



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.

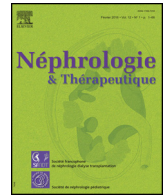


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Cas clinique

Vascularite leucocytoclasique et néphrite interstitielle aiguë après vaccin à SARS-CoV-2 inactivé

Leukocytoclastic vasculitis and acute renal failure following inactivated SARS-CoV-2 vaccine

Soumia Missoum^{a,*,c}, Mourad Lahmar^{a,d}, Ghaliya Khellaf^{b,e}

^a Département de médecine, université de Batna, route de Constantine Fesdis, Batna, Algérie

^b Département de médecine, université d'Alger, 02, rue Ahmed Ouaked Dely Ibrahim, Alger, Algérie

^c Service de néphrologie, CHU Benflis Touhami, route de Tazoult, Batna, Algérie

^d Service d'anesthésie réanimation, CAC, route de Tazoult, Batna, Algérie

^e Service de néphrologie, CHU Lamine Debaghinel, Saint-Eugène Beb El Oued, Alger, Algérie



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 30 septembre 2021

Accepté le 30 octobre 2021

Mots clés :

Vaccin COVID-19

Vascularite leucocytoclasique

Néphrite interstitielle aiguë

Keywords:

Acute interstitial nephritis

COVID-19 vaccine

Leukocytoclastic vasculitis

RÉSUMÉ

Les vaccins contre le SRAS-CoV-2 sont administrés dans le monde entier. La plupart des effets secondaires sont légers et spontanément résolutifs, avec peu de cas signalés de réactions graves. Nous rapportons un cas de vascularite leucocytoclasique avec insuffisance rénale aiguë à la suite d'un vaccin à SARS-CoV-2 inactivé, unique pour sa présentation visuelle spectaculaire et sa réponse rapide au traitement. Il s'agit d'un homme âgé de 58 ans présentant de la fièvre, des arthralgies et un purpura vasculaire au niveau des quatre membres, le tout associé à une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse neuf jours après la vaccination anti-COVID-19. La biopsie cutanée a révélé une vascularite leucocytoclasique et la biopsie rénale une néphrite tubulo-interstitielle aiguë. Le purpura vasculaire s'est résolu 7 jours après le début du traitement par prednisone, mais le patient a conservé une insuffisance rénale chronique modérée. L'analyse et les enquêtes sur les complications et les événements indésirables induits par les vaccins anti-COVID-19 pourraient améliorer notre compréhension de la pathogenèse sous-jacente.

© 2021 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 vaccines are being administered worldwide. Most side effects are mild and self-limiting with few reported cases of severe reactions. We report a case of leukocytoclastic vasculitis with acute kidney failure following inactivated SARS-CoV-2 vaccine, unique for its dramatic visual presentation and its rapid response to treatment. This is the case of a 58 years-old man presenting with fever, arthralgias and vascular purpura on his limbs associated with acute kidney failure requiring hemodialysis nine days after anti-COVID-19 vaccination. Skin biopsy revealed a leukocytoclastic vasculitis and a renal biopsy showed an acute tubulointerstitial nephritis. The vascular purpura resolved 7 days after initiating treatment with prednisone but the patient remains in chronic renal failure. The analysis and investigation of the complications and adverse events induced by anti-COVID-19 vaccines could increase our understanding of the underlying pathogenesis.

© 2021 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : soumia_missoum@outlook.fr (S. Missoum).

1. Introduction

La pandémie COVID-19 s'est propagée à travers le monde avec des millions de personnes infectées et de décès [1]. Par conséquent, il y avait une demande urgente de développer des vaccins.

Actuellement, trois principaux types de vaccins COVID-19 sont utilisés, le vaccin à ARN messenger (ARNm), les vaccins à vecteur adénoviral et les vaccins SARS-CoV-2 inactivé [2–4]. Alors que les vaccinations de masse contre la COVID-19 sont administrées dans le monde entier, des rapports d'événements indésirables apparaissent [5–7]. Aussi, la pharmacovigilance des vaccins COVID-19 semble importante pour déterminer l'incidence des complications potentielles.

Contrairement aux vaccins à ARNm, le procédé de fabrication des vaccins à SARS-CoV-2 inactivé est plus traditionnel et déjà utilisé pour divers vaccins tels que le vaccin contre la grippe, les hépatites A et B.

