

2020-2021

**THÈSE**

pour le

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

**Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE**

**ACROVID : Description  
clinique et biologique  
d'acrosyndromes  
survenant pendant  
l'infection à la COVID-19.**

**TILLARD, née RETHORE Lila**

Née le 31 Juillet 1993 à Segré (49)

Sous la direction de Mr VANDAMME Yves Marie

Membres du jury

Mr le Professeur DUBEE Vincent	Président
Mr le Docteur VANDAMME Yves-Marie	Directeur
Mr le Docteur BEGUE Cyril	Membre
Mme la Docteure CROUE Anne	Membre
Mr le Docteur LE CORRE Yannick	Membre

Soutenue publiquement le :  
27 mai 2021



**L'auteur du présent document  
vous  
autorise à le partager,  
reproduire,  
distribuer et communiquer  
selon**

**les conditions suivantes :**

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.



**Consulter la licence creative commons complète en français :**

**<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



# ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Lila TILLARD, née RETHORE déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 27 mai 2021

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

**Doyen de la Faculté :** Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :** Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine :** Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM	Pierre	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
ANNWEILER	Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Service de gériatrie
ASFAR	Pierre	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
AUBE	Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
AUGUSTO	Jean-François	Néphrologie	Département de néphrologie-dialyse-transplantation
AZZOUZI	Abdel Rahmène	Urologie	Service d'Urologie
BELLANGER	William	Médecine générale Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Département de Médecine Générale
BAUFRETON	Christophe	Urologie	Service de Chirurgie cardiaque
BIGOT	Pierre	Génétique	Service d'Urologie
BONNEAU	Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie	Département de biochimie et génétique
BOURSIER	Jérôme	Parasitologie et mycologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
BOUCHARA	Jean-Philippe	Rhumatologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
BOUVARD	Béatrice	Pharmacologie	Département de rhumatologie
BRIET	Marie	Gastro-entérologie ; hépatologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
CALES	Paul	Cancérologie ; radiothérapie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CAMPONE	Mario	Gastro-entérologie ; hépatologie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CAROLI-BOSC	François-Xavier	Cytologie et histologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CHAPPARD	Daniel	Médecine générale	Laboratoire GEROM - IBS
CONNAN	Laurent	Anatomie et cytologie pathologiques	Département de Médecine Générale
COPIN	Marie-Christine	Pédiatrie	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COUTANT	Régis	Physiologie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
CUSTAUD	Marc-Antoine		Département de physiologie et explorations fonctionnelles
DE			
CASABIANCA	Catherine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
DESCAMPS	Philippe	Gynécologie-obstétrique	Fédération de Gynécologie obstétrique
D'ESCATHA	Alexis	Médecine et santé au travail	Centre antipoison et de toxicovigilance
DINOMAIS	Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	CRRRF les Capucins
DIQUET	Bertrand	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUBEE	Vincent	Maladies infectieuses	Service des maladies infectieuses et Tropicales et médecine Interne
DUCANCELLÉ	Alexandra	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUVERGER	Philippe	Pédopsychiatrie	Unité de pédopsychiatrie
FOURNIER	Henri-Dominique	Anatomie	Département de Neurochirurgie
FURBER	Alain	Cardiologie	Service de Cardiologie
GAGNADOUX	Frédéric	Pneumologie	Service de Pneumologie
GARNIER	François	Médecine générale	Département de Médecine Générale
GASCOIN	Géraldine	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
GOHIER	Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Département de Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA	Philippe	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
HAMY	Antoine	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale

HENNI	Samir	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Service de médecine vasculaire
HUNAULT-BERGER	Mathilde	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
IFRAH	Norbert	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
JEANNIN	Pascale	Immunologie	Laboratoire d'immunologie et allergologie
KEMPF	Marie	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux
LACCOURREYE	Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale
LASOCKI	Sigismond	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire	Pôle d'Anesthésie-réanimation
LEGENDRE	Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Pôle Femme-Mère-Enfant - fédération de gynécologie-obstétrique
LEGRAND	Erick	Rhumatologie	Département de Rhumatologie
LERMITE	Emilie	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
LEROLLE	Nicolas	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
LUNEL-FABIANI	Françoise	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
MARTIN	Ludovic	Dermato-vénéréologie	Service de Dermatologie
MAY-PANLOUP	Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Pôle Biologie
MENEI	Philippe	Neurochirurgie	Département de Neurochirurgie
MERCAT	Alain	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
PELLIER	Isabelle	Pédiatrie	Pôle Femme-Mère-Enfant - Fédération de pédiatrie
PETIT	Audrey	Médecine et santé au travail	Service de santé au travail et pathologies professionnelles
PICQUET	Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PODEVIN	Guillaume	Chirurgie infantile	Fédération de pédiatrie - Chirurgie pédiatrique
PROCACCIO	Vincent	Génétique	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Fabrice	Cardiologie	Service de Cardiologie
REYNIER	Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
RICHARD	Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	CRRRF les Capucins
RODIEN	Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition
ROQUELAURE	Yves	Médecine et santé au travail	Service santé au travail et pathologies professionnelles
ROUGE-MAILLART	Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Service de Médecine légale
ROUSSEAU	Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROUSSEAU	Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Service de Chirurgie Plastique
ROUSSELET	Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROY	Pierre-Marie	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SAVARY	Dominique	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SCHMIDT	Aline	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
TRZEPIZUR	Wojciech	Pneumologie	Département de Pneumologie
UGO	Valérie	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
URBAN	Thierry	Pneumologie	Département de Pneumologie
VAN BOGAERT	Patrick	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
VERNY	Christophe	Neurologie	Département de Neurologie - Charcot
WILLOTEAUX	Serge	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie

