

Diagnostics différentiels

Œdème palpébral 24 heures après le premier vaccin contre le COVID-19

Mai-Chi Diane Dao^a, médecin diplômée; PD Dr sc. Onya Opota^b; PD Dr méd. Sabine Blum^c

^a Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), Université de Lausanne (UNIL), Lausanne; ^b Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire (CHUV) et UNIL, Lausanne; ^c Service et Laboratoire central d'hématologie, Départements d'oncologie et de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV et UNIL, Lausanne

Description du cas

Une jeune femme de 23 ans consulte les urgences suite à l'apparition d'un œdème palpébral bilatéral depuis moins d'une semaine et une asthénie. Elle rapporte également la sensation d'avoir les mains et les chevilles plus enflées. La veille, elle a reçu une première dose vaccinale contre le COVID-19 (Moderna[®]). Connue pour une allergie au pollen de graminées et d'arbres (noisetier, aulne, frêne et bouleau), elle est sous médication d'un antihistaminique oral et d'un glucocorticoïde nasal depuis deux mois. Le reste de l'anamnèse actuelle et familiale est sans particularités.

Examen clinique objective un œdème palpébral supérieur bilatéral, l'absence d'œdèmes des mains ou des membres inférieurs et une auscultation cardio-pulmonaire normale.

Question 1

Quel est votre diagnostic différentiel initial (plusieurs réponses possibles)?

- a) Réaction allergique au vaccin
- b) Dysthyroïdie
- c) Syndrome néphrotique
- d) Cellulite périorbitaire
- e) Angioedème à bradykinine

Les causes d'œdème palpébral les plus fréquentes sont une réaction allergique, locale ou systémique, et l'exposition à un potentiel allergène, ainsi que des signes de gravité cliniques sont à rechercher. L'atteinte orbitaire est le deuxième organe cible après la thyroïde dans les

dysthyroïdies, en particulier d'origine auto-immune, et peut se manifester par une irritation oculaire, un œdème ou une rétraction palpébrale. Le syndrome néphrotique est défini par des œdèmes périphériques, une forte protéinurie (>3,5 g/24 heures) et une hypoalbuminémie (<30 g/l). La cellulite périorbitaire est une urgence diagnostique du fait de sa complication, bien que rare, en cellulite orbitaire. Les angioedèmes à bradykinine sont dus à une libération excessive de bradykinine ou une diminution de leur dégradation et sont classés en deux catégories (avec ou sans déficit en C1-inhibiteur).

Dans l'actualité du COVID-19, plusieurs réactions cutanées post-vaccinales au vaccin à mRNA ont été recensées (Moderna[®]: 83%, Pfizer[®]: 17%) et principalement liées aux conservateurs, dont les plus communes sont de larges réactions cutanées locales retardées, des urticaires, des exanthèmes morbilliformes ou roséoliformes, plus rarement un angioedème [1]. Ces réactions sont autolimitées et de courte durée.

Chez notre patiente, tous ces diagnostics différentiels ont été évoqués hormis la cellulite périorbitaire car sa présentation est typiquement unilatérale et secondaire à une atteinte locale infectieuse non retrouvée.

Question 2

Quel bilan d'investigation initial vous semble être le plus approprié?

- a) Formule sanguine simple (FSS), protéine C-réactive (CRP), créatinine, bandelette urinaire

- b) Formule sanguine complète (FSC) et IgE spécifiques
- c) FSS, créatinine, albuminémie, bilan lipidique, spot et sédiment urinaire
- d) Dosage du taux sérique du facteur C4 et dosage pondéral et fonctionnel du C1-inhibiteur
- e) FSC, CRP, créatinine, tests hépatiques, thyroïdostimuline (TSH), glucose veineux, bandelette urinaire

