

Infection par le SARS-CoV-2 et manifestations cutanées

Dre CAROLINE SCHUHLER^a, Dre CHLOÉ ALBERTO^a, Dre LAURENCE TOUTOUS-TRELLU^a et Pr GÜRKAN KAYA^{a,b}

Rev Med Suisse 2021; 17: 642-5

Avec l'émergence du Covid-19 est apparue la description de différentes manifestations cutanées. Bien qu'aspécifiques et plus rares que les symptômes respiratoires, de nombreux rapports de cas ont été publiés durant l'année 2020, pouvant être classés en 3 catégories. L'analyse histopathologique associée aux prélevements microbiologiques peut orienter le diagnostic. Les connaissances de ces manifestations cutanées peuvent parfois aider au diagnostic et permettre une détection plus précoce de l'infection par le SARS-CoV-2, notamment chez les patients ne présentant pas d'autres symptômes systémiques.

SARS-CoV-2 infection and skin manifestations

With the COVID-19 emergence, came the description of large cutaneous rash variety. Although nonspecific and rarer than respiratory symptoms, many case reports emerged on 2020 and can be classified into 3 categories. Histopathological analysis associated with microbiological samples can guide the diagnosis. Knowledge of these cutaneous rash can help diagnosis and allow precocious detection of COVID 19, especially with patients without other systemic symptoms.

INTRODUCTION

L'infection par le SARS-CoV-2 (Covid-19) se manifeste principalement par des symptômes respiratoires, les plus fréquents étant une rhinite, une toux et une dyspnée, pouvant conduire dans les cas les plus sévères au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Cependant, de multiples atteintes d'organes ont été rapportées et le tégument n'y fait pas exception. Avec l'émergence de ce nouveau virus est apparue la description de manifestations cutanées variées que nous allons détailler dans cet article.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Plus d'un an après l'arrivée du Covid-19 et avec environ 100 millions de cas diagnostiqués au niveau mondial, nous faisons face à l'augmentation d'une variété de manifestations cutanées décrites. Bien que celle-ci reste rare, l'atteinte des téguments est plus ou moins décrite en fonction des pays, allant de 20,4% des patients (18 sur 88) dans une cohorte italienne¹ à 1,8% (2 patients sur 1099) dans une cohorte chinoise.² Aux HUG, 3% des patients hospitalisés ont présenté une éruption cutanée (soit 28 patients sur 8 mois en 2020).

Le Covid-19 semblerait toucher davantage les hommes que les femmes (environ 60 versus 40%) et les données épidémiologiques de l'OMS concluent à un taux de mortalité plus élevé chez les patients de sexe masculin, surtout chez les personnes âgées. Par ailleurs, une minorité d'enfants ont présenté certaines manifestations cutanées.

PHYSIOPATHOLOGIE

Bien qu'encore peu compris, deux mécanismes physiopathologiques des manifestations cutanées du Covid-19 semblent prédominer: une réponse immunitaire aux nucléotides viraux (comme observée dans les exanthèmes viraux) et des manifestations cutanées, secondaires à une réaction inflammatoire/immunitaire à la présence du virus dans l'organisme (notamment rencontrées pour les vasculites et vasculopathies thrombosantes).³

Selon les atteintes cutanées, plusieurs mécanismes pourraient jouer un rôle. Certaines études montrent l'implication des lymphocytes T directement infectés, voire l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (décrite dans le syndrome de libération de cytokines, notamment dans les cas sévères de SRAS, voire de défaillance multiorganique).⁴ En effet, il est démontré une implication particulière de l'interleukine 6 (IL-6) provoquant une atteinte cutanée en stimulant les macrophages, neutrophiles, mastocytes, lymphocytes et cellules dendritiques dermiques (vue principalement dans les exanthèmes, lésions urticariennes ou vésiculeuses). L'activation directe du complément (C5b-9 et C4d) par le virus pourrait également entrer en jeu, avec un mécanisme thrombotique par leurs dépôts (notamment dans le purpura rétififorme et le livedo).⁵ De même, l'implication de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) est décrite dans la littérature,⁶ du fait de la nécessité du SARS-CoV-2 de s'y lier pour entrer dans la cellule hôte. Cette enzyme est présente dans de multiples organes, dont la peau, ce qui peut expliquer l'effet pathogène direct conduisant à une acantholyse et une dyskératose décrites en histopathologie. Enfin, une interféronopathie de type 1 induite par le virus a également été mise en évidence, avec l'augmentation significative de la production d'interféron alpha entraînant une inflammation biologique et ayant notamment comme conséquence au niveau cutané une inflammation lymphocytaire et des lésions vasculaires (comme rapportées dans les pseudo-engelures).⁷