Nous rapportons un cas de vascularite leucocytoclasique avec insuffisance rénale aiguë suite à un vaccin à SARS-CoV-2 inactivé, le CoronaVac[®] (produit en Chine par Sinovac).

2. Présentation du cas

Un homme âgé de 57 ans se présente aux urgences avec un purpura vasculaire étendu, des arthralgies diffuses, des nausées et de la fièvre, neuf jours après une première dose du vaccin anti-COVID-19 de Sinovac.

Ses antécédents médicaux ne comprenaient qu'une hypertension artérielle, et ses seuls médicaments étaient des inhibiteurs calciques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qu'il prenait depuis 4 ans. Il n'y a pas eu d'épisodes antérieurs d'éruption cutanée, d'arthralgies, d'hématurie ou d'antécédents familiaux d'allergie, de vascularite ou de troubles auto-immuns. À l'examen, le patient a une température de 37,8 °C. Il présente un purpura vasculaire avec des lésions nécrotiques par endroits, impliquant les mains, les bras, les cuisses et les pieds (Fig. 1).

L'analyse sanguine montre une leucocytose de $14,5 \times 10^9/L$, sans hyperéosinophilie, une numération plaquettaire normale, une protéine C réactive élevée à 50 mg/L et une vitesse de sédimentation des érythrocytes à 86 mm/h.

Une augmentation de la créatininémie à $791,19 \mu\text{mol/L}$ et de l'urée sanguine à $54,6 \text{ mmol/L}$ est mise en évidence, sachant qu'un bilan antérieur remontant à 3 mois avant l'admission objectivait un bilan rénal normal, d'où la nécessité d'une épuration extra-rénale par hémodialyse et l'arrêt des inhibiteurs de l'ECA. L'analyse des urines révèle une protéinurie à $0,24 \text{ g/24 heures}$, une hématurie et une leucocyturie. Le test d'éosinophilurie n'a pas pu être réalisé faute de réactif. Le bilan est négatif pour le facteur rhumatoïde, les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA), la cryoglobuline et les anticorps antinucléaires. La sérologie est également négative pour les hépatites A, B, et C, le virus d'Epstein-Barr ou le cytomégalovirus. L'électrophorèse des protéines sériques suivie de l'immunoélectrophorèse sont normales, et le dosage de chaînes légères libres sériques (*free lite*) est négatif.

Une biopsie cutanée à cheval sur une peau saine et une lésion purpurique sur le bras gauche du patient montre une vascularite leucocytoclasique avec immunofluorescence négative (Fig. 2). Une biopsie rénale révèle une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (Fig. 3 et 4), sans lésions glomérulaires (Fig. 5), ainsi que des dépôts interstitiels en immunofluorescence pour les immunoglobulines G et le C3.

Un traitement par stéroïdes est débuté avec 3 bolus de méthylprednisone, suivis de prednisone 1 mg/kg par jour.



Fig. 1. Purpura vasculaire avec des lésions nécrotiques.

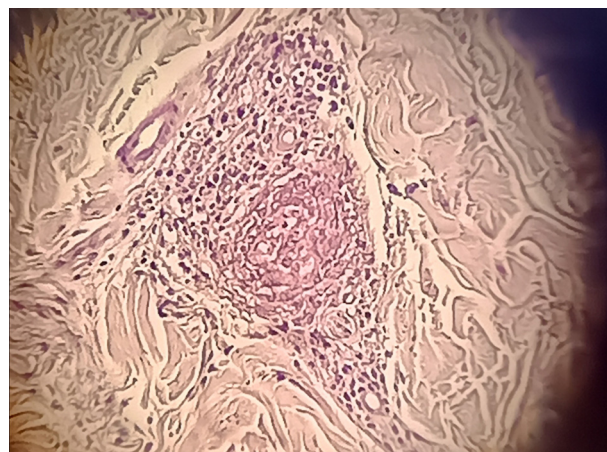


Fig. 2. Biopsie cutanée à cheval sur une peau saine et une lésion purpurique sur le bras gauche du patient, révélant une vascularite leucocytoclasique avec immunofluorescence négative.