Le premier bilan (a) n'est pas assez complet car nous oriente peu dans la démarche diagnostique. Les bilans b, c et d correspondent à des étiologies spécifiques et doivent être envisagés en cas de forte suspicion clinique évoquant une réaction allergique (b), un syndrome néphrotique (c) ou un angioedème à bradykinine (d). Dans le cas de notre patiente avec présentation clinique peu pathognomonique, il convient d'effectuer un bilan biologique d'entrée large. La FSC révélera une leucocytose à 15,9 G/l, une forte lymphocytose (10,02 G/l) et monocytose (1,43 G/l). Une cytolysse augmentée à environ 10× la norme (alanine aminotransférase [ALAT] 445 U/l, aspartate aminotransférase [ASAT] 298 U/l), une cholestase (phosphatase alcaline [PAL] 150 U/l, γ-glutamyltranspeptidase [GGT] 62 U/l), sans insuffisance hépatocellulaire. La CRP est négative, la créatininémie normale et la bandelette urinaire sans protéinurie. La TSH et la glycémie veineuse sont dans les normes.

Quel est votre diagnostic?

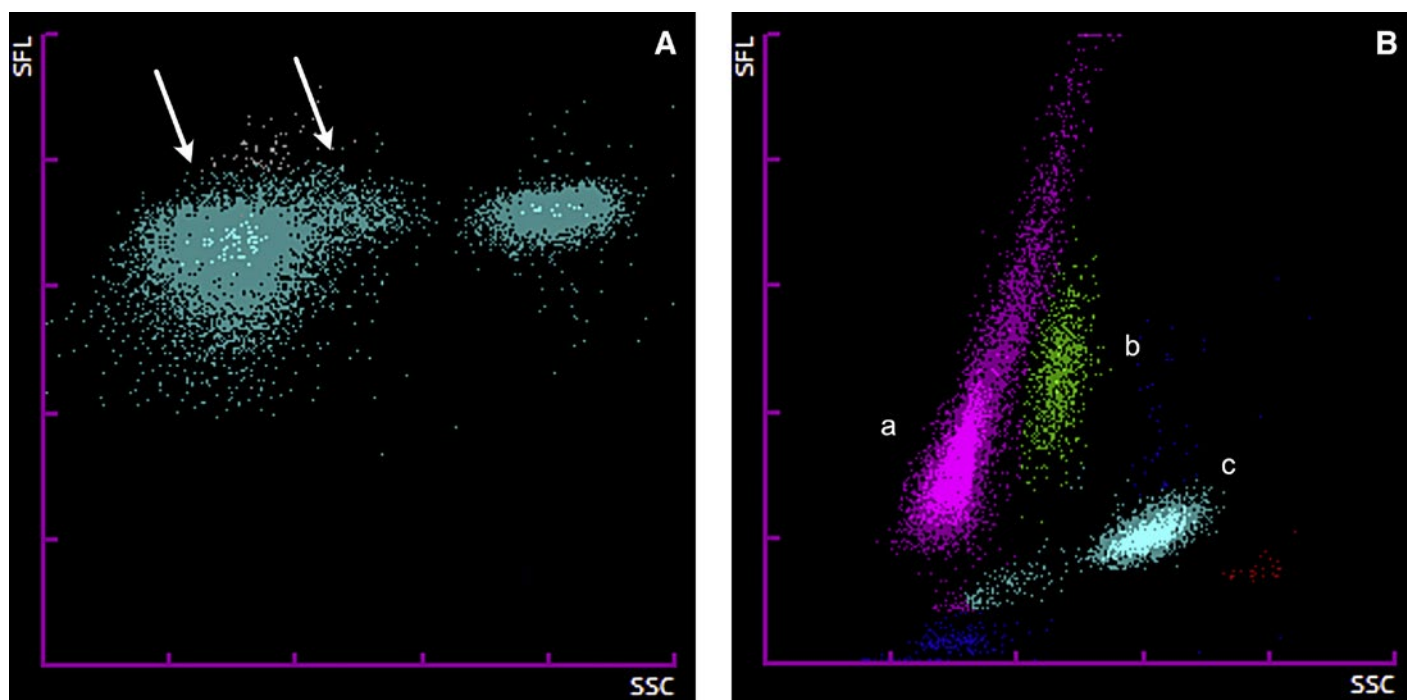


Figure 1: Cytométrie en flux. **A)** Canal WPC («white precursor and pathological cells»): Les lymphocytes sont représentés par le plus grand nuage de points à gauche (flèche gauche) et les monocytes par la queue du nuage (flèche droite). Leur différenciation est difficile. Le deuxième petit nuage à droite correspond aux granulocytes. **B)** Canal WDF («white blood cell differential»): a) nuage de points rose = lymphocytes, la queue du nuage est représentée par des lymphocytes atypiques ou blastes, dans le cas de la patiente les cellules comptées comme monocytes par l'appareil; b) nuage de points vert = monocytes; c) nuage de points turquoise = neutrophiles. SFL: side fluorescence; SSC: side scatter.

Question 3

Quel examen complémentaire vous paraît le moins pertinent à ce stade?

- a) Complément d'anamnèse
- b) Cytométrie en flux
- c) Frottis sanguin périphérique
- d) Ultrason abdominal
- e) Scanner cervico-thoraco-abdominal

Face à une lymphocytose, une anamnèse exhaustive orientée vers une étiologie réactionnelle ou maligne est indispensable. La seconde enquête anamnétique révélera ainsi la présence d'une discrète pharyngite, sans état fébrile ni symptômes B ni voyage chez cette patiente n'étant pas en couple. L'examen du fond de gorge est normal mais deux adénopathies sous-mandibulaires bilatérales indolores sont palpées.

