



**HAL**  
open science

# Acrosyndromes et COVID-19 : investigation d'une série de cas et revue de la littérature

Alexis Toubel

► **To cite this version:**

Alexis Toubel. Acrosyndromes et COVID-19 : investigation d'une série de cas et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03243462

**HAL Id: dumas-03243462**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03243462v1>**

Submitted on 31 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée par

**Alexis TOUBEL**

Né le 13/05/1992 à Rennes

---

**Acrosyndromes et  
COVID-19 :  
investigation d'une  
série de cas et revue  
de la littérature**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 19 Octobre 2020**

devant le jury composé de :

**Pr Pierre TATTEVIN**

PU-PH, Maladies infectieuses et tropicales  
Président du jury

**Pr Alain DUPUY**

PU-PH, Dermato-vénérologie  
Directeur de thèse

**Pr Emmanuel OGER**

PU-PU, Pharmacologie fondamentale,  
pharmacologie clinique, addictologie  
Examineur

**Pr Vincent THIBault**

PU-PH, Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
Examineur

**Dr Catherine DROITCOURT**

MCU-PH, Dermato-vénérologie  
Examinatrice



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

présentée par

**Alexis TOUBEL**

Né le 13/05/1992 à Rennes

---

**Acrosyndromes et  
COVID-19 :  
investigation d'une  
série de cas et revue  
de la littérature**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 19 Octobre 2020**

devant le jury composé de :

**Pr Pierre TATTEVIN**

PU-PH, Maladies infectieuses et tropicales  
Président du jury

**Pr Alain DUPUY**

PU-PH, Dermato-vénérologie  
Directeur de thèse

**Pr Emmanuel OGER**

PU-PU, Pharmacologie fondamentale,  
pharmacologie clinique, addictologie  
Examineur

**Pr Vincent THIBAUT**

PU-PH, Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
Examineur

**Dr Catherine DROITCOURT**

MCU-PH, Dermato-vénérologie  
Examinatrice

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

NOM	Prénom	Titre	Discipline de CNU
ANNE-GALIBERT	Marie-Dominique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET	Edouard	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BELAUD-ROTUREAU	Marc-Antoine	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
BELLISSANT	Eric	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BELOEIL	Hélène	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
BENDAVID	Claude	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH	Karim	PU-PH	Urologie
BEUCHEE	Alain	PU-PH	Pédiatrie
BONAN	Isabelle	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation
BONNET	Fabrice	PU-PH	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
BOUDJEMA	Karim	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
BOUGET	Jacques	Professeur Emérite	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
BOUGUEN	Guillaume	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRASSIER	Gilles	PU-PH	Neurochirurgie
BRETAGNE	Jean-François	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BRISSOT	Pierre	Professeur	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

		Emérite	
CARRE	François	PU-PH	Physiologie
CATROS	Véronique	PU-PH	Biologie cellulaire
CATTOIR	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHALES	Gérard	Professeur Emérite	Rhumatologie
CORBINEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA	Marc	PU-PH	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT	Pierre	PU-PH	Anatomie
DAUBERT	Claude	Professeur Emérite	Cardiologie
DAVID	Véronique	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN	Jacques	Professeur Emérite	Pédopsychiatrie ; addictologie
DE CREVOISIER	Renaud	PU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DECAUX	Olivier	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
DESRUES	Benoît	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
DEUGNIER	Yves	Professeur Emérite	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DONAL	Erwan	PU-PH	Cardiologie
DRAPIER	Dominique	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DUPUY	Alain	PU-PH	Dermato-vénérologie
ECOFFEY	Claude	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

EDAN	Gilles	Professeur en surnombre	Neurologie
FERRE	Jean-Christophe	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
FEST	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
FLECHER	Erwan	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GANDEMER	Virginie	PU-PH	Pédiatrie
GANDON	Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GANGNEUX	Jean-Pierre	PU-PH	Parasitologie et mycologie
GARIN	Etienne	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT	Jean-Yves	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
GODEY	Benoît	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL	Pascal	PU-PH	Rhumatologie
GUILLE	François	PU-PH	Urologie
GUYADER	Dominique	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
HAEGELEN	Claire	PU-PH	Anatomie
HOUOT	Roch	PU-PH	Hématologie ; transfusion
HUSSON	Jean Louis	Professeur Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN	Denis	Professeur Emérite	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO	Patrick	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

JEGOUX	Franck	PU-PH	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU	Stéphane	PU-PH	Pneumologie ; addictologie
KAYAL	Samer	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LAMY DE LA CHAPELLE	Thierry	PU-PH	Hématologie ; transfusion
LAVIOLLE	Bruno	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
LAVOUE	Vincent	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LE BRETON	Hervé	PU-PH	Cardiologie
LE TULZO	Yves	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
LECLERCQ	Christophe	PU-PH	Cardiologie
LEDERLIN	Mathieu	PU-PH	Radiologie et imagerie médicale
LEGUERRIER	Alain	Professeur Emérite	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE	Florence	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE	Jean	PU-PH	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LIEVRE	Astrid	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MABO	Philippe	PU-PH	Cardiologie
MAHE	Guillaume	PU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MALLEDANT	Yannick	Professeur Emérite	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MATHIEU- SANQUER	Romain	PU-PH	Urologie
MENER	Eric	Professeur associé	Médecine générale
MEUNIER	Bernard	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive

MICHELET	Christian	Professeur Emérite	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
MOIRAND	Romain	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MORANDI	Xavier	PU-PH	Anatomie
MOREL	Vincent	Professeur associé	Médecine palliative
MOSSER	Jean	PU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX	Frédéric	PU-PH	Ophthalmologie
MYHIE	Didier	Professeur associé	Médecine générale
NAUDET	Florian	PU-PH	Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie
ODENT	Sylvie	PU-PH	Génétique
OGER	Emmanuel	PU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PARIS	Christophe	PU-PH	Médecine et santé au travail
PERDRIGER	Aleth	PU-PH	Rhumatologie
PLADYS	Patrick	PU-PH	Pédiatrie
RAVEL	Célia	PU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
RENAUT	Pierric	Professeur associé	Médecine générale
REVEST	Matthieu	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
RIFFAUD	Laurent	PU-PH	Neurochirurgie
RIOUX- LECLERCQ	Nathalie	PU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT- GANGNEUX	Florence	PU-PH	Parasitologie et mycologie
ROPARS	Mickaël	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique



SAINT-JAMES	Hervé	PU-PH	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU	Paul	PU-PH	Physiologie
SEGUIN	Philippe	PU-PH	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
SEMANA	Gilbert	PU-PH	Immunologie
SIPROUDHIS	Laurent	PU-PH	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOMME	Dominique	PU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SOULAT	Louis	Professeur associé	Médecine d'urgence
SULPICE	Laurent	PU-PH	Chirurgie viscérale et digestive
TADIE	Jean Marc	PU-PH	Médecine intensive-réanimation
TARTE	Karin	PU-PH	Immunologie
TATTEVIN	Pierre	PU-PH	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
THIBAUT	Ronan	PU-PH	Nutrition
THIBAUT	Vincent	PU-PH	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
THOMAZEAU	Hervé	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN	Sylvie	PU-PH	Pédopsychiatrie ; addictologie
VERHOYE	Jean-Philippe	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN	Marc	PU-PH	Neurologie
VIEL	Jean-François	PU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU	Cécile	PU-PH	Néphrologie
VIOLAS	Philippe	PU-PH	Chirurgie infantile
WATIER	Eric	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

WODEY

Eric

PU-PH

Anesthésiologie-réanimation et médecine  
péri-opératoire

## MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES

NOM	Prénom	Titre	Discipline de CNU
ALLORY générale	Emmanuel	MCF associé	Médecine
AME-THOMAS	Patricia	MCU-PH	Immunologie
AMIOT	Laurence	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ANSEMI cardiovasculaire	Amédéo	MCU-PH	Chirurgie thoracique et
BANATRE	Agnès	MCF associé	Médecine générale
BEGUE	Jean Marc	MCU-PH	Physiologie
BERTHEUIL	Nicolas	MCU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
BOUSSEMART	Lise	MCU-PH	Dermato-vénéréologie
BROCHARD	Charlène	MCU-PH	Physiologie
CABILLIC	Florian	MCU-PH	Biologie cellulaire
CASTELLI	Joël	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
CAUBET	Alain	MCU-PH	Médecine et santé au travail
CHAPRON	Anthony	MCF	Médecine générale
CHHOR-QUENIART	Sidonie	MCF associé	Médecine générale
CORVOL	Aline	MCU-PH	Cancérologie ; radiothérapie
DAMERON	Olivier	MCF	Médecine générale
DE TAYRAC	Marie	MCU-PH	Médecine d'urgence
DEGEILH	Brigitte	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DROITCOURT	Catherine	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
DUBOURG	Christèle	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
DUGAY	Frédéric	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELIN	Julien	MCU-PH	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

FIQUET	Laure	MCF associé	Anatomie et cytologie pathologiques
GANGLOFF	Cédric	MCF associé	Anatomie et cytologie pathologiques
GARLANTEZEC	Ronan	MCU-PH	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN	Isabelle	MCU-PH	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
épouse THIBAULT GUILLET	Benoit	MCU-PH	Informatique
JAILLARD	Sylvie	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
KALADJI	Adrien Solène-	MCU-PH	Parasitologie et mycologie
KAMMERER-JACQUET	Florence	MCU-PH	Dermato-vénérologie
LAVENU	Audrey	MCF	Biochimie et biologie moléculaire
LE GALL	François	MCU-PH	Histologie, embryologie et cytogénétique Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
LEMAITRE	Florian	MCU-PH	addictologie
MARTINS	Pédro Raphaël	MCU-PH	Cardiologie
MENARD	Cédric	MCU-PH	Immunologie
MICHEL	Laure	MCU-PH	Neurologie
MOREAU	Caroline	MCU-PH	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI	Fouzia	MCF	Informatique
PANGAULT	Céline	MCU-PH	Hématologie ; transfusion
ROBERT	Gabriel	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
SCHNELL	Frédéric	MCU-PH	Physiologie
THEAUDIN épouse SALIOU	Marie	MCU-PH	Neurologie

TURLIN	Bruno	MCU-PH	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER addictologie épouse LORNE	Marie-Clémence	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;
ZIELINSKI	Agata	MCF	Philosophie

## Remerciements

**A monsieur le professeur Pierre TATTEVIN**, président du jury, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Merci pour votre bienveillance et la transmission de qualité de votre savoir lors des cours que j'ai pu recevoir pendant mon cursus. Votre expérience sera un atout majeur dans la discussion des résultats de ce travail.