Les lésions cutanées s'estompent après 7 jours de traitement et la fonction rénale s'améliore progressivement à partir du 20^e jour, mais le patient conserve une insuffisance rénale modérée à 3 mois (créatinine à $248 \mu\text{mol/L}$). Le traitement par prednisone est ensuite réduit à une dose de 20 mg par jour sur une période de 6 semaines.

3. Discussion

Nous décrivons un cas de vascularite leucocytoclasique associé à une insuffisance rénale aiguë nécessitant une épuration extra-

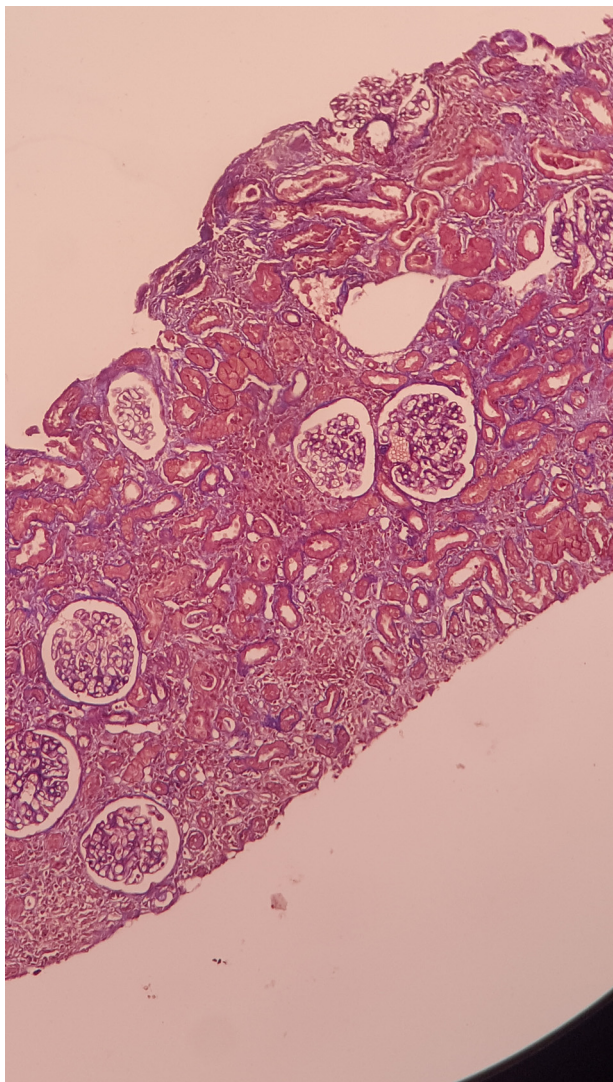


Fig. 3. Biopsie rénale : infiltrat interstitiel inflammatoire mononucléé.