Suite aux anomalies détectées à l'automate d'hématologie, la cytométrie en flux (Sysmex®) pour la FSC est procédée afin d'obtenir une numération et une classification différentielle des leucocytes. Chez notre patiente, les populations lymphocytaires et monocytaires sont peu distinctes (fig. 1).

Dans la répartition initiale de la patiente, on note donc une pseudo-monocytose, il s'agit en réalité des lymphocytes réactionnels. La formule corrigée au laboratoire montre ainsi une valeur de monocytes à 0,7 G/l, dans la norme, et des lymphocytes à 10,1 G/l.

L'examen du frottis sanguin est essentiel et renseigne sur la présence d'anomalies morpho-

logiques caractéristiques. Chez notre patiente, on observe une lymphocytose composée de grands lymphocytes atypiques, pléomorphes, au cytoplasme basophile dont certains présentent un phénomène de «dutch skirt» typiquement rencontré lors d'infection à mononucléose (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

L'ultrason abdominal est effectué au vu de la cytolyse élevée et la cholestase et ne montrera pas d'atteinte hépato-biliaire ou de splénomégalie.

Le scanner cervico-thoraco-abdominal n'est actuellement pas indiqué, sans arguments pour une hémopathie maligne.

Question 4

Quel examen complémentaire est le plus à même de poser le diagnostic définitif?

- a) Biopsie ganglionnaire
- b) Immunophénotypage lymphocytaire
- c) Sérologies pour les hépatites virales A, B, C et E
- d) Sérologies au virus d'Epstein-Barr (EBV), au cytomegalovirus (CMV), au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de la toxoplasmose
- e) Test rapide à détection des anticorps hétérophiles (Monotest)

La biopsie ganglionnaire ou tissulaire est le «gold standard» diagnostic d'un lymphome. Cependant, sa réalisation n'est pas toujours envisageable et dans ces cas l'immunophénotypage lymphocytaire représente un réel avan-

tage. Ces examens ne sont pas justifiés chez notre patiente, en l'absence de symptômes B et de lymphocytes d'aspect monomorphe au frottis sanguin.

En cas de lymphocytose d'allure réactionnelle avec lymphocytes atypiques, il convient de rechercher une infection aiguë à EBV, CMV, VIH et toxoplasmose. D'autres infections virales, comme au virus de l'hépatite A (HAV), B (HBV), C (HCV) et E (HEV) sont indiquées lors d'hépatite.

