



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



LETTRE À LA RÉDACTION

Érythème noueux associé au vaccin Tozinaméran : à propos de 2 cas et revue de la littérature[☆]

Erythema nodosum associated with Tozinameran vaccine: Report of 2 cases and review of the literature

Keywords Erythema nodosum; Tozinameran vaccine; COVID-19; MRNA vaccine; Side effects; Delayed hypersensitivity

Mots clés Érythème noueux ; Vaccin Tozinaméran ; COVID-19 ; Vaccin à ARNm ; Effets indésirables ; Hypersensibilité retardée

Abréviations

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARNm	acide ribonucléique messenger
ASLO	AntiStreptoLysine O
BCG	bacille Calmette et Guérin
C152I2	score chronologique 1, score sémiologique 2, score d'imputabilité intrinsèque 2
COVID-19	coronavirus disease 2019
cm	centimètre
CRP	protéine C réactive
EN	érythème noueux
F	femme
H	homme
HPV	papillomavirus humain
IDR	intradermoréaction
mg	milligramme
mm	millimètre
NFS	numération de la formule sanguine
NR	non rapporté
PCR	réaction en chaîne par polymérase
SARS-CoV 2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
VS	vitesse de sédimentation

Introduction

L'érythème noueux (EN) est la forme clinique la plus fréquente des hypodermes aiguës. Ses étiologies sont nom-

breuses et très variées. Les causes les plus fréquentes sont les infections à streptocoques bêta-hémolytiques, la sarcoïdose, la tuberculose et les entéropathies infectieuses ou inflammatoires. Mais, dans plus de 50 % des cas, l'EN est idiopathique [1].

Depuis le début de la pandémie de coronavirus diseases 2019 (COVID-19), l'EN a été associé à l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* ; SARS-Cov-2). Néanmoins, depuis l'avènement de la vaccination anti COVID-19, seulement quelques cas y ont été associés.

Nous rapportons 2 cas d'EN survenus après le vaccin Tozinaméran (vaccin anti COVID-19 à acide ribonucléique messenger [ARNm] : Pfizer-BioNtech®). L'étude de l'imputabilité du vaccin a été évaluée selon la méthode de l'imputabilité française [2].

Description des cas

Il s'agit de deux patientes âgées respectivement de 65 et 53 ans : la première présentait des antécédents d'hypertension artérielle sous alphasétiline 750 mg par jour depuis 18 mois, un rétrécissement aortique bisoprolol 5 mg par jour depuis 3 ans et une hypercholestérolémie sous atorvastatine 10 mg par jour depuis 5 ans ; la deuxième patiente était sans antécédents notables. Elles ont été adressées par leurs médecins traitants à notre consultation de pharmacovigilance devant l'apparition brutale de nodules douloureux localisés aux jambes. La symptomatologie a débuté respectivement 10 jours après la troisième dose pour la première patiente et 2 semaines après la première dose du vaccin Tozinaméran pour la deuxième patiente.

À l'interrogatoire, aucune patiente ne rapportait la survenue d'un épisode infectieux antérieur notamment de la fièvre, des arthralgies ou des symptômes d'infection COVID 19.

L'examen dermatologique a montré une dermohypodermite érythémateuse prédominante aux membres inférieurs chez les 2 patientes. Les lésions ont été sous forme de nouures de 2 à 3 cm de diamètre aux faces d'extension des jambes et des genoux, bilatérales, grossièrement symétriques, spontanément douloureuses. Elles étaient chaudes et fermes à la palpation et mobiles par rapport aux plans profonds. Un œdème déclive des chevilles était également présent chez la première patiente (Fig. 1). Par ailleurs, l'examen physique n'a pas révélé d'autres signes associés notamment pas d'adénopathies palpables.