**A monsieur le professeur Emmanuel OGER**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Votre approche épidémiologique sera d'une grande importance dans les échanges que nous aurons sur ce travail.

**A monsieur le professeur Vincent THIBAUT**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Votre expertise en virologie sera source d'échanges instructifs pour enrichir ce travail.

**A madame le docteur Catherine DROITCOURT**, je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury. Merci également pour ton accompagnement et ta transmission d'expérience dans le service.

**A monsieur le professeur Alain DUPUY**, directeur de thèse, un grand merci d'avoir dirigé ce travail de thèse, merci pour votre rigueur et votre bienveillance. Merci de nous transmettre votre savoir au quotidien dans le service. Merci pour votre patience et votre sens de l'humour lorsque nous présentions des cas cliniques « bien étranges » avec des titres accrocheurs.

**A Monica DINULESCU, Henri ADAMSKI et Lise BOUSSEMART**, merci pour votre accompagnement quotidien et votre partage d'expérience au cours de ma formation.

**A Caroline JACOBZONE-LEVEQUE, Claire-Alice DE SALINS et Johanna MOREAU-HUGUEN**, merci pour votre accueil chaleureux et votre accompagnement, merci pour la transmission de votre savoir lors de mes 2 semestres passés à Lorient.

**A mes chefs Clémence, Sarah, Raphaëlle, Cécile, Camille, Estel, David, Claire**, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance. Merci d'être bon public face à mes blagues. C'est un plaisir de travailler avec vous.

**A mes cointrnes Roro, Laurette, Claire, Ines, Eline, Pauline, Marion, Maxime**, émercé pour votre présence et votre gentillesse, c'est un bonheur d'aller travailler chaque matin avec vous et l'ensemble de l'équipe de Dermatologie. Romain, merci fréro pour ta patience et ton humour pendant nos mois d'avis, nos discussions go-fast et l'élaboration de titres toujours plus originaux avec Erwan et Guillaume pour les présentations du Vendredi.

**Aux infirmiers, aide-soignants et secrétaires du service de Dermatologie**, merci pour votre présence, votre gentillesse et votre patience. Merci Hugo et Lily pour votre humour, merci Patou d'être un pilier du service.

**A l'équipe de chirurgie ORL du GHBS**, merci pour votre accueil pendant ces 5 mois, merci Jean-

Sébastien et Philippine pour votre bienveillance et votre gentillesse. J'espère être devenu un dermatologue compétent grâce à l'expertise de chacun d'entre vous.

**A mes parents, Catherine et Gérard**, merci pour votre soutien et votre amour depuis toujours, merci Papa pour tes précieux conseils et nos discussions de cas et de lasers en plein diner, pour le plus grand plaisir de Maman. Merci Maman pour ta patience lors de ces diners, merci de me rappeler lorsque je cherche un objet qu'il est « là où je l'ai posé la dernière fois », ce qui fonctionne à chaque fois. Merci pour ta patience face à ma grande faculté d'anticipation.

**A mes frères et sœurs, Grégoire, Camille et Clémence**, merci pour votre amour, votre gentillesse et tous ces souvenirs inoubliables. Loulou/Bao a énormément de chance d'avoir une famille aussi aimante et bienveillante.

**A Floriane**, merci pour ton dévouement, ton amour et ta patience sans limites. Merci pour tous ces moments partagés ensemble. Tu as été un moteur dans l'aboutissement de ma formation, merci pour ton soutien infailible.

**A mes amis de l'équipe submarine**, merci pour votre gentillesse, votre bienveillance. Merci pour tous ces moments mémorables passés ensemble. Beubeu, Rox, Claire, Lecluze, Laura, Loupi, Félicie, j'ai beaucoup de chance de faire partie de ce beau groupe de copains.

**A mes amis et sparring-partners de sous-colle Hugues et Benjamin**, merci d'avoir rendu cette D4 plus agréable les copains, merci pour ces sous-colles/soirées burgers, j'ai pu devenir un bon peintre grâce à vous.

## Table des matières

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>MATERIEL ET METHODES :</b> .....	<b>20</b>
SERIE DE CAS .....	20
REVUE DE LA LITTERATURE .....	21
<b>RESULTATS</b> .....	<b>22</b>
SERIE DE CAS .....	22
REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	25
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>27</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>29</b>
<b>REFERENCES :</b> .....	<b>31</b>
<b>ANNEXES :</b> .....	<b>36</b>
TABLEAU S1 : LISTE DES ARTICLES RETENUS POUR ANALYSE.....	36
TABLEAU S2 : RECUEIL DES DONNEES PARTIE 1.....	37
TABLEAU S3 : RECUEIL DES DONNEES PARTIE 2.....	38
FIGURE S1 : PLANCHE PHOTOGRAPHIQUE .....	39

## Table des illustrations

### Figures :

FIGURE 1 : PRESENTATION CLINIQUE DES ACROSYNDROMES .....	23
FIGURE 2 : COUPES HISTOLOGIQUES DU PATIENT 1 .....	24
FIGURE 3 : SELECTION DES ARTICLES : DIAGRAMME DE FLUX .....	25

### Tableaux :

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS IDENTIFIES A RENNES ET DES MANIFESTATIONS CLINIQUES .	22
---	----



## Introduction

### Historique

En Décembre 2019, plusieurs cas groupés de pneumopathies de cause indéterminée sont décrits dans la province du Hubei en Chine (1). Le 5 Janvier 2020, l'OMS publie son premier rapport alertant sur la flambée du nombre de cas groupés en Chine et évoque une épidémie. Fin Janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises identifient l'agent pathogène grâce au séquençage nouvelle génération : un virus jusqu'alors inconnu, faisant partie de la famille des Coronavirus et nommé temporairement 2019-nCoV (2, 3). Le 11 Février 2020, l'OMS nomme officiellement cette épidémie Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) et le virus responsable Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (4).

Les premiers cas de COVID-19 signalés hors de Chine sont déclarés en Thaïlande le 13 Janvier 2020 (5). De nombreux foyers de COVID-19 apparaissent également dans plusieurs pays d'Europe. L'augmentation du nombre de cas est rapide avec un passage de 47 cas au 21 Février 2020 à plus de 4000 cas et 113 décès le 5 Mars 2020 (6), alors que le pic épidémique semble atteint en Chine. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) qualifie ce phénomène de pandémie le 11 Mars 2020 (7). L'Europe devient l'épicentre de cette épidémie et des mesures de confinement sont prises dans la plupart des pays de l'Union Européenne.

Les symptômes initialement identifiés et considérés comme les plus fréquemment rencontrés comprennent fièvre, toux, dyspnée (8). De nouvelles descriptions cliniques ont permis de mettre en évidence d'autres symptômes liés au COVID-19, principalement extra-respiratoires. L'anosmie et l'agueusie se sont avérés être des symptômes spécifiques d'infection par le COVID-19, surtout lorsqu'ils sont associés (9).

Certaines atteintes cutanées ont été décrites, sous formes d'exanthèmes maculopapuleux et d'urticaire. Elles ont été considérées comme suspectes d'infection par le SARS-CoV-2 sans qu'un lien n'ait été formellement établi (10). Les dermatologues ont rapporté un nombre important d'acrosyndromes semblables à des engelures, via différents réseaux de communication, afin de mieux caractériser ces lésions et d'alerter sur un possible lien avec le COVID-19 (11).

Les lésions cutanées à type d'acrosyndromes étaient cliniquement évocatrices d'engelures avec un aspect de papules inflammatoires localisées sur les phalanges des orteils ou doigts. Elles étaient atypiques en plusieurs points. En premier lieu, alors que les engelures se manifestent suite à une exposition au froid, celle-ci n'était pas majoritaire chez les cas rapportés. En second lieu, des éléments cliniques et épidémiologiques particuliers ont été mis en avant : le regroupement temporel, le caractère contemporain dans plusieurs zones géographiques, la survenue de cas groupés dans des fratries. Toutes ces atypies posent donc la question d'un facteur environnemental commun à l'origine de l'émergence de ces engelures.

### **Engelures : clinique, histologie, étiologie**

Les engelures correspondent à des lésions cutanées distales inflammatoires, réactionnelles à une exposition au froid chez des personnes prédisposées. Elles atteignent les phalanges proximales des orteils et des doigts et peuvent toucher le nez et les oreilles. Ces lésions prennent l'aspect d'une papule violacée infiltrée pouvant être prurigineuse voire douloureuse (12).