PRÉSENTATION CLINIQUE

Bien qu'aspécifiques et plus rares que les symptômes respiratoires, les atteintes cutanées peuvent être classées en 3 types

^aService de dermatologie, HUG, 1211 Genève 14, ^bServices de dermatologie et de pathologie clinique, HUG, 1211 Genève 14
carolineanne-marie.schuhler@hcuge.ch | chloe.alberto@hcuge.ch
laurence.trellu@hcuge.ch | gkaya@hcuge.ch

de manifestations: paravirales, vésiculeuses et vasculitiques (**figure 1**).

Éruptions paravirales

Parmi les éruptions paravirales sont décrits:

- L'exanthème: une des manifestations les plus fréquemment décrites dans la littérature. Typiquement comparables aux exanthèmes visualisés dans les éruptions paravirales classiques, les lésions primaires vont des macules érythématouses s'effaçant à la vitropression aux papules, plus ou moins prurigineuses. L'éruption apparaît tôt dans l'évolution de la maladie, souvent de manière concomitante à l'apparition des symptômes respiratoires. Ces lésions peuvent être localisées ou être diffuses et associées à un énanthème. L'évolution est spontanément résolutive. Les diagnostics différentiels sont les toxidermies et les autres infections à certains virus, comme le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, la primo-infection par le VIH ou le parvovirus B19.
- L'éruption urticarienne: formée de papules œdémato-érythématouses, fugaces, mobiles et très prurigineuses, de distribution souvent étendue (**figure 2**). Parfois révélatrices de la maladie, elles apparaissent souvent de manière concomitante aux symptômes respiratoires (dans 50% des cas). L'éruption urticarienne fait partie des manifestations du Covid-19 les plus décrites. Dans une revue de la littérature, Algaadi rapporte la description de lésions urticariennes

chez 202 patients. Des cas d'angioédème sont possibles et ont été rapportés chez deux patients.⁸

Éruptions vésiculeuses

La lésion primaire est une vésicule de localisation prédominante au niveau du tronc antérieur et postérieur (**figure 3**), évoluant rapidement vers des papules croûteuses. L'extension peut se faire également aux membres. Ces lésions sont parfois prurigineuses ou souvent asymptomatiques. Peu d'atteintes des muqueuses ont été rapportées. L'histologie est décrite ci-dessous et visualisable sur la **figure 4**. Le délai médian d'apparition par rapport aux symptômes généraux est de 10 jours. Une infection par le virus de la varicelle et du zona (VZV) et une affection herpétique doivent être exclues, de même qu'une maladie de Grover.

Éruptions vasculitiques

Les éruptions vasculitiques se caractérisent par 3 types d'éruption:

- Éruption purpurique: avec apparition de pétéchies purpuriques pouvant être diffuses et le plus souvent asymptomatiques.
- Pseudo-engelure: où la lésion primaire est une macule érythémato-violacée, voire une papule œdématisée, douloureuse touchant principalement les extrémités (main ou pied) (**figure 5**). La description de ces lésions a fortement aug-