Le bilan étiologique de l'EN : le dosage des AntiStreptoLysine O (ASLO), la numération de formule sanguine (NFS), la protéine C réactive (CRP), la réaction en chaîne

[☆] Ces cas ont été notifiés au centre régional de pharmacovigilance de Sfax (Tunisie) cas N°1 le 3 mars 2021, numéro de dossier 75/2021 ; cas N°2 : le 6 septembre 2021, numéro de dossier 88/2021.

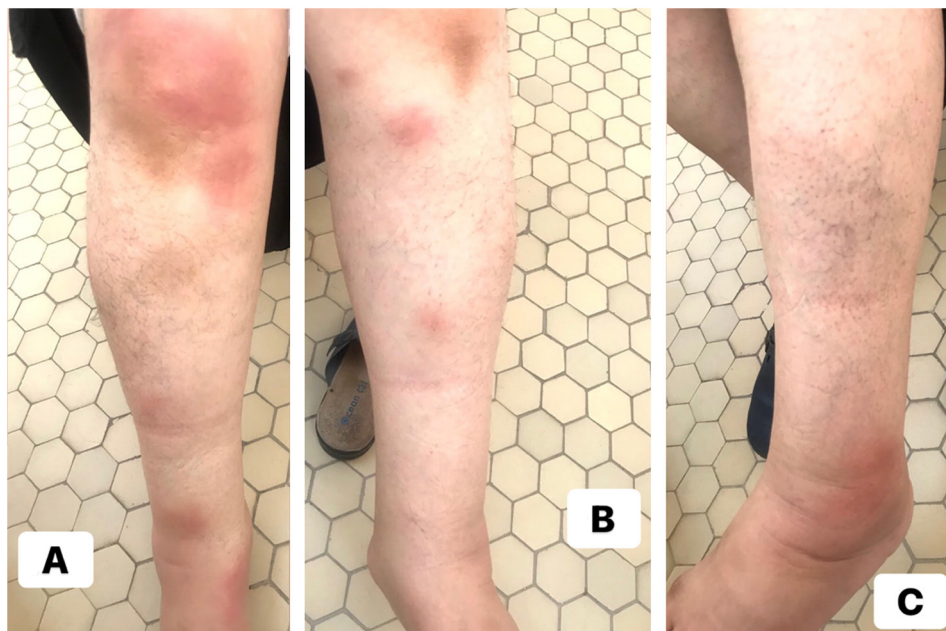


Figure 1. A : Nodules érythémateux de la face antérieure des jambes (côté droit) ; B : Nodules érythémateux de la face antérieure des jambes (côté gauche) ; C : Œdème décline des chevilles (côté gauche).

par polymérase (PCR) COVID-19, le bilan immunologique, le facteur rhumatoïde, l'électrophorèse des protéines plasmatiques, le bilan hépatique, le bilan thyroïdien et l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine ont été effectués sans anomalies décelables, à l'exception d'une vitesse de sédimentation (VS) accélérée chez les 2 malades (27 et 24 mm à la première heure, 62 et 82 mm à la deuxième heure). La radiographie du thorax était sans particularités. L'échographie doppler des membres inférieurs était normale chez la deuxième patiente. La biopsie cutanée n'a pas été demandée chez les 2 patientes devant l'aspect typique des lésions et leurs évolutions contusifforme (en prenant les différentes teintes de la biligenèse locale).

L'évolution a été marquée par une guérison des lésions cutanées respectivement au bout de 2 et 3 semaines, sous traitement symptomatique fait de repos, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS ; naproxène 550 mg par jour pendant 10 jours) et dermocorticoïdes (une application fois trois par jour pendant 7 jours). Les lésions avaient un aspect régressif selon la couleur de la biligenèse jusqu'à leurs disparition intégrale sans séquelles. Le diagnostic d'EN a été évoqué sur l'aspect clinique des lésions.

L'imputabilité du vaccin dans la survenue de l'EN a été évaluée comme « Plausible » chez les 2 patients selon la méthode française d'imputabilité. [2]

Discussion

L'EN est une réponse d'hypersensibilité retardée caractérisée cliniquement par des lésions nodulaires, douloureuses, distribués de façon symétrique sur les surfaces pré tibiaux. Il survient plus souvent chez la femme entre 25 et 40 ans. Le ratio femme/homme (F/H) est de 5/1 [1].