### Liste des MCU et MCU-PH - Année universitaire 2020-2021

ANGOULVANT	Cécile	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BEAUVILLAIN	Céline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
BEGUE	Cyril	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BELIZNA	Cristina	Médecine interne	Centre Vasculaire et de la Coagulation
BELONCLE	François	Réanimation	Département de réanimation médicale et médecine hyperbare

BIERE	Loïc	Cardiologie	Service de cardiologie
BLANCHET	Odile	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
BRIET	Claire	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Service Endocrinologie-Diabète-Nutrition
CAPITAIN	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CASSEREAU	Julien	Neurologie	Département de neurologie
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
CHEVALIER	Sylvie	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COLIN	Estelle	Génétique	Département de Biochimie et Génétique
FERRE	Marc	Biologie moléculaire	Département de Biochimie et Génétique
JACQUES-	Jacques-		
FORTRAT	Olivier	Physiologie	Laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires
HAMEL	Jean-François	Biostatistiques ; informatique méd.	Service de biostatistiques et modélisation
HINDRE	François	Biophysique	Service de Médecine Nucléaire et Biophysique
KHIATI	Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
JOUSSET-THULLIER	Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Service de Médecine légale
JUDALET-ILLAND	Ghislaine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
KUN-DARBOIS	Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Service de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
LEBDAI	Souhil	Urologie	Service d'Urologie
LEMEE	Jean-Michel	Neurochirurgie	Département de neurochirurgie
TEXIER-LEGENDRE	Gaëlle	Médecine générale	Département de Médecine Générale
LETOURNEL	Franck	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire - Neurobiologie - Neuropathologie
LIBOUBAN	Hélène	Histologie	Laboratoire GEROM
LUQUE PAZ	Damien	Hématologie ; transfusion	Département d'hématologie
MABILLEAU	Guillaume	Histologie	SCIAM
MESLIER	Nicole	Physiologie	Département de Pneumologie
MIOT	Charline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
MOUILLIE	Jean-Marc	Philosophie	Département de Sciences Humaines
PAILHORIES	Hélène	Bactériologie-virologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PAPON	Xavier	Anatomie	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PASCO-PAPON	Anne	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
Anne-			
PENCHAUD	Laurence	Sociologie	Département de Sciences Humaines
PIHET	Marc	Parasitologie et mycologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PY	Thibaud	Médecine générale	Département de Médecine Générale
POIROUX	Laurent	Sciences infirmières	Bâtiment GIRCI
RAMOND-ROQUIN	Aline	Médecine générale	Département de Médecine Générale
RINEAU	Emmanuel	Anesthésiologie-réanimation	Département d'Anesthésie-Réanimation
SCHMITT	Françoise	Chirurgie infantile	Pôle femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
TESSIER-CAZENEUVE	Christine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
VENARA	Aurélien	Chirurgie digestive	Service de Chirurgie viscérale

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Dubée, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, et de nous avoir fait profiter de vos lumières pendant le semestre réalisé dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales à l'hivers 2020.

A Monsieur le Docteur Bègue, merci d'avoir accepté de siéger lors de ma soutenance de thèse et de m'avoir proposé d'envisager d'entrer dans l'équipe du département de Médecine Générale.

A Monsieur le Docteur Le Corre, merci d'avoir accepté de siéger lors ma soutenance et de nous avoir apporté vos lumières pour la rédaction de notre article et lors des consultations dans le service de Maladies Infectieuses et Tropicales.

A Madame la Docteur Croué, merci d'avoir accepté de siéger à ma soutenance et de nous avoir apporté vos lumières pour la rédaction de notre article.

