

LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DE LA COVID-19

JOURET G (1), DAMSIN T (1), VANHAKENDOVER L (1), BAILLEUX S (1), BRAHAM C (2), NIKKELS AF (1)

RÉSUMÉ : Outre les symptômes principaux respiratoires, la COVID-19 a été associée avec toute une série de manifestations cutanées. Néanmoins, dans de nombreuses publications, il est assez difficile de discerner si la COVID-19 est directement causale des lésions cutanées, ou s'il s'agit plutôt d'un phénomène cutané paraviral ou si l'association est fortuite. Dans cette revue, les manifestations cutanées associées à la COVID-19 sont décrites ainsi que leur éventuelle valeur diagnostique et/ou pronostique. Les lésions de type acral (pseudo-engelure) sont les plus fréquentes et surtout utiles pour des données épidémiologiques. Les éruptions vésiculeuses disséminées touchent environ 23 % des patients et peuvent suggérer une infection récente par la COVID-19. Les lésions de type vasculite sont plutôt rares, mais peuvent être considérées comme facteur de mauvais pronostic.

MOTS-CLÉS : *Dermatologie - Manifestations cutanées - Coronavirus - COVID-19*

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19

SUMMARY : Besides the principal respiratory symptoms, the COVID-19 has been associated with an important array of dermatological manifestations. However, it is not always easy to distinguish whether these skin manifestations are the result of a direct action of the virus on epidermal and/or dermal cell populations, represent a paraviral phenomenon or are a rather fortuitous association. In this review the principal cutaneous manifestations associated with COVID-19 are described as well as their eventual value in terms of diagnostic aid or as prognostic factor. The palmoplantar ischemic pseudo-chilblains lesions are the most frequently observed and are useful for epidemiological purposes. The disseminated vesicular eruptions affect about 23 % of the patient and may witness an initial COVID-19 infection, whereas the vasculitic lesions are rather rare but are currently considered as a factor of bad prognosis.

KEYWORDS : *Dermatology - Cutaneous manifestations - Coronavirus - COVID-19*

INTRODUCTION

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 s'est rapidement répandu dans la majorité des pays du monde après son émergence dans le Wuhan, capitale de l'état de Hubei en Chine. Ce virus présente un tropisme pulmonaire et digestif dans une moindre mesure. La panoplie des symptômes engendrés par l'infection au Sars-CoV-2 varie entre un état asymptomatique et un syndrome de détresse respiratoire aiguë, avec une pneumopathie interstitielle et une insuffisance respiratoire nécessitant une assistance mécanique (1-5). De manière générale, plus les patients sont âgés, plus la probabilité de développer des symptômes augmente. Les enfants, fréquemment exempts de tout signe clinique, constituent un réservoir du virus, à l'exception de rares cas symptomatiques. Au fur et à mesure de l'expansion du virus, des symptômes collatéraux se font remarquer. Ainsi, retenons comme signes fréquents les conjonctivites, l'anosmie, l'agueusie et une fièvre. A l'heure actuelle (mi-septembre 2020), on compte environ 18 millions patients infectés et 690.000 décès dans le monde (6).

Les publications sur les atteintes dermatologiques en association avec la COVID-19 sont nombreuses et le spectre clinique est très hétérogène (6-15). D'abord, l'incidence des lésions cutanées a été minimisée, avec un taux en des-

sous de 0,2 % des cas infectés (5). Actuellement, l'incidence des manifestations cutanées au cours d'une infection par la COVID-19 est estimée entre 4,9 % et 20,4 % (6-15).