Histologiquement, on observe un infiltrat lymphoïde périvasculaire dermique avec un tropisme périecrine, pouvant être accompagné de microthromboses vasculaires (13, 14). Ces thromboses peuvent être retrouvées dans 30% des cas. Elles ne sont pas forcément liées à une pathologie thrombogène sous-jacente (14).

Certains facteurs favorisants ont été décrits : la dénutrition, l'anorexie, certaines maladies systémiques comme le lupus ou les hémopathies (syndrome myélodysplasique, leucémie myélomonocytaire chronique). Les engelures sont pour la plupart idiopathiques mais, de manière marginale, elles peuvent être associées à une connectivite comme le Lupus, alors appelé lupus-engelures. La chronicité, la présence d'anticorps antinucléaires, d'une cryoglobulinémie, d'une hypergammaglobulinémie peuvent faire orienter vers cette pathologie. Les diagnostics différentiels sont les embols de cholestérol, le lupus pernio. Ces pathologies sont une cause marginale d'engelures, dans la plupart des cas l'exposition banale au froid et à l'humidité suffit à les déclencher, sans pathologie sous-jacente mais avec une sensibilité au froid (15).

L'évolution est spontanément favorable en 2 à 3 semaines. Les principales complications sont l'ulcération et la récurrence (15). Les mesures les plus efficaces sont la prévention par une protection vestimentaire adaptée. En cas d'engelures sévères récidivantes, on peut proposer des inhibiteurs calciques (Nifédipine) (16), en cas de prurit important, les dermocorticoïdes très forts (Dermoval®) ont leur place à visée symptomatique et anti-inflammatoire.

### **SARS-CoV-2 : origine, physiopathologie, transmission**

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de la famille des Coronaviridae, composée de 4 grands groupes : les alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus et deltacoronavirus. Les 2 premiers groupes de cette famille affectent les mammifères, et la plupart des virus retrouvés chez l'homme appartiennent aux bêtacoronavirus que l'on peut diviser en 4 lignées : A, B, C et D (17).

La plupart des coronavirus sont à l'origine d'infections respiratoires et digestives banales chez les personnes immunocompétentes. Certains d'entre eux ont été à l'origine d'épidémies conséquentes et meurtrières. Le SARS-CoV est le premier représentant, il est à l'origine de l'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002, touchant plus de 8000 personnes avec plus de 700 décès (18). Le MERS-CoV, découvert en 2012 et à l'origine du syndrome respiratoire du Moyen-Orient est le 2<sup>e</sup> représentant, avec une contamination de plus de 1700 personnes et tuant plus de 600 personnes (18, 19). Le SARS-CoV-2, découvert début 2020 partage 80% de son génome avec le SARS-CoV, il a également une polarisation respiratoire. Il est le 3<sup>e</sup> coronavirus à l'origine d'une épidémie conséquente et meurtrière et il est le 7<sup>e</sup> coronavirus humain décrit (20).

Concernant le réservoir naturel du SARS-CoV-2, l'ensemble des premiers cas déclarés avait pour point commun de provenir du marché de fruits de mer de Wuhan, suggérant dans un premier temps que les fruits de mer seraient l'hôte de ce virus. Il a été ensuite proposé que le réservoir naturel était la chauve-souris ou le pangolin, car le SARS-CoV-2 et le Bat CoV RaTG13 partagent plus de 95% de leur génome. Ces hypothèses n'ont pu être vérifiées et l'origine de la transmission à l'homme du SARS-CoV-2 n'est à ce jour pas encore objectivée (21).

Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est une protéine clé dans la physiologie du COVID-19, nécessaire à l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte. On le trouve en abondance dans les pneumocytes mais aussi dans le tube digestif, les cellules endothéliales, les astrocytes (21). Plusieurs mécanismes physiopathologiques expliquent sa virulence : un effet direct du virus sur la cellule, un trouble de l'équilibre du système rénine-angiotensine, des dommages endothéliaux et l'induction d'une réponse immunitaire excessive via l'inhibition des cytokines anti-inflammatoires (22).

Le SARS-CoV-2 provoque le plus fréquemment une symptomatologie respiratoire, mais la présence des récepteurs ACE2 dans de multiples organes et les mécanismes d'action du virus peuvent expliquer les autres manifestations. L'atteinte ORL évoquée avec l'anosmie et l'agueusie est spécifique. L'atteinte cardiovasculaire est possible avec des cas de myocardites, troubles du rythme, choc cardiogénique, thromboses artérielles et veineuses (22). Des manifestations rénales ont été décrites compliquées de protéinuries, hématuries, insuffisance rénale aiguë. Des atteintes digestives ont été rapportées avec des tableaux d'hépatite, douleurs abdominales, nausées et diarrhées (22). Des manifestations cutanées ont été décrites comme pouvant être en lien avec le SARS-CoV-2, elles comprennent notamment les acrosyndromes et des manifestations plus polymorphes comme l'exanthème maculopapuleux, l'urticaire, le purpura. Enfin, il existe une proportion importante de patients asymptomatiques mais à risque de transmettre le virus. Cette proportion est difficile à préciser, mais elle est estimée entre 1,6 et 50%, probablement autour de 40% (23).

Il n'a pas été décrit d'atteinte cutanée en lien avec les autres coronavirus chez l'homme, notamment le SARS-CoV et le MERS-CoV (24). Des cas de lésions papuleuses inflammatoires ont été rapportés chez des félins atteints par le FCoV (25).

La transmission du SARS-CoV-2 est essentiellement interhumaine, elle intervient principalement lors d'interactions sociales et de contacts rapprochés. Le mécanisme de transmission majoritaire est respiratoire. Plusieurs facteurs influent sur la transmission, liés aux individus (âge, immunodépression), au mode de contact (distance, port du masque, aération de la pièce) et au virus (mutations permettant une meilleure liaison au récepteur ACE2).

Un premier mécanisme de transmission est l'excrétion par la personne malade de gouttelettes infectées. Celles-ci vont pouvoir être projetées sur une distance d'1 à 2 mètres et inhalées par la personne si le contact est proche. Un autre mécanisme de transmission a été établi : la transmission par aérosol. Celle-ci se fait via l'excrétion par le malade de particules très fines chargées de virus qui vont rester en suspension et ainsi pouvoir se déplacer sur des distances plus grandes et potentiellement

diffuser dans l'ensemble d'une pièce. Même si la présence de particules virales dans l'air d'une pièce n'implique pas toujours une contagiosité (26), l'observation de contaminations multiples lors de rassemblements en lieux clos non aérés accredit la transmission par aérosol comme un facteur important de contagiosité dans le cas du SARS-CoV-2. Ces 2 modes de transmissions sont les plus fréquents, et leur rôle respectif dans les mécanismes de propagation épidémique reste encore à établir (27).

D'autres mécanismes de transmission du SARS-CoV-2 sont décrits, mais considérés comme secondaires. Via l'excrétion de gouttelettes, celles-ci se déposent sur des surfaces inertes. La survie dans le milieu extérieur et sur des surfaces inertes n'est que de quelques heures (28), mais les personnes saines peuvent manipuler ces surfaces inertes contenant les gouttelettes et ensuite porter les mains à la bouche et ainsi se contaminer. De rares cas de transmission verticale ont été décrits (29), et il n'a pas été rapporté de transmission par voie sexuelle, oro-fécale ou sanguine (27).

Le virus peut être retrouvé dans la sphère naso-pharyngée dans les 2 jours précédant les symptômes et on estime que 44% des transmissions se font à l'état pré-symptomatique (30). La durée d'incubation médiane est de 5,2 jours. L'infectiosité débute 2 jours avant les symptômes, est maximale le jour d'apparition des symptômes et très faible au-delà de 7 jours. On considère que le patient n'est plus à risque de transmettre le virus après 14 jours, à l'exception des cas graves (30). Il n'y a pas de différence significative de charge virale selon l'âge et le sexe.

### **Tests diagnostiques**

Pour mettre en évidence le SARS-CoV-2 dans l'organisme, la technique la plus courante est la recherche du génome viral par reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR) sur prélèvement local. Les différentes possibilités de prélèvement sont l'écouvillonnage du nasopharynx, de l'oropharynx, l'analyse d'expectorations, et les lavages broncho-alvéolaires chez les patients intubés.

Plusieurs cibles d'amplification sont possibles : les gènes codant l'enveloppe, la nucléocapside, l'ARN-polymérase, les protéines d'enveloppe et le gène ORF1ab (31). Plus le virus est présent en quantité, moins le nombre de cycles nécessaires pour faire ressortir une quantité significative de ce matériel génétique est important. Le seuil de positivité est fixé autour de 40 cycles pour la plupart des tests disponibles.

La RT-PCR a une spécificité théorique de 100% étant donné qu'elle cible des gènes présents uniquement dans le SARS-Cov-2 (31) Sa sensibilité est d'environ 60 à 70% mais varie selon le délai d'apparition des symptômes, elle est de plus de 60% la première semaine et descend à 45% au-delà des 2 semaines qui suivent l'apparition des symptômes (32). Elle varie également selon la localisation du prélèvement. La PCR réalisée sur prélèvement respiratoire bas serait nettement plus sensible que celle réalisée dans le nasopharynx (33). La PCR revient positive dès le premier jour des symptômes et le reste le plus souvent la première semaine. Les patients asymptomatiques sont également détectés avec un nombre de cycles (CT) similaire aux patients symptomatiques, ils ont une PCR qui reste positive plus longtemps, sans que cela traduise une contagiosité plus longue (34). Un troisième facteur pré-analytique influe sur la sensibilité du test : la qualité du prélèvement. Il existe également une variation

des performances du test PCR due à des facteurs analytiques. L'inactivation thermique de l'agent infectieux diminuerait la qualité de l'échantillon. (35). Il est également possible que des échantillons soient contaminés par des substances interférentes (36).