A Monsieur le Docteur Vandamme, je te remercie de m'avoir offert l'opportunité de ce travail et d'avoir pris de ton temps pour relire mes écrits, en plus de ton investissement auprès de tes patients et dans cette pandémie. Merci de m'avoir donné envie d'aller plus loin dans mes recherches et de ne pas me satisfaire de l'à peu près.

A ma bande d'externe, j'ouvre le bal des soutenances, et j'espère bien vous voir me rejoindre, pour continuer nos discussions notamment sur nos aventures médicales. Sophie, j'espère bien pouvoir reprendre les footings un de ces quatre.

A tous les internes rencontrés durant ces trois années de formations, en stage ou au sein de l'IMGA merci pour toutes ces découvertes ensemble.

Camille et Hélène, on s'est suivies pendant 9 ans, vous allées être de super médecin généraliste, et je suis fière d'avoir pu me former à vos côtés.

Marie, Romain, une belle rencontre dans l'associatif, merci d'être à mes côtés et de me permettre de relativiser nos aventures de jeunes parents médecins. Merci encore pour vos relectures.

A Pauline, Adèle, Samantha, Zoé, Marie, Doriane, Alice, merci d'avoir été là, pour continuer à rire et à se rendre compte que la vie ne se résume pas au domaine médical, mais qu'il y a encore tellement à partager en dehors. Merci Adèle pour toutes ces heures d'écoute et de relecture de mes écrits.

A ma famille, maman, Matis, Zélia, merci de m'avoir soutenue et supportée pendant toutes ces années et de m'avoir obligé à sortir de mon jargon médical. Merci à toute la famille d'être aussi présente et de nous offrir ces temps de bonheur ensemble. A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie en votre sein.

Pour finir, à toi Jean-Baptiste, merci d'être mon pilier, pour ton amour indéfectible depuis onze ans, pour la construction de notre famille avec l'arrivée notre adorable Eliott, tellement câlin qui nous offre tellement de bonheur. Je ne saurais trouver les mots pour te dire tout ce que je te dois. Merci.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ADN	Acide desoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
CD	Cluster différenciation
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COVID-19	CoronaVirus Disease 2019
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
ECBU	Examen Bactériologique des Urines
IFN-I	Interféron de type 1
IgA, G, M	Immunoglobuline de type A, G, M
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	International Normalized Ratio
LED	Lupus Erythémateux Disséminé
NFS	Numération Formule Sanguine
Rt-PCR	Reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SLICC	Systemic Lupus International Collaborative Clinics
SMIT	Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
TCA	Temps de Céphaline Activé
VIH	Virus de l'Immunodéficiency Humaine
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C

# **SOMMAIRE**

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

**LISTE DES ABREVIATIONS**

**SOMMAIRE**

**INTRODUCTION**

**MATERIEL ET METHODE**

**RESULTATS**

**DISCUSSION**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES FIGURES**

**TABLE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**ANNEXES**

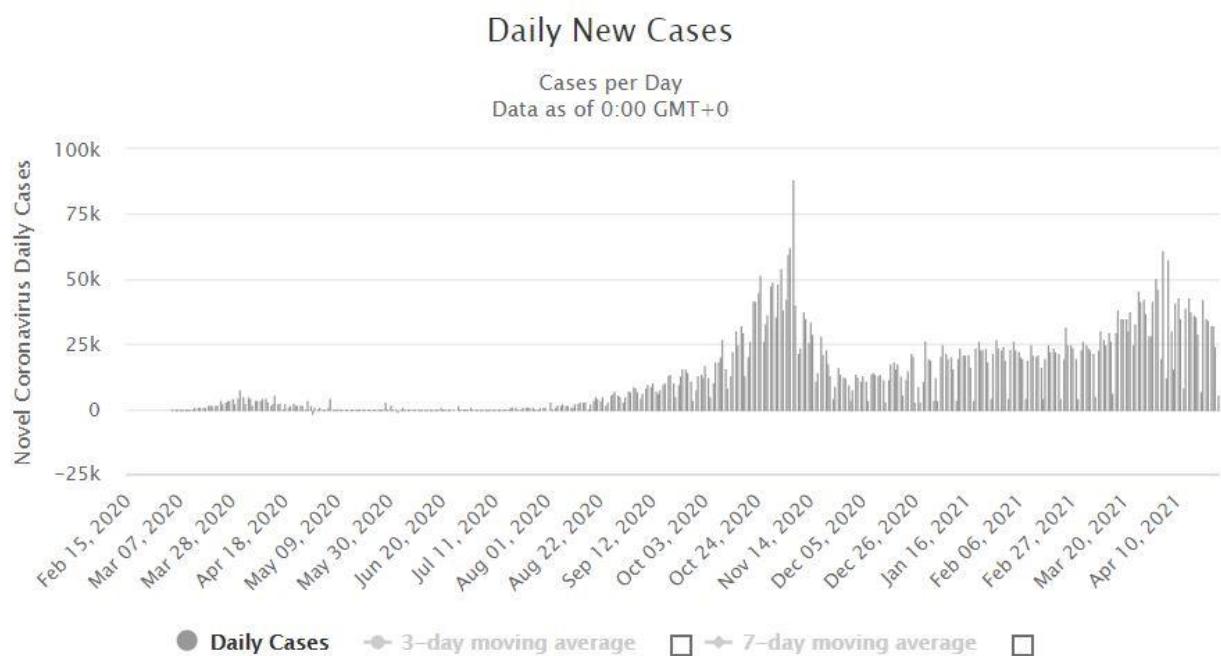
- 1. Annexe I : No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19 ?**
- 2. Annexe II : Avis du Comité d'éthique du CHU d'Angers**
- 3. Annexe III : Accord de la CNIL**