Certains virus présentent un tropisme cutané-muqueux, comme les virus de l'herpès simplex 1 et 2 (HSV-1, HSV-2), le virus de la varicelle et du zona (VZV) et le groupe des papillomavirus (HPV). Leur effet pathogène s'exerce directement sur les kératinocytes. Les alpha-herpesviridae exercent leur effet par une cytolysse des kératinocytes infectés et engendrent la classique éruption papulo-vésiculeuse. Les papillomavirus induisent plutôt une hyperprolifération des kératinocytes, conduisant à des lésions verruciformes dont l'aspect et la localisation varient en fonction du sous-type d'HPV (16). A l'heure actuelle, le rôle exact du SARS-CoV-2 dans la pathogénèse des atteintes cutané-muqueuses liées à la COVID-19 reste peu claire.

Par contre, nombreux sont les virus qui provoquent des réactions cutanées à distance, les éruptions paravirales, probablement par un phénomène inflammatoire/immunitaire. Ces éruptions sont aspécifiques et peuvent varier d'une personne à une autre. Parmi ces éruptions paravirales, on trouve le pityriasis rosé de Gibert, l'urticaire, les éruptions lichénoïdes, les vasculites cutanées, le syndrome mains-pieds-bouche, l'exanthème unilatérale thoracique, l'érythème polymorphe et encore bien d'autres. Plusieurs virus différents peuvent donc provoquer une même éruption et, dans l'autre sens, plusieurs éruptions distinctes peuvent être provoquées par un même virus.

(1) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Dermatologue privé, Verviers, Belgique.

COVID-19 ET DERMATOLOGIE

Les dermatoses observées au cours d'une infection par la COVID-19 sont très hétérogènes et il faut toujours exclure les autres causes habituelles devant des signes dermatologiques (Tableau I). La plupart des données publiées émanent des cas cliniques ou des petites séries de patients, donc avec un niveau d'évidence assez bas. Différentes classifications ont été proposées (6-15). Les manifestations les plus fréquemment rencontrées au cours des infections par la COVID-19 sont les lésions acrales (Figure 1), les éruptions érythémateuses maculo-papuleuses (Figure 2), les éruptions vésiculeuses, les rashes de type urticaire et les lésions vasculaires de type livédo, purpura et nécrose, et l'érythème polymorphe (Tableau I).

Le Tableau I indique également quelle tranche d'âge est le plus souvent touchée ainsi que les autres causes, fréquentes et plus rares, à exclure.

La plupart des manifestations dermatologiques associées à la COVID-19 durent entre 2 à 15 jours et sont, en règle général, auto-résolutives. L'apparition des lésions cutanées coïncide dans environ 50 % des cas avec l'apparition des signes systémiques et, dans 40 % des cas, se manifestent rapidement après l'apparition de ces signes.

En termes de sites anatomiques atteints par les manifestations dermatologiques de la COVID-19, citons d'abord l'atteinte palmo-plantaire (55 %), diffuse (27 %), tronculaire (10 %), localisée aux membres inférieurs (3 %) ainsi que faciale et cervicale (3 %) (6).

Tableau I. Lésions dermatologiques rencontrées au cours de l'infection par la COVID-19.