Les sérologies de notre patiente sont négatives pour une primo-infection à EBV, CMV, VIH, toxoplasmose et les hépatites virales. Cependant, face à une forte suspicion clinique de primo-infection à EBV chez une jeune femme immunocompétente venant rapidement consulter les urgences avant le délai de détection des anticorps IgM «anti-virus capsid antigen» (anti-VCA), une amplification en chaîne par polymérase (PCR) à EBV est réalisée et révélera une charge virale élevée à 50 600 copies/ml (compatible avec une mononucléose infectieuse aiguë). La PCR est habituellement utilisée pour détecter une réactivation chez le sujet immunosupprimé ou une maladie lymphoproliférative associée à EBV. Nous l'avons réalisé dans le cas présent en raison d'une sérologie non conclusive nécessitant un diagnostic rapide. À noter qu'un test rapide (Monotest) est disponible, dont les avantages sont la lecture rapide, le coût et la spécificité élevée (environ 94%) mais la sensibilité est faible pour une détection précoce (taux de

faux négatifs de 5–25% les trois premières semaines [2]). Pour cette raison, il n'a pas été demandé.

Question 5

Quelle complication n'est pas associée à l'infection à EBV?

- a) Syndrome de Guillain-Barré
- b) Carcinome nasopharyngé
- c) Lymphomes
- d) Rupture splénique
- e) Atteinte hépatique chronique

L'EBV est neurotrope et peut provoquer dans 1–5% des complications neurologiques (syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, méningoencéphalite, myélite transverse, etc.) [3].

Les carcinomes nasopharyngés sont rares (incidence annuelle <1/100 000), exceptés en Extrême-Orient et en Afrique du Nord, et sont toujours associés au EBV [4].

La présence d'EBV a été associée à de nombreuses maladies lymphoprolifératives (par exemple lymphomes de Hodgkin et de Burkitt). Bien que tardives et rares, ces complications doivent être suspectées lors d'adénopathies persistantes (peu mobiles, plus ou moins indurées, paquet ganglionnaire), de fièvre au-delà de 3–4 semaines ou autres symptômes B [5, 6].

La rupture splénique est la complication aiguë redoutée car potentiellement fatale et survient en général entre le 4^e et le 21^e jour de l'infection aiguë. La prévalence d'une splénomégalie est de 60%, mais sa rupture est rare (1–2 cas/1000), et survient sans événement traumatique dans plus de 50% des cas [6–8]. Il est ainsi important d'informer les patientes et patients d'éviter toute forme d'activité physique intense durant les trois premières semaines. Une reprise est possible après la 4^e semaine selon plusieurs études, sans consensus clairement établi [9].

L'atteinte hépatique avec augmentation des transaminases (en moyenne 5× la norme) est très fréquente (80–90%) et uniquement transitoire avec un pic à 2–3 semaines et une correction des valeurs entre la 3^e et la 6^e semaine [10, 11].

Discussion

L'EBV a une séroprévalence très élevée qui augmente avec l'âge (50% des enfants avant cinq ans et 90–95% des adultes) et un bas niveau socio-économique [3]. La primo-infection reste dans la majorité des cas pauci- ou asymptomatique, sa forme symptomatique typique est le syndrome mononucléosique (triade: fièvre, pharyngite et adénopathies cervicales typiquement bilatérales) et se manifeste après une période d'incubation de 30–50 jours. L'EBV est l'agent causal principal de la mononucléose infectieuse (90% EBV, 5% CMV, <5% VIH et toxoplasmose, très rare: HAV, HBV, HCV et