# INTRODUCTION

En décembre 2019, des cas de pneumopathie d'étiologie inexpliquée sont apparus en Chine, à Wuhan. Ces premières descriptions de cas ont mené à la découverte d'une zoonose liée à un nouveau coronavirus, définie comme une pandémie mondiale, en mars 2020, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Au 27 avril 2021, 148 581 460 cas ont été rapportés dans le monde, dont 3 136 635 décès. En France, à cette date, 5 503 996 cas ont été rapportés, dont 103 256 décès.

Figure 1 : Nombre de nouveaux cas journaliers en France depuis février 2020

## Daily New Cases in France

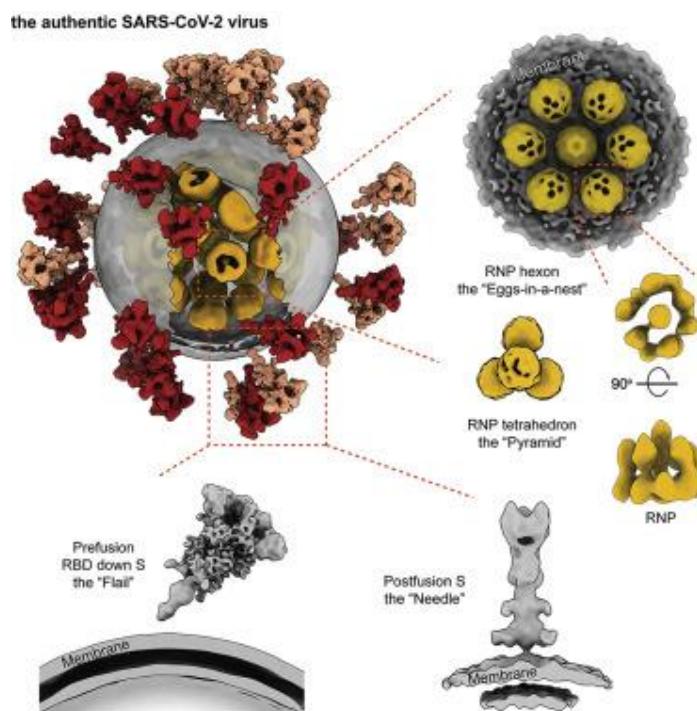


Source 1 : Site web - <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/france/#graph-cases-daily>

Ce virus appartient à la famille des Coronavirus sous-classe des Norovirus. Ce sont des virus à acide ribonucléique (ARN) entouré d'une capsule protéique et lipidique. Il existe 4 sous-classes dans cette sous-famille, dont les sous-classes α et β qui n'infectent que les mammifères, provoquant des atteintes respiratoires ou digestives (2). Des épidémies liées à cette famille de virus sont déjà apparues à plusieurs reprises. Les virus HCoV-NL63, HCoV-

229E, HCoV-OC43 et HKU1 ont provoqué des syndromes pseudo-grippaux peu sévères et sont installés sous nos latitudes avec des épidémies hivernales durant d'octobre à mars, contrairement au SARS-CoV (2002) et au MERS-CoV (2017) provoquant des atteintes respiratoires sévères avec un taux de mortalité de 10% pour le SARS-CoV et de 37% pour le MERS-CoV (3). Devant la ressemblance de son code génétique avec le SARS-CoV, ce virus a été nommé SARS-CoV-2 (figure 2,(4)). Ce virus présente une physiopathologie proche du