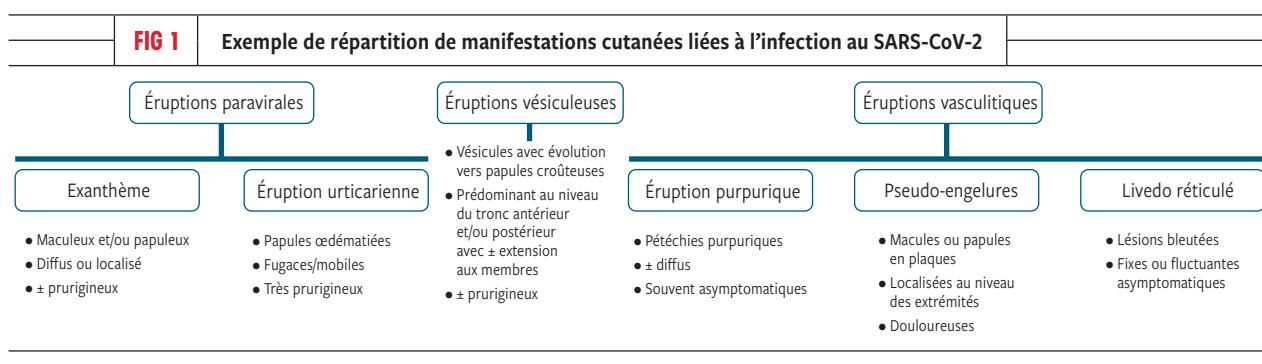
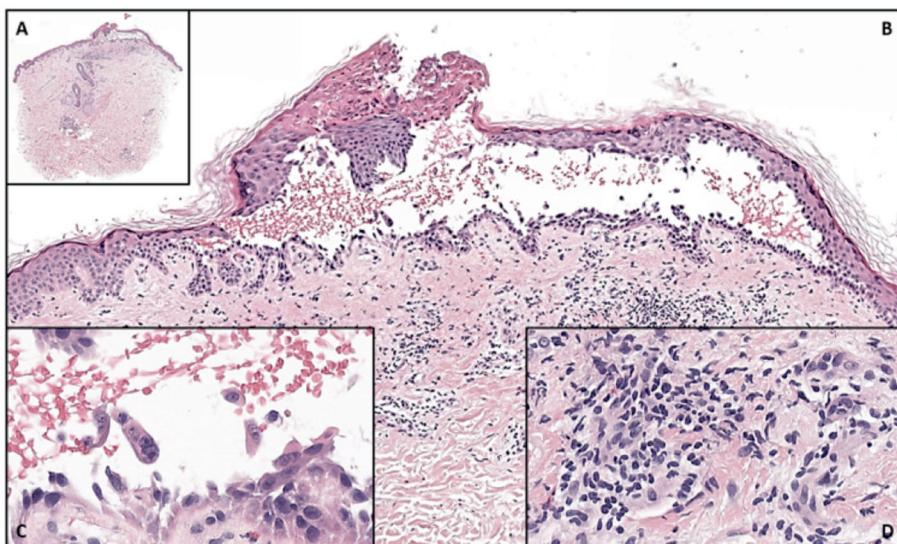


FIG 4 Analyse histologique d'une biopsie cutanée lors d'une infection au Covid-19

A: plan général (grossissement 2x); B: plan lésionnel (grossissement 8x); C: cellules acantholytiques multinucléées (grossissement 63x); D: endothérite (grossissement 63x).



menté depuis l'avènement du Covid-19, faisant suspecter un lien avec cette maladie, bien que pas toujours corrélé à un test PCR positif. Une étude italienne récente met en évidence cette augmentation de cas, avec 63 cas rapportés en peu de temps,⁹ avec un délai médian d'apparition des lésions de 10 jours. Celles-ci semblent cependant toucher principalement les jeunes adultes, voire les enfants, avec une moyenne d'âge décrite de 14 ans. Les diagnostics différentiels à évoquer sont le lupus engelure (une forme rare et douloureuse du lupus), les gelures et l'engelure idiopathique.

- Éruption livédoïde: en nombre moindre mais également décrite, cette éruption se présente sous la forme de lésions bleu violacé réticulées, pouvant être fluctuantes (**figure 6**). Elle semble s'observer principalement lors des atteintes

sévères du Covid-19 et serait due notamment au bas débit sanguin au niveau du système microvasculaire cutané, en lien avec l'accumulation d'atteinte microthrombotique d'autres organes.⁵⁻¹⁰

D'autres éruptions cutanées ont été rapportées, notamment des cas de maladie atypique de Kawasaki (syndrome inflammatoire multisystémique mimant une maladie de Kawasaki) chez de jeunes enfants survenant plusieurs semaines après l'infection par le SARS-CoV-2 (décrite dans plusieurs pays d'Europe et aux États-Unis).^{11,12} Des cas de panniculite à éosinophiles, dyschromie périorbitaire et ulcères buccaux ont été également décrits.³

HISTOPATHOLOGIE

Le diagnostic de Covid-19 est basé sur la clinique et la vérification par un test PCR nasopharyngé. Au niveau cutané et après exclusion des diagnostics différentiels, la biopsie



FIG 5 Pseudo-engelure dans le contexte d'une infection au Covid-19

FIG 6 Éruption livédoïde au niveau du pied dans le cadre d'une infection au Covid-19

cutanée peut orienter le diagnostic, même si elle reste peu spécifique. La détection du SARS-CoV-2 par PCR au niveau des biopsies cutanées a été démontrée dans quelques cas rapportés.^{13,14}

Comme décrit plus haut, les mécanismes physiopathologiques peuvent différer en fonction des lésions et restent toutefois aspécifiques au Covid-19. Cependant, certains signes présents en histopathologie peuvent orienter le diagnostic:

- La présence dans l'épiderme de nécroses étendues et de kératinocytes multi-nucléés et ballonés (œdématisés), suggérant un effet cytopathogène viral direct sur les kératinocytes, comme cela a déjà été décrit avec d'autres virus (herpès, varicelle) (figure 4).¹⁵
- Des altérations vasculaires, avec des degrés variables de vascularite et d'endothélite (également retrouvées dans d'autres tissus, tels que le poumon, le foie, le rein, le cerveau) avec œdème endothéial des vaisseaux dermiques ou nécrose fibrinoïde des parois des capillaires (figure 4).