Type de lésions dermatologiques	% des cas	Âge moyen	Autres causes à exclure : fréquentes	Autres causes à exclure : rares
Lésions acrales (réaction immunologique retardée contre des particules virales ?)	40 %	23	Physiologique, exposition au froid, sclérodémie, lupus systémique	Artériopathies, traumatismes, médicamenteuses, syndrome paranéoplasique, maladie de Buerger, vascularites (cryoglobulinémie, panarthrite noueuse, maladie de Horton, maladie de Wegener, maladie de Takayasu), polyarthrite rhumatoïde
Eruptions érythémateuses maculo-papuleuses	21 %	53	Médicamenteuse, parvovirus B19 (mégalythème épidémique), HHV6 (exanthème subit), mononucléose infectieuse (EBV), rougeole (+ taches de Koplik), multiples autres infections virales (entérovirus, échovirus, coxsackie, adénovirus, hépatite B, COVID-19), syphilis secondaire, toxidémie, HHV6 ou 7 (exanthème subit), autres virus, bactériémie occulte, primo-infection VIH	Rubéole, méningocoque, streptocoque (scarlatine), staphylocoque, mycoplasme, toxoplasmose, DRESS syndrome, fièvre typhoïde, rickettsiose, leptospirose, toxoplasmose acquise, maladie de Still, maladie de Kawasaki, entérovirus (échovirus, coxsackies, arbovirus), scarlatine
Eruptions vésiculeuses	13 %	48	Eczéma aigu, morsure/piqûres d'insecte, folliculite, <i>Molluscum contagiosum</i>	Paravirales (autres virus)
Les rashes de type urticaire	10 %	38	Médicamenteux, IgE médié, para-infectieux	Autoimmune
Lésions vasculaires de type livédo	4 %	77	Physiologique : exposition au froid Autoimmune : sclérodémie, lupus	Paravirales, choc froid
Lésions vasculaires de type purpura et nécrose			Médicamenteux, thrombopénique, thrombopathie, insuffisance veineuse, éruption para-virale, purpura rhumatoïde, périarthrite noueuse	Syndrome d'Elhers Danlos, scorbut, dengue, purpura fulminans
Érythème polymorphe	3,7 %	12	HSV, médicamenteux, IgE médié, para-infectieux	Éruption paravirale autre (Orf)
Pityriasis rosé de Gibert	Anecdotique		HSV 6 et 7	Autres origines paravirales
Eruption perifolliculaire	Anecdotique		Eczéma folliculaire, folliculite infectieuse, éruption paravirale	Lichen folliculaire, pityriasis rubra pilaire
Syndrome de Gianotti Crosti	Anecdotique		EBV, hépatite B, postvaccination	Autres virus divers (éruption paravirale)
Erythromalgie	Anecdotique		Éruption paravirale	Familiale, thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez

Figure 1. Lésions de type engelure lors d'une infection par la COVID-19.



Les lésions de type acral (pseudo-engelure) sont les plus fréquentes et surtout utiles pour des données épidémiologiques. Les éruptions vésiculeuses disséminées touchent environ 23 % des patients et peuvent suggérer une infection récente par la COVID-19, tandis que les lésions de type vasculite sont rares, mais peuvent être considérées comme facteur de mauvais pronostic.

Plusieurs cas de maladie de Kawasaki ont également été recensés, concomitants à une infection par la COVID-19. Les enfants sont souvent peu ou pas symptomatiques lors d'une infection par la COVID-19, avec moins de 2 % de symptômes cliniques lors d'une infection prouvée, à un âge inférieur à 20 ans (17). La maladie de Kawasaki est une vascularite des vaisseaux de moyenne taille, ayant, comme aboutissement néfaste, l'apparition d'anévrismes des artères coronaires. La fièvre fait partie de ses symptômes cardinaux. En pleine période de pandémie, le premier diagnostic évoqué est celui d'une infection par la COVID-19 face à un symptôme de fièvre. Le risque est alors de retarder le diagnostic de maladie de Kawasaki ce qui en augmente la morbidité et la mortalité. Considérant ces données, il semble essentiel de rester vigilants et de pratiquer un dépistage du COVID-19 par RT-PCR face à toute suspicion de maladie de Kawasaki (18).

PATHOGÉNÈSE

Il n'est pas toujours aisé de distinguer les associations fortuites des atteintes liées à une action directe du virus ou des manifestations paravirales. Les rares histologies décrites dans les articles sont toutes non-spécifiques. Des vasculites lymphocytiques, des dermatites lymphomonohistiocytaires, des dermatites

Figure 2. Eruption morbilliforme lors d'une infection par la COVID-19.



périvasculaires superficielles, des vasculites thrombotiques ont été décrites (6, 19). Des rares analyses RT-PCR pour le SARS-CoV-2 dans les prélèvements cutanés n'ont jamais pu mettre le virus en évidence, ce qui corrobore l'idée que la plupart de ces manifestations cutanées sont d'ordre paraviral, probablement via un mécanisme immunitaire.