Figure 2 : Représentation du SARS-CoV-2



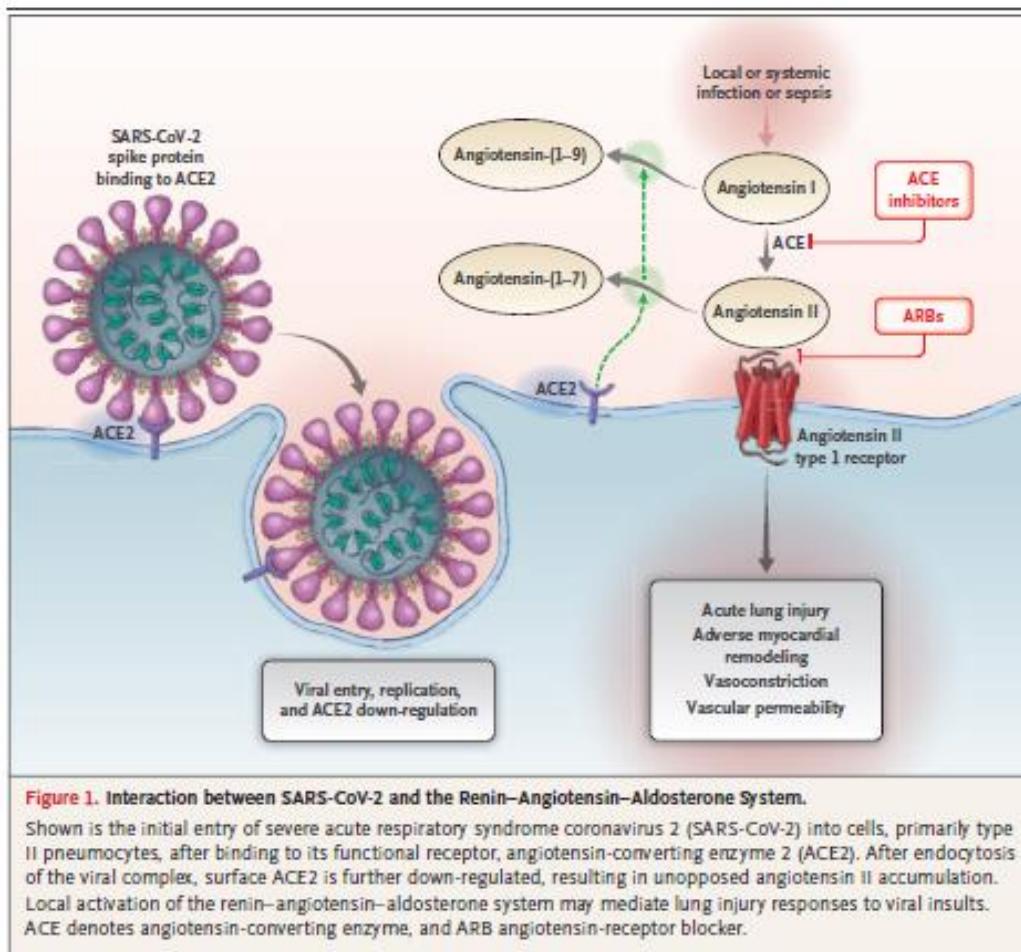
Source 2 : Hangping Yao and al, Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus

SARS-CoV, notamment via la protéine S permettant l'accroche à la protéine ACE2 puis la fusion des membranes du virus et de la cellule humaine (figure 3), avec une affinité plus importante que celle du SARS-CoV (2,5). Cette association permet notamment une atteinte via le tractus respiratoire et digestif.

L'infection se déroule en deux temps avec une première reconnaissance de l'infection via le système immunitaire humoral et une réaction des cellules dendritiques. La seconde étape est une réaction essentiellement cellulaire, avec une activation des lymphocytes CD4 et CD8 et des Natural Killer, en parallèle d'une surexpression cytokinique provoquant les formes graves

retrouvées avec un Syndrome de Déresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et une thrombophilie liée à une agression de l'épithélium pulmonaire et une activation du système thrombotique (2).

Figure 3 : Représentation de l'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule



Source 3 : Vaduganathan et al, Renin-Angiotensin-Aldosteron System Inhibitors in Patients with COVID-19, NEJM 2020

Dès le mois de février 2020, les premières publications faisaient état de la description clinique de cette infection avec des symptômes respiratoires (dyspnée, toux), digestifs (diarrhées), une hyperthermie, des céphalées (6,7). Ces atteintes sont en lien avec l'entrée dans les cellules via le récepteur ACE2 (figure 3) des pneumocytes II, provoquant une réaction inflammatoire importante (3,8). Avec l'arrivée de la pandémie en Europe, d'autres symptômes ont été rattachés à l'infection par la COVID-19, notamment une anosmie et agueusie, démontrées par l'équipe de Lechien et al.(9).