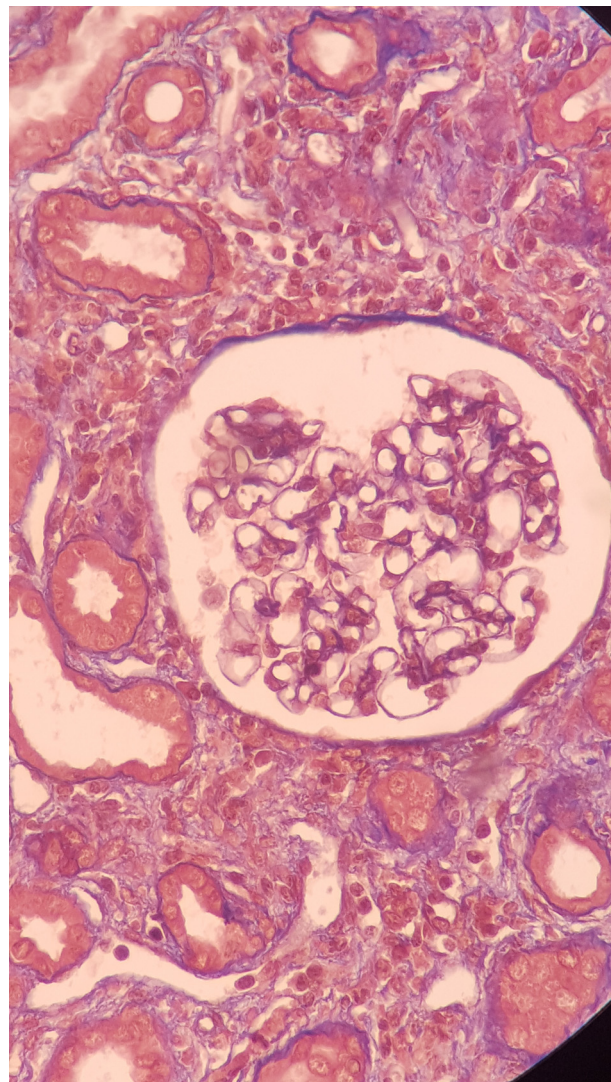


Fig. 4. Carotte de biopsie rénale au moyen grossissement révélant un infiltrat inflammatoire massif de l'interstitium rénal.

rénale après vaccination anti-COVID-19 avec le vaccin à SARS-CoV-2 inactivé, le CoronaVac[®] (produit en Chine par Sinovac).

L'exploration étiologique négative, la faible probabilité que le traitement antihypertenseur prescrit durant 4 ans soit à l'origine de ce tableau clinique et la coïncidence avec la vaccination anti-COVID-19 soutiennent fortement une relation causale entre le vaccin et la symptomatologie.

La procédure de fabrication du vaccin SARS-CoV-2 inactivé est traditionnelle et déjà utilisée pour divers vaccins tels que le vaccin contre la grippe, l'hépatite A et l'hépatite B, ce qui suggère une certaine similitude des effets secondaires potentiels.

Des vascularites leucocytoclasiqes avec ou sans symptomatologie rénale ont été décrites comme effets secondaires de plusieurs vaccins tels que celui du virus de la grippe, le virus de l'hépatite B (VHB), le bacille Calmette–Guérin (BCG) et le virus du papillome humain (VPH) [8–11]. Cependant, ces observations étaient mal documentées, principalement en matière d'histologie rénale, et le lien de causalité reste à déterminer.

Le virus SARS-CoV-2 est connu pour provoquer des réactions immunologiques conduisant à une vascularite. En effet, plusieurs rapports ont décrit des lésions vasculaires inflammatoires induites par des dépôts de complexes immuns avec une infiltration périvasculaire de monocytes et de lymphocytes [12,13]. De plus, ce coronavirus est capable d'affecter directement ou indirectement

d'autres organes, notamment les reins dont l'analyse histologique décrit des cas de néphrite interstitielle aiguë [14,15].

Les antigènes du SRAS-CoV-2 et les protéines vaccinales partagent des similitudes structurales. Plusieurs observations de vascularite leucocytoclasiqes ont été décrites comme effet secondaire des trois types de vaccin anti-COVID-19 [16,17].

Les glomérulopathies représentent la lésion rénale la plus fréquemment associée aux vaccins anti-COVID-19 à ARN messager et à vecteur adénoviral [18]. Cependant, deux cas de néphrite interstitielle aiguë ont été rapportés après vaccin à ARN messager [19,20].

À notre connaissance, nous rapportons le premier cas associant une vascularite leucocytoclasiqes et une néphrite interstitielle aiguë documentée par une biopsie. Les constatations pathologiques dans notre cas sont pertinentes, même s'il est toujours difficile de postuler une causalité dans les cas de néphrite interstitielle aiguë d'origine médicamenteuse.

4. Conclusion

Malgré le succès indéniable de la vaccination, la pharmacovigilance est un sujet d'intérêt croissant. L'analyse et les enquêtes sur