Il est possible d'effectuer des tests sérologiques sanguins à la recherche d'une séroconversion. Ces tests peuvent être qualitatifs (test rapide d'orientation diagnostique) ou quantitatifs (méthode ELISA). Le principe est de mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiquement dirigés contre le SARS-CoV-2, sans réaction croisée. Il est possible de cibler les protéines membranaires ou le récepteur permettant d'entrer dans la cellule ou la nucléocapside. Il a été établi que cibler la nucléocapside du SARS-CoV-2 induit plus de réaction croisée avec les autres coronavirus (37). La séroconversion intervient classiquement une dizaine de jours (une à trois semaines) après le début des symptômes pour les IgM, et soit de façon concomitante soit de façon différée pour les IgG (38). L'analyse des IgA est intéressante pour le diagnostic sérologique précoce. Ils seraient présents plus précocement que les IgG contre le SARS-CoV-2 et auraient des facultés neutralisantes élevées *in vitro* (39).

Certains tests sérologiques mettent en évidence des anticorps à caractère neutralisant *in vitro*. Ils seraient utiles pour prouver une immunité durable, mais leur rôle dans l'immunité contre le SARS-CoV-2 n'a pas été démontré (40). Une autre approche est avancée concernant la réponse immunitaire et implique les lymphocytes T. Ces cellules ont montré leur intérêt dans la réponse immunitaire contre le SARS-CoV-1, conférant au patient une immunité durable (41). Il a été mis en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques contre le SARS-CoV-2 chez des patients atteints par la COVID-19 et potentiellement à l'origine d'une immunité durable (41).

Les performances diagnostiques des tests sérologiques sont variables selon la cible et la méthode. Les tests ELISA ont une spécificité souvent supérieure à 95% et leur sensibilité peut être estimée à environ 80% (42).

La cinétique d'évolution de la séroconversion se fait avec un déclin des IgM assez rapidement (2 mois) mais aussi une diminution des IgG, ce qui pose la question de la durée d'immunisation des patients symptomatique, d'autant que des premiers cas de ré-infection par le SARS-CoV-2 ont été décrits (43). Les patients symptomatiques ont un taux d'IgG significativement plus élevé que les patients asymptomatiques. Chez les patients asymptomatiques, le taux d'anticorps peut ne pas atteindre le seuil de significativité pour certains tests (34). Ces éléments posent donc la question de l'immunisation et de la durabilité et l'efficacité de celle-ci chez les patients pauci et asymptomatiques.

L'objectif de ce travail est de caractériser les manifestations cutanées à type d'acrosyndrome et de mettre en avant les différents moyens pour les lier à la COVID-19. Nous rapportons les cas d'acrosyndromes apparus pendant la période de confinement et regroupés au CHU de Rennes. Nous rapportons par ailleurs une revue systématique des séries de cas d'engelures similaires à la nôtre rapportées dans la littérature.

## Matériel et méthodes :

### Série de cas

Nous avons sollicité les médecins généralistes et les dermatologues du bassin Rennais et avons proposé de nous alerter par mail de tout acrosyndrome. Ce mail comprenait des photographies des lésions, une brève histoire de la maladie et les coordonnées du patient ou de son tuteur légal si celui-ci était mineur. Les cas d'acrosyndromes étaient confirmés ou infirmés à l'aide des photographies. Lorsque le cas était confirmé, le patient était contacté par téléphone, il lui était proposé de répondre à un questionnaire standardisé.

Le questionnaire standardisé avait pour but de préciser les éléments suivants :

- Les caractéristiques cliniques du patient (sexe, âge, antécédents médicaux notamment d'acrosyndromes).
- La composition du foyer (parents, enfants, profession à risque d'exposition par le SARS-CoV-2, mode de garde des enfants du foyer), un contact personnel ou familial avec un patient considéré comme atteint par le COVID-19.
- La présence de symptômes généraux chez le patient ou un autre membre du foyer avant, pendant ou après l'atteinte cutanée.
- L'exposition préalable au froid ou tout traumatisme précédant l'atteinte cutanée.
- Les caractéristiques cliniques de l'atteinte cutanée (localisation, prurit, douleur, durée).
- La réalisation d'une RT-PCR à la recherche du SARS-CoV-2 chez le patient ou tout membre du foyer et le résultat éventuel.

Afin de mieux caractériser l'atteinte, six patients ont été vu en consultation au sein du centre ambulatoire de diagnostic COVID du service de maladies infectieuses du CHU de Rennes. Ces patients ont répondu au questionnaire et ont bénéficié des explorations suivantes :

- RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé.
- Biopsies cutanées sur 3 patients pour analyse anatomopathologique, immunofluorescence et RT-PCR.
- Bilan biologique comprenant numération formule sanguine (NFS), protéine C réactive (CRP), taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), dosage des anticorps antinucléaires (AAN), des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA), recherche d'une cryoglobulinémie, bilan de thrombophilie, dosage des agglutinines froides.

### **Revue de la littérature**

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur la base de données Medline (Pubmed). La recherche était la suivante : (COVID-19[NM] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[NM] OR SARS OR CoV2 OR coronavirus OR covid OR COVID19 OR COVID-19) AND (skin OR toes OR acral OR rash OR pernio) AND 2020 [dp]. La recherche était limitée aux articles parus après le 1<sup>er</sup> Janvier 2020 et avant le 17 Septembre 2020.

Nous avons exclu les articles manquant de pertinence, au format inapproprié (commentaire, éditorial), ceux traitant d'autres manifestations dermatologiques, ceux rapportant moins de 5 patients et ceux sans description clinique (principalement des descriptions anatomopathologiques).

Les articles décrivant des acrosyndromes chez plus de 5 patients, publiés dans un journal indexé sur Pubmed, en langue anglaise, avec une description clinique des patients et des lésions étaient inclus pour analyse.

Les données étaient extraites de ces articles à l'aide d'une grille standardisée qui comprenait les éléments suivants :

- Caractéristique de l'article : journal, auteur, pays, date de publication.
- Caractéristiques des patients : nombre de patients, âge médian, sex-ratio, antécédent d'acrosyndromes.
- Description clinique des lésions : localisation, prurit ou douleur, durée.
- Description histologique : nombre de prélèvements, aspect compatible avec une engelure, présence de microthromboses.
- Investigations du COVID-19 : symptômes généraux précédant l'apparition des acrosyndromes, contact avec un patient atteint par le COVID-19 avant l'apparition des acrosyndromes, nombre de RT-PCR et/ou de sérologies réalisées, résultats positifs, nombre de patients considérés comme atteints par le COVID-19.

## Résultats

### Série de cas

Nous avons retenu 89 cas d'acrosyndromes sur l'ensemble des retours des médecins généralistes et des dermatologues. Sur ces 89 cas, 74 ont pu être contactés et ont répondu au questionnaire standardisé.

*Caractéristiques des patients* : l'âge médian des patients était de 23 ans (11-63 ans) (Tableau 1), avec une légère prédominance féminine (le sexe ratio H/F était de 0,7). Vingt patients (27%) avaient des antécédents d'acrosyndromes, pour la plupart suite à une exposition au froid. Aucun patient (0%) ne rapportait d'exposition au froid ou de traumatisme de chaussage dans les 48 heures précédant l'apparition des symptômes. Quatre patients (5%) ont été en contact avec un malade atteint du COVID-19 dans les 2 semaines précédant l'apparition des lésions cutanées. Une atteinte cutanée similaire était retrouvée chez un autre membre du foyer pour 9 patients (12%).

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients identifiés à Rennes et des manifestations cliniques**

	Effectif <sup>a</sup> : N = 74
<b>Patients</b>	
âge, médiane (min-max)	23 (11-64)
sexe ratio homme/femme	0,7
antécédent d'acrosyndrome	20 (27)
<b>Caractéristiques cliniques</b>	
atteinte isolée des mains	9 (12)
atteinte isolée des pieds	57 (77)
atteinte des mains et des pieds	8 (11)
prurit ou douleur	64 (86)
exposition au froid ou traumatisme de chaussage dans les 48h précédant l'atteinte cutanée	0 (0)
<b>Contexte et explorations du SARS-CoV-2</b>	
symptômes généraux personnels avant l'atteinte cutanée	22 (30)
atteinte similaire chez un autre membre du foyer	9 (12)
Contact personnel ou d'un membre du foyer avec un patient infecté par le COVID-19	7 (9)
PCR COVID réalisée au sein du foyer	8 (11)
Dont résultats positifs	1 (12)

<sup>a</sup> : effectif N (%), sauf mention contraire



*Description clinique* : Les acrosyndromes prenaient l'aspect d'engelures, avec des papules inflammatoires distales évoluant pour certains vers l'ulcération (Figure 1, d'autres photographies sont disponibles dans l'annexe, figure S1). L'apparition des lésions cutanées se faisait après une période marquée par des symptômes généraux (toux, fièvre, anosmie, agueusie, diarrhées, céphalées) chez 22 patients (30%). Ces lésions touchaient uniquement les pieds chez 57 patients (77%), les mains chez 8 patients (11%) et l'atteinte concomitante des mains et des pieds était retrouvée chez 9 patients (12%). Soixante-quatre patients (86%) rapportaient des symptômes locaux à type de brûlure, prurit ou douleur.