Les causes secondaires varient d'un pays à un autre et même au sein du même pays d'une étude à l'autre. En Tunisie, l'infection streptococcique demeure au premier plan,

la sarcoïdose, la maladie de Behçet et ainsi qu'une cause médicamenteuse sont de plus en plus retrouvées, alors que la tuberculose est de moins en moins incriminée. [3]

Dans la littérature, l'EN a été associé à divers vaccins notamment le vaccin anti bacille Calmette et Guérin (BCG), le vaccin anti hépatite B, le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV), le vaccin contre le paludisme, le vaccin contre la rage, le vaccin contre la variole, le tétanos, la diphtérie, le vaccin contre la coqueluche, et le vaccin contre la typhoïde et le choléra [4,5]. Le délai d'apparition de l'EN variait de 24 à 48 heures suivant l'administration du vaccin (vaccin contre l'hépatite B, la typhoïde et le choléra, le vaccin contre la rage) et de 15 jours à un mois (vaccin contre la variole, le paludisme, le HPV et le BCG).

L'EN associée au vaccin anti COVID-19 semble être rare. À ce jour, seulement neuf cas d'EN associés à la vaccination anti COVID-19 ont été rapportés dans la littérature (Tableau 1) [3–10]. Parmi ces cas rapportés, cinq sont survenus après des vaccins à ARNm : 1 avec mRNA-1273 Moderna (Spikevax®) et 4 avec Tozinaméran. Les sujets étaient tous de sexe féminin, l'âge variait de 27 à 66 ans et le délai de survenue de cet effet indésirable était entre 24 heures à 14 jours. Chez trois patientes, l'EN est survenu après la première dose avec un seul cas de récurrence 4 jours après la deuxième dose. Dans notre cas, les sujets étaient de sexe féminin avec un intervalle d'âge entre 53 et 65 ans et un délai de survenue (10 jours et 2 semaines) qui paraît plus tardif que celui qui a été rapporté précédemment.

L'EN est également survenu après les vaccins à adénovirus : 2 cas avec ChadOx1nCoV-19 (Vaxzevria®) et 1 cas avec ChadOx1 nCoV-19 (Covishield® : vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif équivalent du Vaxzevria® et produit en Inde par le *Serum Institute of India*) [5]. Les sujets étaient de sexe féminin avec un âge moyen de 51 ans. Le délai de survenue variait de 48 heures à 4 jours. Chez 2 patientes l'EN est survenue après la 1^{ère} dose des vaccins ChadOx1nCoV-19

Tableau 1 Cas signalés d'érythème noueux associé au vaccin COVID-19.

Auteurs	Âge/sexe du patient	Vaccin	Réaction après première dose	Réaction après la deuxième dose	Délai	Bilan étiologique/biopsie cutanée
Damevska and Simeonovski [3]	62/H	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Plusieurs nodules	Malaise, nodules aux membres inférieurs, réaction au site d'injection	14 jours après la première dose, 4 jours après la deuxième dose	Élévation de la CRP/Non faite
Hali et al. [4]	66/F	ChadOx1nCoV-19 (Vaxzevria®)	Sans incidents	Lésions nodulaires aux membres supérieurs et inférieurs	48 heures	Élévation de la VS/hypodermite septale, pas d'atteinte vasculaire, infiltrat granulomateux minime
Teymour et al. [5]	66/F	mRNA-1273 Moderna (Spikevax®)	Nodules pré-tibiaux étendus de façon bilatérale	Pas de récurrence	10 jours	Sans particularités/Compatible avec EN
Mehta et al. [6]	25/F	ChadOx1nCoV-19 (Covishield®)	Fièvre, douleurs articulaires et nodules douloureux au niveau des jambes	Aucune récurrence n'a été observée lors de la de la deuxième dose après 4 semaines	4 jours	Élévation des marqueurs inflammatoires/Compatibles EN
Aly et al. [7]	22/F	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Nodules sur les deux jambes	NR	24 heures	Normal/Non faite
Wu et al. [8]	37/F	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Sans incidents	Nodules au niveau des jambes	24 heures	NR/Panniculite septale avec agrégats granulomateux
Cameli et al. [9]	64/F	ChadOx1nCoV-19 (Vaxzevria®)	Plaques érythémateuses douloureuses aux membres inférieurs	NR	2 jours	Normal/Non faite
Chahed F et al. [10]	75/F	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Sans incidents	Asthénie polyarthralgie, œdème des membres inférieurs lésions nodulaires érythémateuses douloureuses, situées symétriquement sur ses jambes	6 jours	Normal/Infiltration des vaisseaux dermiques profonds et de la graisse sous-cutanée avec des cellules lymphomono nucléaires et des neutrophiles, compatible avec un EN