LES MANIFESTATIONS CUTANÉES INDIRECTES LIÉES À LA PANDÉMIE

Une première observation est que la prise en charge des patients a été souvent retardée, notamment des lésions tumorales, à cause de la pandémie et de la peur des patients de se rendre en milieu hospitalier et ce, malgré la poursuite des activités urgentes par le service de dermatologie (Figure 3).

Une autre conséquence de la pandémie COVID-19 sont les manifestations dermatologiques par le port prolongé des masques, ce qui peut provoquer des lésions acnéiformes monomorphes, vraisemblablement liées à un changement du microclimat péri-buccal et périsasal avec un changement du microbiome local. L'exemple le plus connu est ce qu'on appelle le «mascné». Cette manifestation est indépendante du type de masque (chirurgical, fabrication maison ou FFP2). Des allergies aux constituants tissulaires des masques sont exceptionnelles. Le prurit et les irritations érythémato-squameuses (Figure 4) sont également des symptômes fréquemment observés (20-22).

Figure 3. Carcinome spinocellulaire avancée, prise en charge retardée à cause de la pandémie.



Figure 4. Irritation érythémato-squameuse de la région couverte par le masque.



CONCLUSION

Les manifestations dermatologiques observées au cours d'une infection par la COVID-19 ne sont pas rares. Il est important de les reconnaître car il y a des associations en termes de diagnostic et de pronostic. En ordre décroissant de fréquence, on note des lésions acrales, des éruptions érythémateuses maculo-papuleuses, des éruptions vésiculeuses, de l'urticaire, des lésions vasculaires de type livédo, purpura et nécrose et l'érythème polymorphe.

Vu que ces manifestations sont loin d'être pathognomoniques de la COVID-19, les autres causes habituelles doivent être exclues.

BIBLIOGRAPHIE

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;**395**:507-13.
- Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;**41**:E006.
- Taisheng L, Hongzhou L, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;**9**:687-90.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;**323**:1239-42.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;**382**:1708-20.
- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: An evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2020;**21**:627-39.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:e212-e3.
- Joob B. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**:e177.
- Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020;**83**:700.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Supplementary material: Photographic atlas. *Br J Dermatol* 2020;**183**:71-7.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020;**183**:431-42.
- 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.
- Zhao Q, Fang X, Pang Z, et al. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**10.1111/jdv.16778**.
- Elmas OF, Demirbas A, Ozyurt K, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther* 2020:e13696. doi: 10.1111/dth.13696.
- Rahimi H, Tehranchinia Z. A comprehensive review of cutaneous manifestations associated with COVID-19. *Biomed Res Int* 2020;**1236520**. doi: 10.1155/2020/1236520.
- El Hayderi L, Tassoudji N, Nikkels AF. Les alphaherpesviridae. In : Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, et al. Editors. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 6^{ème} édition. Paris:Elsevier-Masson;2019:61-86.
- Jones V, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020;**10**:537-40.
- Sandhaus H, Crosby D, Sharma A, Gregory SR. Association between COVID D-19 and Kawasaki Disease: Vigilance required from otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;**163**:316-7.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;**58**:1116-20.
- Han C, Shi J, Chen Y, Zhang Z. Increased flare of acne caused by long-time mask wearing during COVID-19 pandemic among general population. *Dermatol Ther* 2020:e13704. doi: 10.1111/dth.13704.
- Szepietowski JC, Matusiak A, Szepietowska M, et al. Face mask-induced itch: A self-questionnaire study of 2,315 responders during the COVID-19 pandemic. *Acta Derm Venereol* 2020;**100**:adv00152.
- Giacalone S, Minuti A, Spigariolo CB, et al. Facial dermatoses in the general population due to wearing of personal protective masks during the COVID-19 pandemic: first observations after lockdown. *Clin Exp Dermatol* 2020;**10**:1111/ced.14376.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. A.F. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : dermatologie@chuliege.be