**Figure 1 : présentation clinique des acrosyndromes**



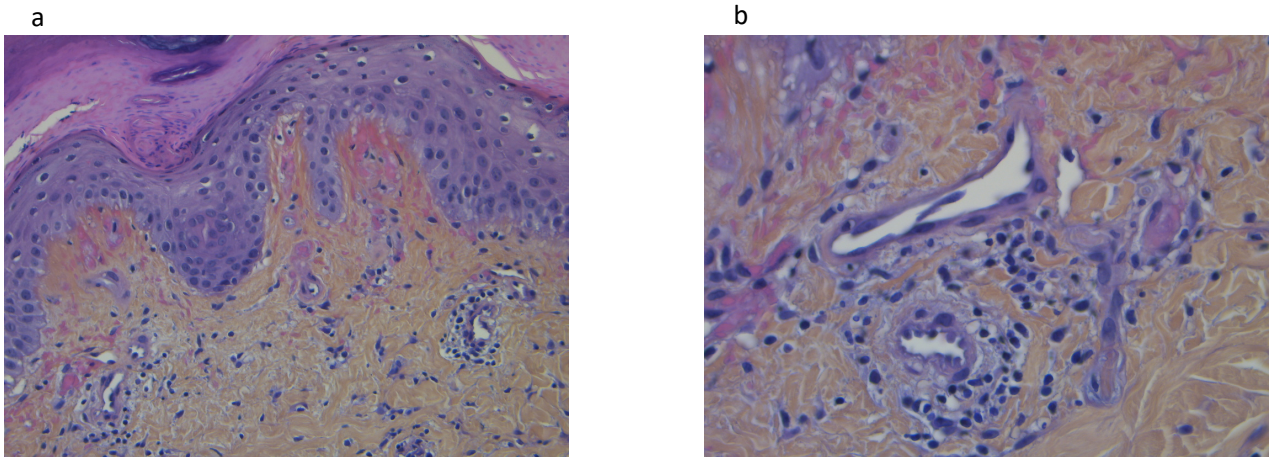
a : atteinte plantaire la plus fréquente faite de papules inflammatoires distales.

b et d : atteinte digitale de présentation similaire à l'atteinte palmaire.

c : atteinte palmaire compliquée d'une ulcération localisée à la face externe du 3<sup>e</sup> orteil du pied droit.

*Explorations complémentaires* : parmi les 74 patients, 6 ont été vus en consultation et ont bénéficié d'un prélèvement sanguin et d'un prélèvement nasopharyngé pour RT-PCR à la recherche du SARS-CoV-2. Parmi eux, 3 patients ont bénéficié d'une histologie pour analyse anatomopathologique, immunofluorescence et RT-PCR à la recherche du SARS-CoV-2. Les analyses sanguines ne mettaient pas en évidence d'anomalie de la coagulation, la recherche d'AAN, d'ANCA, d'une cryoglobulinémie et le dosage des agglutinines froides ne montraient pas d'anomalie. Les analyses histologiques montraient un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec quelques suffusions hémorragiques, compatibles avec des engelures. Les caractéristiques histologiques du premier patient vu en consultation sont détaillées dans la figure 2. Quelques microthromboses étaient présentes. Les RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé et cutané étaient toutes négatives.

**Figure 2 : Coupes histologiques du patient 1**



Prélèvement cutané, coloration hématoxyline et éosine.

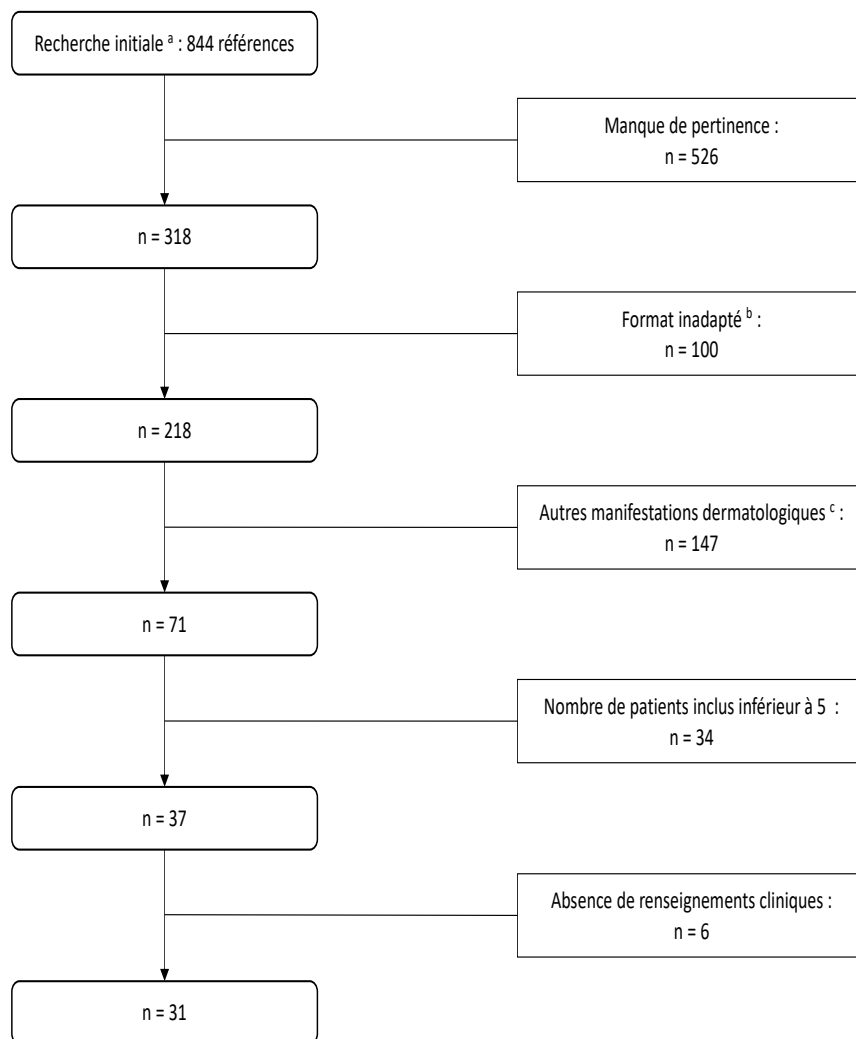
a : grossissement x100, infiltrat lymphocytaire à disposition périvasculaire

b : grossissement x400, suffusions hémorragiques

## Revue de la littérature

*Sélection des références* : la recherche bibliographique sur Pubmed a identifié 840 références. Après exclusion des références sur le format inadapté, le traitement d'autres manifestations dermatologiques, l'effectif insuffisant, 31 ont finalement été retenus pour analyse (Figure 3). 20 références étaient des lettres à l'éditeur et les 11 autres étaient des articles originaux. Les auteurs étaient de nationalité italienne, espagnole, française, belge et américaine. Le recueil des données est disponible dans l'annexe (tableaux S1, S2 et S3).

**Figure 3 : Sélection des articles : diagramme de flux**



La valeur de « n » indique le nombre de références

<sup>a</sup> : La sélection initiale a été faite sur PUBMED en utilisant la recherche suivante : (COVID-19[NM] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[NM] OR SARS OR CoV2 OR coronavirus OR covid OR COVID19 OR COVID-19) AND (skin OR toes OR acral OR rash OR cutaneous OR pernio) AND 2020 [DP].

<sup>b</sup> : le format inadapté comprend le format d'éditorial et de réponse aux auteurs.

<sup>c</sup> : les autres manifestations comprennent les exanthèmes maculopapuleux, purpuras, urticaires, éruptions vésiculeuses, livedos, érythèmes polymorphes, syndromes adéno-cutanéomuqueux

*Caractéristiques des patients et description clinique* : les 31 articles ont rapporté au total 1629 patients. Leur âge moyen était de 19,8 ans, avec un sex-ratio homme/femme moyen de 1,2. L'atteinte clinique était cliniquement évocatrice d'engelures avec des papules inflammatoires semblables à celles décrites chez les patients identifiés à Rennes. Les patients avaient en majorité une atteinte des pieds, l'atteinte des mains ou concomitante des mains et pieds est possible mais moins fréquente. Le caractère prurigineux ou douloureux était retrouvé chez au moins 20% des patients lorsqu'il était rapporté. L'apparition des lésions était précédée de symptômes généraux (fièvre, toux, rhinite, diarrhées, vomissements) chez certains patients, variant selon les études entre 15 et plus de 60%, en moyenne 32% des patients lorsque cette information était mentionnée.

*Résultats anatomopathologiques* : 137 prélèvements cutanés ont été réalisés. Tous avaient une description anatomopathologique compatible avec une lésion d'engelure : un infiltrat lymphocytaire dermique de disposition périvasculaire. Des microthromboses ont pu être observées dans 12 de ces prélèvements (9%).

*Explorations à la recherche du SARS-CoV-2* : 28 des 31 références rapportaient l'utilisation d'un test par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, d'un test sérologique sanguin ou l'association des 2 techniques. La tendance globale était le faible taux de positivité à la fois pour les RT-PCR et les sérologies. Parmi les 446 RT-PCR réalisées, environ 36 (8%) se sont avérées positives. Concernant les sérologies, 354 ont été réalisées, 33 (9%) d'entre elles ont été considérées comme positives. Les taux de positivité variaient selon les études mais restaient autour de 10%, le taux le plus élevé de sérologie positive était de 31% (51). Cinq séries ont rapporté la réalisation de RT-PCR sur prélèvements cutanés, aucun d'entre eux n'a mis en évidence la présence du SARS-CoV-2 dans la peau (51-55).