Cette pandémie a impacté la pratique des professionnels de santé, et en premier lieu celle des médecins. Pour ces professionnels, il a fallu rapidement se mettre à jour, actualiser les connaissances sur l'infection et partager des protocoles nationaux en lien avec la prise en charge et la prévention de la transmission de cette infection. Par ailleurs, des organisations locales inédites ont vu le jour pour se coordonner dans le repérage ou la prise en charge des patients au niveau de la médecine de ville en lien. Ces échanges et la diffusion rapide d'informations ont pu se réaliser via les réseaux sociaux. L'application WhatsApp<sup>©</sup> a notamment été utilisée pour partager des éléments de sémiologie inhabituels par leur caractère ou leur fréquence, notamment en dermatologie (10,11). C'est dans ce cadre que des engelures ont été relevées par des médecins généralistes, des dermatologues français et italiens.

Les engelures idiopathiques sont des lésions maculeuses érythocyanosées, avec un œdème, secondaires à une réaction inflammatoire de type vasospasme artério-veinulaire, sous l'effet de la température (froide, humide) chez des patients prédisposés (12,13). Elles peuvent se compliquer de vésicules ou d'ulcérations. Elles peuvent être accompagnées de prurit et de douleurs. Ces lésions n'atteignent que rarement les enfants et sont plus fréquentes chez les femmes jeunes (14,15). Un des facteurs favorisants est le tabac. Les engelures peuvent être secondaires à une autre affection, dont les étiologies sont par ordre de fréquence : le lupus, la sarcoïdose, les atteintes secondaires à une cryoglobulinémie (infections ou maladies lymphoprolifératives), les gammopathies monoclonales (13,14).

L'apparition plus fréquente de ces lésions, observées par des médecins généralistes et des dermatologues lors de la première période de confinement en France, pose la question, par sa temporalité, de son lien avec l'infection SARS-CoV-2 ainsi que de ses conséquences en termes de contagiosité. Nous essayons par l'analyse d'une série de cas de mieux décrire les

acrosyndromes survenus pendant la première vague épidémique et d'investiguer la relation avec l'infection au SARS-CoV-2.

## MATERIEL ET METHODE

L'étude était monocentrique, rétrospective sur les données de soin de patients âgés de seize ans et plus, pris en charge au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Angers. Les patients inclus étaient des patients ayant consulté dans le service des maladies infectieuses (SMIT) durant le premier confinement lié à la pandémie de la COVID-19, du 1er avril 2020 au 30 avril 2020. Les patients ne présentant pas de lésion lors de la consultation n'ont pas été inclus. Lors de la première période de confinement en France, compte-tenu des questions de contagiosité que posaient des patients présentant des lésions à type d'engelure, une consultation a été organisée dans le cadre du soin au SMIT du CHU après recrutement via les lignes téléphoniques d'avis de dermatologie ou d'infectiologie afin de rechercher des signes d'infection de la COVID-19 et de tester les patients par reverse transcription Polymérase Chain Réaction (rt-PCR).

Les données recherchées dans les dossiers médicaux étaient : l'âge, le sexe, les antécédents personnels et familiaux (dont connectivites, vascularites, syndrome de Raynaud, engelures), les traitements en cours, la date de début des symptômes, les symptômes associés, les caractéristiques de l'éruption cutanée (sémiologie, taille, localisation), et les traitements instaurés sur les lésions. Dans la mesure où des photographies des lésions ont pu être réalisées, avec l'accord du patient, nous les avons inclus. Nous avons intégré les résultats du diagnostic virologique via une rt-PCR nasopharyngée. La sérologie COVID-19 a été réalisée *a posteriori* sur la sérothèque constituée dans le cadre de l'exploration habituelle des engelures.

Nous avons colligé les données des bilans sanguins et urinaires habituellement réalisées pour l'exploration de lésions suspectes de vascularite. Les éléments recherchés étaient : la numération formule-sanguine (NFS), le ionogramme sanguin, le bilan hépatique, la Protéine C Réactive (CRP), le fibrinogène, le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée (TCA), l'International Normalized Ratio (INR), l'anticoagulant circulant lupique, les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles, les anti-B2GP1, les anticardiolipines, les anti-ADN

(Acide DesoxyriboNucléique) par immunofluorescence indirecte, les D-Dimères, l'anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, la cryoglobulinémie, la recherche des agglutinines froides, l'électrophorèse des protéines plasmatiques, le C3, C4, Ch50, le cryofibrinogène, le rapport protéinurie/créatinurie, l'examen cytologique et bactériologique des urines (ECBU), les hémocultures en cas de fièvre, par paire de 2 simultanées, les sérologies virales du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite B (VHB), du virus de l'hépatite C (VHC). Nous avons intégré aux analyses les résultats anatomo-pathologiques des biopsies éventuellement réalisées selon leur localisation ainsi que les potentielles recherches virologiques réalisées en regard. L'ensemble des analyses recueillies l'ont été dans le cadre du soin courant.