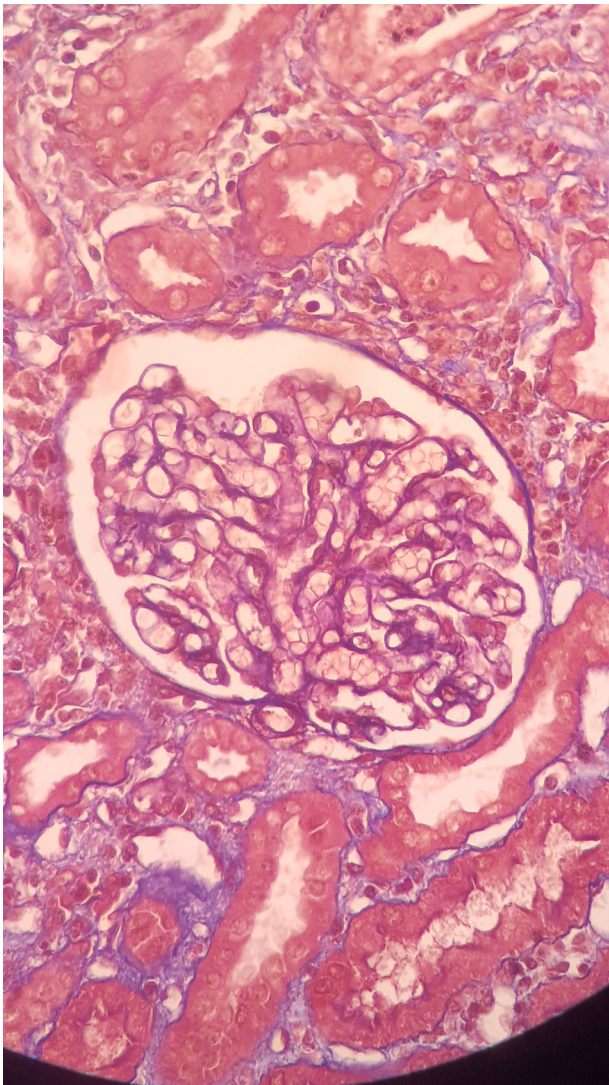


Fig. 5. Absence de lésions glomérulaires.

les complications et les événements indésirables induits par les vaccins anti-COVID-19 pourraient améliorer notre compréhension de la pathogenèse sous-jacente. Néanmoins, ces complications sont extrêmement rares et le bénéfice de la vaccination l'emporte sur les risques potentiels.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive Web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533–4.
- [2] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.
- [3] Mendonça S, Lorincz R, Boucher P. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *NPJ Vaccines* 2021;6:97.
- [4] Jara A, Undurraga E, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med* 2021;385:875–84.
- [5] Sekar A, Campbell R, Tabbara J, Rastogi P. ANCA glomerulonephritis after the Moderna COVID-19 vaccination. *Kidney Int* 2021;100:473–4.
- [6] Terracina KA, Tan FK. Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e469–70.
- [7] Sekar A, Fenwick C, Pantaleo G. Reactivation of IgA vasculitis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e617.
- [8] Bonetto C, Trotta F, Felicetti P, Alarcón GS, Santuccio C, Bachtiar NS, et al. Vasculitis as an adverse event following immunization – systematic literature review. *Vaccine* 2016;34:6641–51.
- [9] Ulm S, Hummel M, Emig M, Barreto M, Back W, Reiter A, et al. Leukocytoclastic vasculitis and acute renal failure after influenza vaccination in an elderly patient with myelodysplastic syndrome. *Onkologie* 2006;29:470–2.
- [10] Tavadia S, Drummond A, Evans CD, Wainwright NJ. Leukocytoclastic vasculitis and influenza vaccination. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:154–6. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01188.x>.
- [11] Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005;23:3876–86.
- [12] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
- [13] Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411–7. <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
- [14] Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, et al. Kidney injury in COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;75(Sup. 75):109–14.
- [15] Bouquegneau A, Grosch S, Erpicum P, Huart J, Delvenne P, Misset B, et al. Corrélation anatomoclinique de l'atteinte rénale de la COVID-19. *Nephrol Ther* 2020;16:245–6.
- [16] Cohen SR, Prussick L, Kahn JS, Gao DX, Radfar A, Rosmarin D. Leukocytoclastic vasculitis flare following the COVID-19 vaccine. *Int J Dermatol* 2021;60:1032–3.
- [17] Vaxzevria[®] vaccine pharmacovigilance survey Report n° 13: period from May 21, 2021 to June 3, 2021 CRPV d'Amiens – CRPV Rouen.
- [18] Jeong HL, Homme H, Yong JK, Mee Seon K, Hee YJ, Ji Jeune C, et al. New-onset nephrotic syndrome after Janssen COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2021;36:e218.
- [19] De la Flor Merino JC. Un caso de nefritistubulointerstitial aguda después de la vacunación con Pfizer-BioNTech COVID-19. *Nefrología* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2021.05.004>.
- [20] Dataset Case Series Drug Analysis Print Name: COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech vaccine analysis print. Report Run Date: 16-Mar-2021. Data Lock Date: 07-Mar-2021 19:00:03.