## Discussion

Nous rapportons 74 cas d'acrosyndromes de type engelures, survenus pendant la période de confinement. Les explorations à la recherche du SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé et cutané étaient négatives chez les 6 patients testés. Les caractéristiques cliniques de nos patients étaient comparables aux 1629 patients rapportés dans les 31 références identifiées par la recherche bibliographique. Il s'agissait principalement d'adolescents ou d'adultes jeunes, avec un tiers des patients rapportant des symptômes généraux (toux, fièvre, diarrhées, rhinopharyngite, anosmie, agueusie) précédant l'apparition des lésions cutanées. Elles atteignaient principalement les pieds. A l'instar de notre série, le taux de positivité des PCR était faible dans la plupart des séries.

Le faible taux de positivité des sérologies et des RT-PCR chez l'ensemble des patients rapportés induit plusieurs hypothèses concernant la cause de ces acrosyndromes. En premier lieu, ces lésions ne seraient pas liées au COVID-19. Elles seraient liées aux modifications brutales du mode de vie des patients imposé par la période de confinement. Neri *et al.* avancent l'absence de protection adaptée au froid via l'absence de chaussage au domicile et des postures inhabituelles, pouvant induire une diminution de la circulation sanguine et une diminution de la température cutanée aux extrémités (44).

En second lieu, les acrosyndromes pourraient être considérés comme une manifestation tardive de l'infection par le SARS-CoV-2 chez des patients jeunes ayant eu au préalable des symptômes modérés ou aucun symptôme, avec des examens complémentaires (PCR et sérologies) à recherche du SARS-CoV-2 négatifs. Cette hypothèse est celle retenue par la plupart des auteurs. Concernant la négativité de la RT-PCR, ils s'appuient sur la faible proportion d'adolescents ayant une RT-PCR positive parmi ceux touchés par l'épidémie de COVID-19 (45), et le délai de réalisation de ce test, car plus les symptômes sont présents depuis longtemps, plus sa sensibilité diminue (32).

Chez les patients présentant des acrosyndromes, l'infection par le SARS-CoV-2 serait pauci ou asymptomatique. Les patients développeraient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, mais en quantité insuffisante pour franchir le seuil de positivité de la plupart des tests sérologiques disponibles (46). Certains auteurs avancent également que la charge virale serait insuffisante pour produire une quantité suffisante d'anticorps chez ces patients pauci ou asymptomatiques (47). Ils suggèrent aussi que la réponse inflammatoire induite par le SARS-CoV-2 produirait de l'interféron et bloquerait la réplication virale et donc la production d'anticorps (47, 48). Ces arguments pourraient expliquer le faible taux de positivité des sérologies réalisées sur les patients. Ces tests ont également des performances différentes (50).

La cinétique des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez les patients asymptomatiques (voire pauci-symptomatiques) serait différente de celle observée chez les patients symptomatiques. Ils développeraient des IgG à des taux plus faibles avec une cinétique de décroissance plus rapide (34). La négativité des tests sérologiques ne permettrait donc pas d'éliminer une manifestation tardive d'une infection asymptomatique par le SARS-CoV-2.

Plusieurs éléments impliquant le SARS-CoV-2 dans l'apparition des acrosyndromes sont avancés par les auteurs. Des arguments cliniques sont avancés avec la présence de symptômes généraux, principalement respiratoires, précédant l'apparition des acrosyndromes. Des arguments histologiques sont également avancés : la présence de microthrombi a pu être considérée comme la conséquence de l'état pro-thrombogène induit par le SARS-CoV-2 (49). Cet élément est contestable car on connaît la prévalence des microthromboses dans les engelures. La mise en évidence de particules virales dans les cellules endothéliales des patients atteints d'engelures a été suggérée (56), mais elle est contestable (57) et demande à être confirmée.

Les éléments épidémiologiques comprenant un contact préalable avec un patient atteint par le SARS-CoV-2, la présence de cas groupés, la simultanéité des cas dans plusieurs pays européens, évoquent un lien entre l'épidémie de COVID-19 et les acrosyndromes. Il apparaît pour l'instant difficile de lier de façon certaine ces acrosyndromes avec le SARS-CoV-2.

## Conclusion

Nous décrivons des cas d'acrosyndromes apparus pendant la période de confinement, dont les caractéristiques cliniques et histologiques sont comparables aux cas décrits par d'autres équipes de Dermatologie en France, en Europe et aux Etats-Unis. L'analyse de ces cas a montré une faible prévalence de patients atteints par le SARS-CoV-2, en tenant compte de la limite des outils diagnostiques disponibles.

La faible prévalence de sérologies et RT-PCR ciblant le SARS-CoV-2 positifs chez les patients rapportés fait discuter 2 hypothèses concernant ces engelures :

- 1/ Ils ne sont pas induits par le SARS-CoV-2. Dans ce cas elles pourraient être la conséquence de la modification brutale du mode de vie suite au confinement, ou il s'agirait d'une fausse détection, auquel cas les lésions ne sont pas en excès mais le contexte sanitaire fait consulter en excès pour ce motif.
- 2/ Il s'agit d'une manifestation tardive du COVID-19 chez des patients jeunes pour la plupart asymptomatiques. La négativité des tests sérologique pourrait s'expliquer par une cinétique de production d'anticorps plus faible et moins durable chez ces patients. Dans ce cas une manifestation tardive et pauci-symptomatique telle que pourraient l'être les engelures est compatible avec l'absence de détection d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

Afin de mieux caractériser l'existence d'un lien entre les engelures et le SARS-CoV-2, des études portant sur un plus grand nombre de patients, utilisant des tests plus performants et avec des arguments épidémiologiques plus détaillés analysant notamment le foyer de confinement sont nécessaires. Une étude épidémiologique inter-régionale est actuellement en cours de réalisation.

## Références :

- 1 - Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13.
- 2 - Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
- 3 - Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
- 4 - World Health Organization, Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It, (2020)
- 5 - Okada P, Buathong R, Phuygun S, et al. Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(8):2000097.
- 6 - Spiteri G, Fielding J, Diercke M, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(9):2000178.
- 7 - WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 13 March 2020.
- 8 - Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
- 9 - Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1014-1015. doi:10.1016/S1473-3099(20)30297-8
- 10 - Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387
- 11 - Duong TA, Velter C, Rybojad M, et al. Did Whatsapp® reveal a new cutaneous COVID-19 manifestation?. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e348-e350. doi:10.1111/jdv.16534
- 12 - Saurat, J., Lipsker, D., Thomas, L., Borradori, L., & Lachapelle, J. (2017). *Dermatologie : Et Infections Sexuellement Transmissibles (French Edition)* (6<sup>e</sup> éd.). Elsevier-Masson.
- 13 - Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras MT, Ferrándiz C. Perniosis: clinical and histopathological analysis. *Am J Dermatopathol*. 2010;32(1):19-23. doi:10.1097/DAD.0b013e3181af1d24
- 14 - Cribier B, Djeridi N, Peltre B, Grosshans E. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(6):924-929. doi:10.1067/mjd.2001.117861



- 15 - Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T. O., Chalmers, R., & Creamer, D. (2016). *Rook's Textbook of Dermatology, 4 Volume Set* (9<sup>e</sup> éd.). Wiley-Blackwell.
- 16 - Rustin MH, Newton JA, Smith NP, Dowd PM. The treatment of chilblains with nifedipine: the results of a pilot study, a double-blind placebo-controlled randomized study and a long-term open trial. *Br J Dermatol*. 1989;120(2):267-275. doi:10.1111/j.1365-2133.1989.tb07792.x
- 17 – Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi:10.1038/s41579-018-0118-9
- 18 - de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- 19 - Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8
- 20 - Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics [published online ahead of print, 2020 Sep 4]. *Infection*. 2020;1-15. doi:10.1007/s15010-020-01516-2
- 21 - Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110493. doi:10.1016/j.biopha.2020.110493
- 22 - Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
- 23 - Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 15]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;10.1016/j.jmii.2020.05.001. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001
- 24 - Rongioletti F. SARS-CoV, Mers-CoV and COVID-19: what differences from a dermatological viewpoint? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jun 11:10.1111/jdv.16738. doi: 10.1111/jdv.16738. Epub ahead of print. PMID: 32526085; PMCID: PMC7307057.
- 25 - Redford T, Al-Dissi AN. Feline infectious peritonitis in a cat presented because of papular skin lesions. *Can Vet J*. 2019 Feb;60(2):183-185. PMID: 30705455; PMCID: PMC6340254.
- 26 - Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1837-1838. doi: 10.1001/jama.2020.4756. PMID: 32215590.
- 27 - Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 17. doi: 10.7326/M20-5008. Epub ahead of print. PMID: 32941052.