TRAITEMENT

La prise en charge reste majoritairement symptomatique, avec utilisation d'antipyrétiques et encouragement à une bonne hydratation. En cas de prurit important, comme dans les éruptions urticariennes ou dans certains exanthèmes, des antihistaminiques peuvent être associés, voire l'utilisation de dermocorticoïdes. Concernant les pseudo-engelures, l'évitement du froid et de l'humidité est recommandé. Dans les cas récalcitrants, l'utilisation de nifédipine est possible.

CONCLUSION

Bien que moins fréquente, l'atteinte des téguments fait partie des nombreuses manifestations du Covid-19 et ses symptômes variés (allant des éruptions paravirales et vésiculeuses, pour les plus fréquentes, au livedo réticulé) méritent d'être connus. Un œil attentif peut orienter le diagnostic et permettre la détection précoce de l'infection, notamment chez les personnes asymptomatiques. La reconnaissance de ces lésions cutanées pourrait permettre au patient de s'isoler plus précocement, et ainsi limiter la transmission. L'enjeu est important au vu du contexte pandémique actuel et de l'impact humain et économique au niveau mondial.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Diverses manifestations cutanées se produisent dans le contexte du Covid-19, avec une physiopathologie similaire à d'autres organes
- La détection précoce de ces lésions peut amener au diagnostic de Covid-19, notamment chez la personne asymptomatique
- La détection de ces lésions pourrait être un critère diagnostique de l'infection par le SARS-CoV-2

1 *Recalcati S. Cutaneous Manifestations in Covid-19: a First Perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e213-3.

2 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.

3 **Kaya G, Kaya A, Saurat JH. Clinical and Histopathological Features and Potential Pathological Mechanisms of Skin Lesions in COVID-19: Review of the Literature. *Dermatopathology (Basel)* 2020;7:3-16.

4 Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine Storm and Leukocyte Changes in Mild versus Severe SARS-CoV-2 Infection: Review of 3939 COVID-19 Patients in China and Emerging Pathogenesis and Therapy Concepts. *J Leukoc Biol* 2020;108:17-41.

5 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement Associated Microvascular Injury and Thrombosis in the Pathogenesis of Severe COVID-19 Infection: a Report of Five Cases. *Transl Res* 2020;220:1-13.

6 **Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: on the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:594495.

7 Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, Laboratory, and Interferon-Alpha Response Characteristics of Patients With Chilblain-like Lesions During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol* 2020;e204324.

8 Algaadi SA. Urticaria and COVID-19: a Review. *Dermatol Ther* 2020;33:e14290. DOI : 10.1111/dth.14290.

9 *Piccolo V, Neri I, Filippeschi C, et al.

Chilblain-like Lesions During COVID-19 Epidemic: a Preliminary Study on 63 Patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:e291-3. DOI : 10.1111/jdv.16526.

10 Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: Report of Three Cases and a Review of Literature. *J Dermatol Sci* 2020;98:75-81.

11 Pouletty M, Borocca C, Ouldali N, et al. Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Mimicking Kawasaki Disease (Kawa-COVID-19): a Multicentre Cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:999-1006.

12 Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-Like Disease: Emerging Complication during the COVID-19 Pandemic. *Lancet* 2020;395:1741-3.

13 Camprodón Gómez M, González-Cruz C, Ferrer B, Barberá MJ. Leucocytoclastic Vasculitis in a Patient with COVID-19 with Positive SARS-CoV-2 PCR in Skin Biopsy. *BMJ Case Rep* 2020;13:e238039.

14 Jamiolkowski D, Mühlleisen B, Müller S, et al. SARS-CoV-2 PCR Testing of Skin for COVID-19 Diagnostics: a Case Report. *Lancet* 2020;396:598-9.

15 *Trellu LT, Kaya G, Alberto C, et al. Clinicopathologic Aspects of a Papulovesicular Eruption in a Patient with COVID-19. *JAMA Dermatol* 2020;156:922-4.

* à lire

** à lire absolument