L'avis du comité d'éthique du CHU d'Angers a été recueilli dans le cadre de l'analyse de données de santé (avis positionné en annexe 2), il a approuvé les recherches prévues le 30 avril 2020. Les données ont été enregistrées après anonymisation dans un tableur Excel permettant une analyse des moyennes, sauvegardé sur le serveur du CHU d'Angers. Un accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été obtenu, le 13 mai 2020 pour la sauvegarde de ces données (accord positionné en annexe 3).

# RESULTATS

Nous avons vu les dossiers de 12 patients sur les consultations réalisées au SMIT pour des lésions acrales. Onze patients ont été inclus. Un patient a été exclu, en raison de l'absence de lésions cutanées le jour de la consultation. Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau I.

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

<b>Caractéristiques de la population</b>	
Homme	6
Femme	5
<b>Age</b>	
16-25	5
25-45	4
45-65	2
> 65	0
<b>ATCD</b>	
Migraine	3
Engelures	2
Syndrome coronarien	1
Péricardite	1
Polyarthrite rhumatoïde	1
Asthme	1
Tuberculose traitée	1
Bicuspidie aortique	1
Dilatation aorte ascendante	1
Erythémalgie	1
<b>Traitements habituels</b>	
Sarlirumab	1
Salbutamol inhalation	1
Bêta-bloquant	2
Anti-agrégant plaquettaire	1
Contraceptif oestro-progestatif	1

Notre population étudiée comprenait des patients majoritairement jeunes, âge médian de 27 ans (aucun patient de plus de 65 ans), présentant peu d'antécédents. Le sex ratio était de 6 hommes pour 5 femmes soit 1,2. Les Indices de Masse Corporelle (IMC) ont pu être calculés pour trois patients de l'étude et étaient compris entre 16.5 et 24kg/m<sup>2</sup>. Deux patients étaient traités par bêta-bloquant (BISOPROLOL et PROPANOLOL), l'un pour un syndrome coronarien et l'autre pour des migraines. Une patiente recevait du SARILUMAB dans le cadre d'une

polyarthrite rhumatoïde. Aucun de nos patients étudiés n'avait un traitement par anticoagulant, mais un patient prenait quotidiennement un traitement anti-agrégant (ACIDE ACETYLSALICYLIQUE) à la suite d'un syndrome coronarien. Aucun des patients inclus ne présentait de tabagisme actif.

La description des symptômes généraux et cutanés est présentée dans le tableau II.

Tableau II : Description des lésions et délai d'apparition

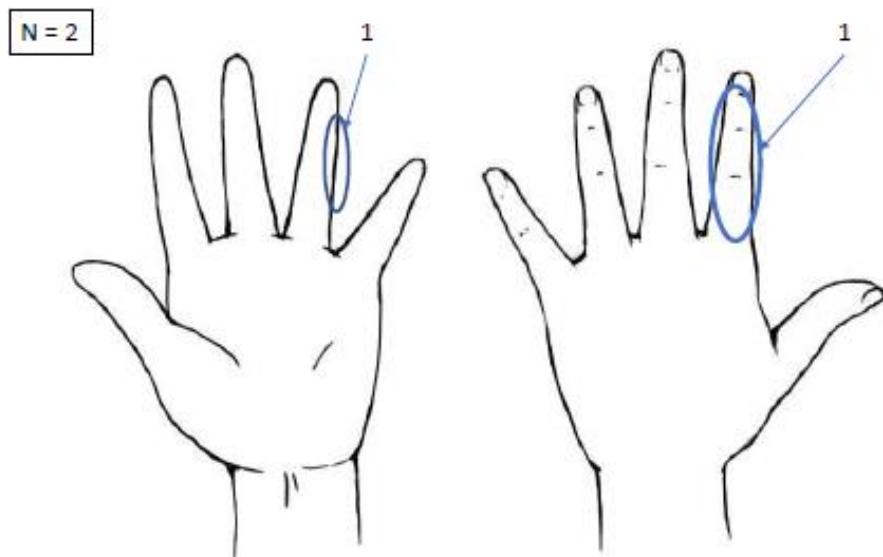
<b>Symptômes généraux</b>	<b>7</b>
Asthénie	3
Céphalées	3
Diarrhées	2
Conjonctivite	1
Myalgies	1
<b>Délai entre l'apparition des symptômes et le jour de consultation *</b>	
Apparition des symptômes < 7 jours	2
Apparition des symptômes < 21 jours	3
Apparition des symptômes > 21 jours	6
<b>Lésions dermatologiques</b>	<b>11</b>
Prurit	3
Douleurs	1
Macules érythémateuses	11
Vésicules	2
Papules	1
Bulles	3
Livedo	0
Cyanose	2
<b>Délai entre l'apparition des lésions et le jour de consultation **</b>	
Apparition des lésions < 7 jours	4
Apparition des lésions < 21 jours	7