- 28 - Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;368(6498):1422-1424. doi:10.1126/science.abc6197
- 29 - Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol*. 2020;37:861-865. Transmission verticale
- 30 - He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19 [published correction appears in *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1491-1493]. *Nat Med*. 2020;26(5):672-675. doi:10.1038/s41591-020-0869-5
- 31 - Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
- 32 - Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28:ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344. Epub ahead of print. PMID: 32221519; PMCID: PMC7184337.
- 33 - Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jul 24:10.1002/jmv.26349. doi: 10.1002/jmv.26349. Epub ahead of print. PMID: 32706393; PMCID: PMC7404904.
- 34 - Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-1204. doi:10.1038/s41591-020-0965-6
- 35 - Pan Y, Long L, Zhang D, Yuan T, Cui S, Yang P, Wang Q, Ren S. Potential False-Negative Nucleic Acid Testing Results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from Thermal Inactivation of Samples with Low Viral Loads. *Clin Chem*. 2020 Jun 1;66(6):794-801. doi: 10.1093/clinchem/hvaa091. PMID: 32246822; PMCID: PMC7184485.
- 36 - Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1070-1076. doi: 10.1515/cclm-2020-0285. PMID: 32172228.
- 37 - Krammer F, Simon V. Serology assays to manage COVID-19. *Science*. 2020 Jun 5;368(6495):1060-1061. doi: 10.1126/science.abc1227. Epub 2020 May 15. PMID: 32414781.
- 38 - Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, Peng P, Liu X, Chen Z, Huang H, Zhang F, Luo W, Niu X, Hu P, Wang L, Peng H, Huang Z, Feng L, Li F, Zhang F, Li F, Zhong N, Chen L. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):940-948. doi: 10.1080/22221751.2020.1762515. PMID: 32357808; PMCID: PMC7273175.
- 39 – Sterlin, D. et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Preprint at *medRxiv* [doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532](https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532) (2020)

- 40 - CMAJ 2020 August 24;192:E973-9. doi: 10.1503/cmaj.201588; early-released August 4, 2020
- 41 - Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, Chng MHY, Lin M, Tan N, Linster M, Chia WN, Chen MI, Wang LF, Ooi EE, Kalimuddin S, Tambyah PA, Low JG, Tan YJ, Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):457-462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668444.
- 42 - Lisboa Bastos Mayara, Tavaziva Gamuchirai, Abidi Syed Kunal, Campbell Jonathon R, Haraoui Louis-Patrick, Johnston James C et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2020; 370 :m2516
- 43 - To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR, Fong CH, Yuan S, Tsoi HW, Ng AC, Lee LL, Wan P, Tso E, To WK, Tsang D, Chan KH, Huang JD, Kok KH, Cheng VC, Yuen KY. COVID-19 reinfection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 25:ciaa1275. doi: 10.1093/cid/ciaa1275. Epub ahead of print. PMID: 32840608; PMCID: PMC7499500.
- 44 - Neri I, Viridi A, Corsini I, Guglielmo A, Lazzarotto T, Gabrielli L, Misciali C, Patrizi A, Lanari M. Major cluster of paediatric 'true' primary chilblains during the COVID-19 pandemic: a consequence of lifestyle changes due to lockdown. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jun 13:10.1111/jdv.16751. doi: 10.1111/jdv.16751. Epub ahead of print. PMID: 32533899; PMCID: PMC7323208.
- 45 - Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 8:e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Epub ahead of print. PMID: 32267485; PMCID: PMC7142799.
- 46 - Romaní J, Baselga E, Mitjà O, Riera-Martí N, Garbayo P, Vicente A, Casals M, Fumadó V, Fortuny C, Calzado S. Chilblain and Acral Purpuric Lesions in Spain during Covid Confinement: Retrospective Analysis of 12 Cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Jun;111(5):426-429. doi: 10.1016/j.ad.2020.04.002. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32402369; PMCID: PMC7239780.
- 47 - Rizzoli L, Collini L, Magnano M, Termine S, Barcelli R, Infusino SD, Bauer P, Rech G, Girardelli CR, Balestri R. Chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic: a serological study on a case series. *Br J Dermatol*. 2020 Jul 1:10.1111/bjd.19348. doi: 10.1111/bjd.19348. Epub ahead of print. PMID: 32613620; PMCID: PMC7361319.
- 48 - Balestri R, Termine S, Rech G, Girardelli CR. Late onset of acral necrosis after SARS-CoV-2 infection resolution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May 26:10.1111/jdv.16668. doi: 10.1111/jdv.16668. Epub ahead of print. PMID: 32455499; PMCID: PMC7283817.
- 59 - Kanitakis J, Lesort C, Danset M, Jullien D. Chilblain-like acral lesions during the COVID-19 pandemic ("COVID toes"): Histologic, immunofluorescence, and immunohistochemical study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):870-875. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.145. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502585; PMCID: PMC7265862.

50 - National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep 23:S1473-3099(20)30634-4.

51 - El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M, Giovannelli L, Latella E, Porzio O, Rossi S, Stracuzzi A, Zaffina S, Onetti Muda A, Zambruno G, Alaggio R. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May 31:10.1111/jdv.16682. doi: 10.1111/jdv.16682. Epub ahead of print. PMID: 32474947; PMCID: PMC7301001.

52 - Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, Dachelet C, Gruson D, Hermans C, Baeck M. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020 Jun 25;156(9):998–1003. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2368. Epub ahead of print. PMID: 32584377; PMCID: PMC7317655.

53 - Mahieu R, Tillard L, Le Guillou-Guillemette H, Vinatier E, Jeannin P, Croué A, Le Corre Y, Vandamme YM. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):e546-e548. doi: 10.1111/jdv.16688. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32488946; PMCID: PMC7301014.

54 - Lesort C, Kanitakis J, Villani A, Ducroux E, Bouschon P, Fattouh K, Bensaid B, Danset M, Jullien D. COVID-19 and outbreak of chilblains: are they related? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jun 27:10.1111/jdv.16779. doi: 10.1111/jdv.16779. Epub ahead of print. PMID: 32594575; PMCID: PMC7361424.

55 - Hébert V, Duval-Modeste AB, Joly P, Lemée V, Cellier L, Jouen F, Veber B, Drouot L, Boyer O. Lack of association between chilblains outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Histologic and serologic findings from a new immunoassay. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul 16:S0190-9622(20)32217-9. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.048. Epub ahead of print. PMID: 32682889; PMCID: PMC7365061.

56 - Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, Wiesner T, Rodríguez-Peralto JL, Requena L, Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):729-737. doi: 10.1111/bjd.19327. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32562567; PMCID: PMC7323219.

57 - Brealey JK, Miller SE. SARS-CoV-2 Has Not Been Detected Directly by Electron Microscopy in the Endothelium of Chilblain Lesions. *Br J Dermatol*. 2020 Sep 30. doi: 10.1111/bjd.19572. Epub ahead of print. PMID: 33000462.

## Annexes :

**Tableau S1 : liste des articles retenus pour analyse**

Référence	Titre	Journal	Auteur
1	Assessment of Acute Acral Lesions in a Case Series of Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic	JAMA dermatology	Juncal Roca Gines
2	Characterization of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak	JAAD	Fernandez-Nieto
3	Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients	JEADV	Piccolo
4	Chilblains in children in the setting of COVID-19 pandemic	Pediatric Dermatology	Andina
5	Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19- a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases	Br J Dermatol	Galvan Casas
6	Clustered Cases of Acral Perniosis- Clinical Features, Histopathology and Relationship to COVID-19	Pediatric Dermatology	Cordoro
7	Pernio-like skin lesions associated with COVID-19- A case series of 318 patients from 8 countries	JAAD	Freeman
8	Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19	JEADV	Recalcati
9	A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions- lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection	JEADV	El Hachem
10	Acral lesions in a pediatric population during the COVID-19 pandemic- a case series of 36 patients from a single hospital in Spain	World Journal of Pediatrics	Gibert
11	Are chilblain-like acral skin lesions really indicative of COVID-19? A prospective study and literature review.	JEADV	Docampo-Simon
12	Chilblain-like lesions in pediatrics dermatological outpatients during the COVID-19 outbreak	Dermatol Therapy	Garcia Lara
13	Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 Pandemic	International journal of Dermatology	Landa
14	Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic	JAMA dermatology	Herman
15	Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on PCR and serology testing	Br J Dermatol	Le Cleach
16	No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19 ?	JEADV	Mahieu
17	Acute acral cutaneous manifestations during the COVID-19 pandemic- a single center experience.	JEADV	Garcia-Legaz Martinez
18	Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic- A retrospective nationwide study from France	JAAD	De Masson
19	COVID19 and outbreak of chilblains : are they related ?	JEADV	Lesort
20	All that glisters is not COVID- low prevalence of seroconversion against SARS-CoV-2 in a pediatric 3 cohort of patients with Chilblain-like lesions.	JAAD	Denina
21	Chilblain and Acral Purpuric Lesions in Spain during Covid Confinement- Retrospective Analysis of 12 Cases	Actas Dermosifiliograficas	Romani
22	COVID-19 Lockdown induced acral dermatosis in children	JEADV	Bodak
23	Lack of association between chilblains outbreak and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2- Histologic and serologic findings from a new immunoassay	JAAD	Hébert
24	Major cluster of pediatric " true " primary chilblains during the COVID-19 pandemic- a consequence of lifestyle changes due to lockdown	JEADV	Neri
25	Novel outbreak of acral lesions in times of COVID-19- A description of 74 cases from a tertiary university hospital in Spain	Clinical and experimental Dermatology	Saenz Aguirre
26	Outbreak of chilblain-like acral lesions in children in the metropolitan area of Milan, Italy, during the COVID-19 pandemic	JAAD	Colonna
27	Pernio-like eruption associated with COVID-19 in skin of color	JAAD	Daneshjou
28	Recent outbreak of chilblain-like lesions is not directly related with SARS-CoV-2 infection	JEADV	Rouanet
29	The management of the outbreak of acral skin manifestations in asymptomatic children during COVID-19 era	Dermatologic therapy	Mastrolonardo
30	Evaluation of SARS-CoV-2 antibodies in 24 patients presenting with chilblains-like lesions during the COVID-19 pandemic	JAAD	Stavert
31	Chilblain-like lesions during COVID-19 pandemic- a serological study on a case series	BR J Dermatol	Rizzoli