Tableau 1 (Continued)

Auteurs	Âge/sexe du patient	Vaccin	Réaction après première dose	Réaction après la deuxième dose	Délai	Bilan étiologique/biopsie cutanée
Berrim K et al. (nos observations) Patient 1	65/F	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Sans incidents	Deuxième dose : sans incidents Troisième dose : Œdème déclive des chevilles, éruption cutanée nodulaire des jambes	10 jours	Élévation de la VS/Non faite
Berrim K et al. (nos observations) Patient 2	53/F	Tozinaméran (Pfizer-BioNtech®)	Lésions nodulaires érythémateuses symétriques et douloureuses des jambes	Sans récurrence	15 jours	Élévation VS/Non faite

CRP : protéine C réactive ; F : femme ; H : homme ; NR : non rapporté ; VS : vitesse de sédimentation.

(Vaxzevria®) et ChadOx1nCoV-19 (Covishield®). Chez une patiente, la deuxième dose de ce dernier était reçue sans incidents. Pour l'autre patiente, l'évolution est inconnue.

Un interrogatoire orienté, un examen physique minutieux et un bilan paraclinique minimal suffisent seules à poser le diagnostic. La biopsie cutanée est proposée dans les formes atypiques par leur topographie, leur sémiologie, leur évolution, leur terrain ou l'existence de manifestations inhabituelles associées.

Les manifestations typiques de l'EN sont des nodules érythémateux, douloureux, bilatéraux, principalement sur les membres inférieurs.

L'évolution est habituellement favorable en 4 à 8 semaines de façon spontanée, mais elle peut être accélérée par un traitement symptomatique (repos alité, antalgiques, AINS) [3]. Dans notre série, l'évolution rapide (2 et 3 semaines) était expliquée par le recours aux traitements symptomatiques.

Chez les 2 patientes, la relation de causalité entre l'apparition de l'EN et le vaccin a été évaluée comme « Plausible » (C1S2I2) en appliquant la méthode française d'imputabilité [2]. En effet, devant une chronologie compatible, un bilan étiologique négatif (éliminant d'autres causes non médicamenteuses) et surtout l'absence de prise concomitante des médicaments connus responsables d'EN notamment de sulfamides, d'antalgiques, d'AINS ou des dérivés iodés, nous avons retenu le rôle du vaccin dans la survenue de cet effet.

Par ailleurs, l'imputabilité des autres médicaments reçu par la première patiente était évaluée comme « douteuse » vu un délai trop long (18 mois, 3 ans et 5 ans) et surtout une évolution non suggestive (disparition de la symptomatologie à leurs poursuites).

Le mécanisme de survenue de l'EN post vaccinal demeure mal élucidé mais l'hypothèse la plus évoquée est une réaction d'hypersensibilité retardée type IV médiée

par l'exposition à un antigène de l'agent infectieux, ou une réaction d'hypersensibilité aux composants du vaccin [5].