herpèsvirus humains type 6 [HHV6]) [12], sa transmission est principalement salivaire, d'où son nom anglais «student's kissing disease». Le terme français «mononucléose» est dérivé de la pseudo-monocytose au laboratoire, en réalité ce sont des lymphocytes réactionnels qui ressemblent à des monocytes. Les manifestations cliniques les plus observées sont: le rash après administration d'ampicilline ou amoxicilline (80–90%), la pharyngite (70–95%), la fièvre (47–90%), la lymphadénopathie cervicale (80%), l'asthénie (70%), l'hépatite (50–80%), la splénomégalie (50–60%) et les pétéchies palatines (50%). Les formes cliniques rares sont: le rash cutané maculopapulaire et l'œdème palpébral bilatéral (10%), l'obstruction des voies aériennes supérieures et l'ictère (<5%) [13, 14].

L'œdème palpébral bilatéral ou «Hoagland sign» a été décrit la première fois en 1952 par le Colonel Robert J. Hoagland et est spécifique à la primo-infection à EBV. Il s'agit d'un œdème périorbital ou des paupières supérieures bilatérales, indolore, sans atteinte inflammatoire ou conjonctivale, qui s'observe uniquement les premiers jours de la primo-infection (avant la triade mononucléosique) et s'autolimité à la première semaine. La connaissance du «Hoagland sign» permet ainsi d'orienter rapidement le diagnostic entre une infection aiguë à EBV et une pharyngite d'étiologie virale autre ou bactérienne. Le mécanisme pathophysiologique supposé est une infiltration lymphocytaire responsable de l'oblitération des canaux lymphatiques [15, 16]. Le diagnostic est confirmé par la sérologie à EBV, le test rapide est moins utilisé en Suisse. La prise en charge médicale reste symptomatique et l'utilisation de stéroïdes est recommandée en cas de complications obstructives ORL, anémie hémolytique ou thrombocytopénie sévère.

Réponses

Question 1: a, b, c, e. Question 2: e. Question 3: e. Question 4: d. Question 5: e.

Correspondance

Mai-Chi Diane Dao
Centre universitaire de médecine générale et santé publique
Unisanté
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
mcdiao[at]gmail.com

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

1 McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A 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(1):46–55.
2 Ebell MH. Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician.* 2004;70(7):1279–87.
3 Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1993–2000.
4 Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(6):1035–47.
5 Cohen JL. Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol.* 2003;40(2):116–23.
6 Sonderegger J, Karrer U, Huber B, Etter G, Wingeier B, Carp P et al. Mononucléose infectieuse. *Prim Hosp Care Med Int Gen.* 2021;21(6):194–200.
7 Aldrete JS. Spontaneous rupture of the spleen in patients with infectious mononucleosis. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(9):910–2.
8 Gayer G, Zandman-Goddard G, Kosych E, Apter S. Spontaneous rupture of the spleen detected on CT as the initial manifestation of infectious mononucleosis. *Emerg Radiol.* 2003;10(1):51–2.
9 O'Connor TE, Skinner LJ, Kiely P, Fenton JE. Return to contact sports following infectious mononucleosis: the role of serial ultrasonography. *Ear Nose Throat J.* 2011;90(8):E21–4.
10 Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A, Christofaki M, Mazokopakis E, Papazoglou G et al. Epstein Barr Virus hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2011;22(1):73–6.
11 Wilson ME, Cengia BT, Sweetser S. 18-year-old woman with fever, abdominal pain, and elevated liver enzymes. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(12):e101–4.
12 Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci.* 1978;276(3):325–39.
13 Jensen HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12:263–8.
14 Balfour HH Jr, Odumade OA, Schmeling DO et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 2013;207:80–8.
15 Burger J, Thureau S, Haritoglou C. Bilateral lid swelling during infectious mononucleosis (Hoagland-sign). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2005;222:1014–6.
16 Nair LJ, Reghukumar A, Gurudas A, Sasidharan KV et Parvathy K. Indian Journal of Clinical Medicine. 2020;10(1–2):43–6.



L'annexe est disponible sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09156>.



Mai-Chi Diane Dao,
médecin diplômée
Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), Université de Lausanne (UNIL), Lausanne