**Tableau S2 : recueil des données partie 1**

Référence	caractéristique des patients				Description clinique					
	nombre de patients	Age médian (écart interquartile Q1-Q3)	Ratio sexe H/F	antécédents d'acro syndrome, n (%)	atteinte concomitante mains et pieds, n (%)	atteinte isolée des pieds, n (%)	Atteinte isolée des mains, n (%)	prurit ou douleur associée, n(%)	Durée des manifestations (début -> diagnostic, jours)	Atteinte similaire d'un autre membre du foyer, n(%)
1	20	12 (4,3)	1,86	9 (45)	4 (20)	14 (70)	2 (10)	NR	NR	6 (30)
2	132	20 (1-56)	1,16	NR	NR	108	41	NR	8,7	NR
3	63	14 (12-16)	0,83	NR	5 (7)	54 (85,7)	4 (6)	NR	10	NR
4	22	12	1,44	0 (0)	3 (14)	19 (86)	0 (0)	16 (73)	NR	1 (4)
5	71	22	0,48	1 (1)	NR	NR	NR	52 (73)	12,7	1 (1)
6	6	NR	5	0 (0)	NR	NR	NR	NR	NR	3 (50)
7	318	25 (17-38)	1,05	NR	32 (10)	267 (84)	19 (6)	318 (100)	NR	NR
8	14	NR	0,75	NR	2 (14)	8 (57)	4 (29)	3 (21)	NR	3 (21)
9	19	14	2,8	0 (0)	0(0)	19 (100)	0(0)	11 (57)	22	NR
10	36	13	1,77	NR	1 (2,8)	35 (97,2)	2 (5,6)	22 (61)	NR	NR
11	58	14	1	NR	13 (23)	36 (62)	9 (15)	42 (72)	12	NR
12	27	14	2	0 (0)	1 (4)	20 (74)	6 (22)	9 (33)	14,6	NR
13	6	23	1	NR	1 (17)	5 (83)	0 (0)	5 (83)	NR	NR
14	31	22	0,6	10 (32)	1 (3)	27 (87)	3 (10)	NR	NR	NR
15	311	25,7 (18-39)	0,7	63 (20)	37 (12)	236 (76)	36 (12)	NR	NR	NR
16	10	27	NR	NR	2 (20)	8 (80)	0 (0)	NR	NR	NR
17	19	28	1,2	NR	NR	NR	NR	13 (68)	NR	NR
18	142	27	1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
19	45	30,1	1,4	NR	6 (14)	37 (82)	2 (4)	30 (66)	NR	NR
20	24	13	0,5	NR	0 (0)	24 (100)	0 (0)	NR	NR	NR
21	12	14	1	NR	3 (25)	7 (58)	2 (17)	4 (33)	NR	NR
22	7	6	0,7	NR	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	NR	3 (50)
23	33	23,4	1,4	NR	12 (36)	21 (64)	0 (0)	18 (54)	8	NR
24	8	NR	0,6	0 (0)	3 (37)	5 (63)	0 (0)	8 (100)	19,6	0 (0)
25	74	14,5	1,3	NR	3 (4)	71 (96)	0 (0)	NR	NR	NR
26	30				2 (12)	26 (86)	2 (12)	19 (63)	NR	NR
27	7	32	1,3	0 (0)	3 (43)	4 (57)	0 (0)	7 (100)	NR	NR
28	10	33	1	3 (30)	1 (10)	6 (60)	3 (30)	NR	26,5	NR
29	38	10,6	1,9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3 (8)
30	24	30,5	1	0 (0)	2 (8)	21 (88)	1 (4)	14 (58)	NR	NR
31	12	13	0,5	NR	1 (8)	9 (75)	2 (17)	NR	NR	2 (17)

**Tableau S3 : recueil des données partie 2**

	Description histologique			Explorations COVID						
	Nombre de prélèvements	histologie évocatrice d'engelure, n (%)	dont présence de microthromboses, n (%)	Symptômes généraux avant apparition d'engelures, n (%)	Patient contact avec COVID dans l'entourage, n (%)	PCR COVID réalisée	Dont résultat PCR positif, n (%)	patients considérés comme COVID + (test ou clinique), n (%)	Sérologie COVID réalisée	Résultat sérologie COVID positif si réalisée, n (%)
1	6	6 (100)	2 (33)	0 (0)	NR	20	0 (0)	NR	20	0 (0)
2	0	NR	NR	16	54 (40,9)	11	2 (18,1)	16NR	0	NR
3	0	NR	NR	NR	2 (3)	11	2 (3,2)	NR	6	2
4	6	6 (100)	NR	10 (45)	1 (4)	19	1 (5)	NR	0	NR
5	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29 (41)	NR	NR
6	2	2 (100)	0 (0)	2 (33)	0 (0)	6	0 (0)	0 (0)	6	0 (0)
7	7	7 (100)	1 (14)	144 (45)	24 (7,5)	NR	13	23 (7)	20	6 (30)
8	2	2 (100)	NR	3 (21)	NR	5	0 (0)	0 (0)	0	NR
9	18	18 (100)	2 (11)	5 (26)	NR	19	0 (0)	0 (0)	19	6 (31)
10	0	NR	NR	8 (22)	12 (33)	7	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)
11	0	NR	NR	11 (19)	12 (20)	39	1 (2)	NR	0	NR
12	0	NR	NR	1 (4)	7 (26)	2	0 (0)	NR	9	0 (0)
13	0	NR	NR	4 (67)	1 (17)	2	1 (50)	2 (33)	0	NR
14	22	22 (100)	5 (22)	20 (64)	3 (10)	31	0 (0)	0 (0)	31	0 (0)
15	29	29 (100)	NR	151 (49)	NR	121	7 (6)	10 (3)	75	5 (7)
16	3	3 (100)	NR	2 (20)	NR	10	0 (0)	NR	10	0 (0)
17	0	NR	NR	2 (10)	NR	19	0 (0)	2 (10)	19	3 (16)
18	3	3 (100)	2 (67)	NR	NR	NR	7 (NR)	NR	0	NR
19	17	17 (100)	NR	12 (33)	NR	17	0 (0)	NR	17	0 (0)
20	0	NR	NR	NR	2 (8)	0	NR	NR	24	4 (16)
21	2	2 (100)	NR	NR	NR	12	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)
22	0	NR	NR	NR	NR	0	NR	NR	0	NR
23	5	5 (100)	NR	6 (18)	0 (0)	0	NR	NR	33	1 (3)
24	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8	0 (0)	0 (0)	8	0 (0)
25	1	1 (100)	0 (0)	21 (29)	18 (24)	11	1 (9)	NR	0	NR
26	2	2 (100)	NR	13 (43)	2 (6)	6	0 (0)	NR	0	NR
27	0	NR	NR	3 (43)	2 (29)	4	0 (0)	NR	6	1 (17)
28	10	10 (100)	NR	5 (50)	NR	7	0 (0)	NR	9	0 (0)
29	0	NR	NR	NR	NR	38	0 (0)	NR	0	NR
30	0	NR	NR	15 (62)	NR	21	1 (5)	NR	24	4 (16)
31	0	NR	NR	NR	2 (17)	0	NR	NR	12	1 (8)

**Figure S1 : Planche photographique**





**TOUBEL, Alexis . Acrosyndromes et COVID-19 : revue de la littérature et analyse d'une série de cas**

40 feuilles., 8 illustrations., 4 graphiques., 4 tableaux, 30 cm.- Thèse : Médecine ; Rennes 1; 2020 ; N° .

**Résumé français**

La survenue de cas groupés d'acrosyndromes pendant la période de confinement a soulevé la question du lien de ces manifestations avec l'infection à SARS-CoV-2 ou avec des conditions en lien avec l'épidémie de COVID-19. La revue systématique de la littérature a retenu 1629 patients, que nous avons comparé aux 74 patients Rennais. Les patients avaient une médiane d'âge comparable. Le sex-ratio était équilibré. Les lésions étaient cliniquement comparables dans la localisation. Les explorations à la recherche du SARS-CoV-2 comprenaient soit une RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé, soit une sérologie sanguine, soit les 2. Dans la majorité des études et chez les patients inclus à Rennes, la proportion de PCR et/ou de sérologies positives étaient soit nulle soit très faible. La faible prévalence des patients positifs fait discuter 2 hypothèses concernant les acrosyndromes : ces lésions ne sont pas induites par le SARS-CoV-2 ou il s'agit d'une manifestation tardive du COVID-19 chez des patients jeunes et donc pour la plupart asymptomatiques ou chez qui les explorations ont été réalisées tardivement. Afin de mieux caractériser l'existence de ce lien, d'autres types d'étude seront nécessaires. Une étude inter-régionale épidémiologique est actuellement en cours de réalisation.

Rubrique de classement : DERMATOLOGIE

Mots-clés : COVID-19, SARS-COV-2, engelures, acrosyndromes

Mots-clés anglais MeSH : COVID-19, SARS-COV-2, pseudo-chillblains

JURY : Président Monsieur le professeur Pierre TATTEVIN  
Président : Monsieur le professeur Alain DUPUY

Assesseurs :

Monsieur le professeur Emmanuel OGER  
Monsieur le professeur Vincent THIBault  
Madame le docteur Catherine DROITCOURT