En effet, au cours de l'EN, un polymorphisme des gènes promoteurs de l'interleukine 1 et 6 associé à un taux élevé d'interleukine 6 ont été décrits, suggérant une susceptibilité plus importante de développer un EN au cours des situations de dysrégulation immunitaire notamment la vaccination [7].

À notre connaissance, il s'agit du cinquième cas d'EN post vaccination Tozinameran rapporté jusqu'à ce jour. À travers notre observation et la revue de la littérature, nous pouvons conclure que l'EN associée au vaccin COVID-19 est un effet bénin, spontanément résolutif et surtout que sa survenue n'entrave pas la vaccination ultérieure.

Conclusion

L'EN lié au vaccin est une affection peu rapportée, en particulier avec les vaccins anti COVID-19. Compte tenu de son aspect bénin et spontanément résolutif, il est important de rassurer les patients quant à cet effet post vaccinal. En effet, les bénéfices de la vaccination l'emportent largement sur les risques et ces rares effets ne doivent en aucun cas être des obstacles à la vaccination anti COVID-19 qui doit être encouragée et maintenue afin de mettre fin à cette pandémie qui ne cesse de ravager le monde entier.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer

Références

- [1] Loubiri I, Rezgui A, Mzabi A, Karmani M, Ben Fredj Ismail F, Chahdia L. Érythème noueux : à propos de 95 cas. *Rev Med Interne* 2015;36:A82.
- [2] Montastruc JL. Pharmacovigilance and drug safety: Fair prescribing and clinical research. *Thérapie* 2022;77:261–3.

- [3] Damevska K, Simeonovski V. Covid-19 vaccine associated erythema nodosum: Factors to consider. *Dermatol Ther* 2022;35:15410.
- [4] Hali F, Marmech C, Chiheb S, Alatawna H. Erythema nodosum manifestation post COVID-19 vaccine: a case report. *World J Vaccines* 2021;11:33–8.
- [5] Teymour S, Ahram A, Blackwell T, Bhate C, Cohen PJ, Whitworth JM. Erythema nodosum after Moderna mRNA-1273 Covid-19 vaccine. *Dermatol Ther* 2022;4:15302.
- [6] Mehta H, Handa S, Malhotra P, Patial M, Gupta S, Mukherjee A, et al. Erythema nodosum, zoster duplex and pityriasis rosea as possible cutaneous adverse effects of Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: report of three cases from India. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:e16–8.
- [7] Aly MH, Alshehri AA, Mohammed A, Almalki AM, Ahmed WA, Almuflihi AM, et al. First case of erythema nodosum associated with Pfizer vaccine. *Cureus* 2021;13:e19529.
- [8] Wu X, Lim JHL, Lee JSS, Chio MT. Recurrent erythema nodosum after the second dose of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19 messenger RNA vaccine. *JAAD Int* 2022;6:107–8.
- [9] Cameli N, Silvestri M, Mariano M, Bennardo L, Nisticò SP, Cristaudo A. Erythema nodosum following the first dose of ChAdOx1-S nCoV-19 vaccine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36:161–2.
- [10] Chahed F, Fadhel NB, Romdhane HB, Youssef M, Chaabane A, Aouam K, et al. Erythema nodosum induced by Covid-19 Pfizer-BioNTech mRNA vaccine. *Br J Clin Pharmacol* 2022, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15351> [Epub ahead of print].

Khoulood Berrim*, Rym Sahnoun,
Mohamed Ksentini, Rim Athyemen,
Kamilia Ksouda, Hanen Affes,
Serria Hammemi, Khaled Zeghal, Lobna Ben
Mahmoud
*Service régional de pharmacovigilance de Sfax,
faculté de médecine de Sfax, université de Sfax,
avenue Majida Boulila, 3029 Sfax, Tunisie*

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : khouloodberrim@gmail.com

(K. Berrim)

Reçu le 9 mai 2022 ;

accepté le 21 juin 2022

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.06.002>

0040-5957/© 2022 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.