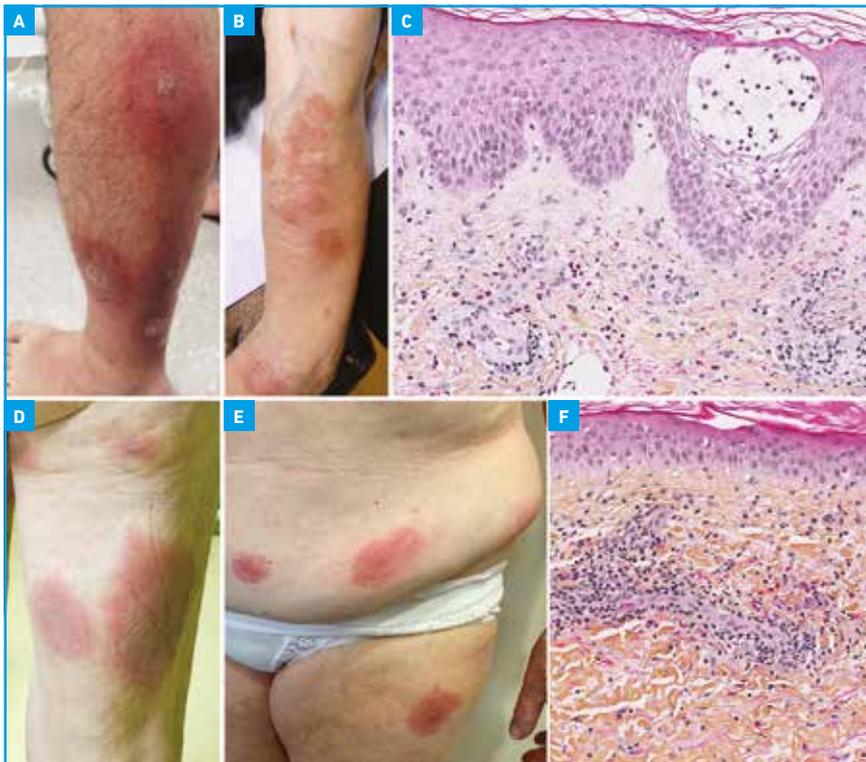


Fig. 4 : Plaques diffuses de type Covid-arm induites par le vaccin anti-Covid-19 inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **A, B, D et E :** patients ayant présenté des plaques multiples diffuses inflammatoires nommées de type Covid-arm inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **C :** biopsie cutanée du patient présenté en (A) montrant une spongieuse et un infiltrat modéré périvasculaire ainsi qu'un infiltrat interstitiel inflammatoire dans le derme superficiel (HES x 25). **F :** biopsie cutanée du patient présenté en (E) montrant un infiltrat inflammatoire du derme associé à des lymphocytes périvasculaires et quelques éosinophiles (HES x 200).

POINTS FORTS

- Les réactions cutanées au vaccin anti-Covid concernent tous les types de vaccin anti-Covid.
- Dans les jours suivant le vaccin, la réaction cutanée qui prédomine est le Covid-arm.
- Ces réactions peuvent être variées, diffuses, et apparaître plusieurs jours ou semaines après le vaccin.
- Elles n'entraînent que très rarement une contre-indication au vaccin anti-Covid.

4. Les récurrences lors des injections suivantes

Dans l'étude américaine de McMahon *et al.*, sur 67 patients ayant réagi à la première dose de vaccin, 29 ont eu

une nouvelle réaction à l'injection suivante (43,3 %) et 13 d'entre eux (45 %) ont présenté une réaction cutanée plus importante. Dans l'étude COVAC-SKIN, sur les 117 patients ayant reçu une injection suivante et ayant été recontactés, 38 (20,9 %) ont eu une récurrence de leur réaction cutanée, 11 d'entre eux (33,3 %) une réaction plus sévère que la première fois et 7 une réaction différente. Les contre-indications au vaccin anti-Covid sont rares, la poursuite du schéma vaccinal est à encourager en l'absence de réaction sévère (*tableau I*).

■ Conclusion

Les vaccins anti-Covid les plus largement utilisés en France ont été les vaccins à ARNm. De nombreuses réactions cutanées retardées ont été rapportées avec ces vaccins mais également avec les vaccins à vecteur viral. Les réactions cutanées retardées localisées sont nommées Covid-arm. Les réactions cutanées retardées généralisées sont plus fréquentes que les réactions localisées et sémiologiquement très variées. De nouveaux patterns clinico-pathologiques ont été récemment rapportés par l'étude française. Alors que les mécanismes physiopathologiques sont encore inconnus, la réalisation de la seconde injection en cas de réaction à la première injection est souvent possible, avec peu de risque de récurrence. Elle reste recommandée pour la majorité des cas.

I Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 2021;384:403-416.
2. HOFF NP, FREISE NF, SCHMIDT AG *et al.* Delayed skin reaction after mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: a rare clinical reaction. *Eur J Med Res*, 2021;26:98.
3. NIEBEL D, NOVAK N, WILHELMI J *et al.* Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines* (Basel), 2021;9:944.
4. GRIECO T, MADDALENA P, SERNICOLA A *et al.* Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2,740 Italian subjects: an observational study. *Dermatol Ther*, 2021;34:e15153.
5. SAMARAKOON U, ALVAREZ-ARANGO S, BLUMENTHAL KG. Delayed Large Local Reactions to mRNA Covid-19 Vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N Engl J Med*, 2021;385:662-664.
6. McMAHON DE, AMERSON E, ROSENBACH M *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85:46-55.
7. BLUMENTHAL KG, FREEMAN EE, SAFFRR *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2021;384:1273-1277.
8. SPRUTE R, SCHUMACHER S, PAULS M *et al.* Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) Vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs RD*, 5 août 2021;21:371-374.
9. 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;186:142-152.
10. CHOPRA S, KIM Y, FLAMM A. Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. *JAAD Case Rep*, 2021; 16:24-25.
11. OHSAWA R, SANO H, IKEDA M *et al.* Clinical and histopathological views of morbilliform rash after COVID-19 mRNA vaccination mimic those in SARS-CoV-2 virus infection-associated cutaneous manifestations. *J Dermatol Sci*, 2021;103:124-127.
12. DARRIGADE AS, OULÈS B, SOHIER P *et al.* Sweet-like syndrome and multiple COVID arm syndrome following COVID-19 vaccines: “specific” patterns in a series of 192 patients. *Br J Dermatol*, 2022;187:615-617.
13. LARSON V, SEIDENBERG R, CAPLAN A *et al.* Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol*, 2022;49:34-41.
14. ANNABI E, DUPIN N, SOHIER P *et al.* Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: a case series and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e847-850.
15. SECHI A, PIEROBON E, PEZZOLO E *et al.* Abrupt onset of Sweet syndrome, Pityriasis Rubra Pilaris, Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, and Erythema multiforme unraveling a possible common trigger: Covid-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:437-440.
16. MINTOFF D, PISANI D, BETTS A *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated fixed drug eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e560-e563.
17. McMAHON DE, KOVARIK CL, DAMSKY W *et al.* Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:113-121.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.