Légende 1 : \* Médiane d'apparition de 14 jours. \*\* Médiane d'apparition à 13 jours.

Sept des patients vus en consultation ont eu des symptômes inhabituels éventuellement compatibles avec un syndrome pseudo-grippal, deux dans les 7 jours précédent la consultation et cinq dans les 3 mois précédent la consultation. Un seul patient a présenté une hyperthermie. Aucun des patients étudiés n'a présenté de signes de gravité nécessitant une hospitalisation. Les patients n'ont pas présenté de signes respiratoires.

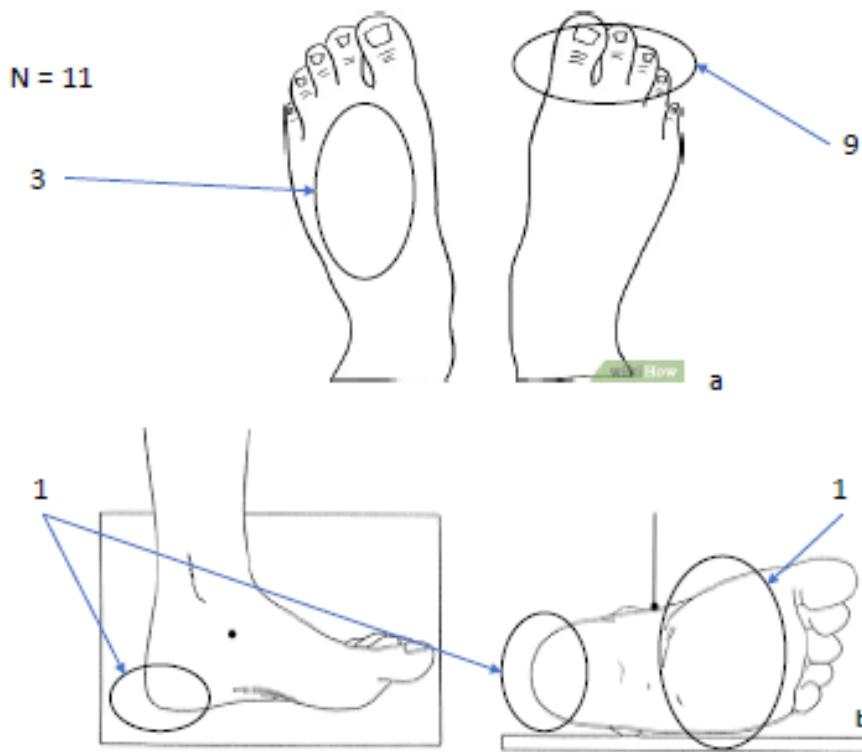
Les localisations des lésions dermatologiques sont retrouvées sur les pieds pour tous les patients, dont neuf sur les orteils (figures 5a, 6a, 7a-b, d-f). Par ailleurs, un patient a présenté des lésions sur la plante du pied (figures 5b, 6c, 7c), un sur le talon (figures 5b, 6b, 7c) et

Figure 4 : Représentation schématique de la localisation des lésions sur les mains



Source 4 : Site internet consulté le 20 avril 2021 - <https://inarisensei.blogspot.com/2019/01/tutoriel-dessiner-les-mains.html>

Figure 5 : Représentation schématique de la localisation des lésions dermatologiques sur les pieds



Source 5 : a - Site internet consulté le 20 avril 2021 : <https://fr.wikihow.com/dessiner-des-pieds>, b- Document de la ligue suisse contre le rhumatisme sur l'examen du pied

trois sur le dos des pieds (figures 6a, 7a). Deux patients ont présenté des lésions sur les mains, au niveau de la face latérale des doigts (figure 4, 6d).

Trois patients ont décrit un prurit concomitant à l'apparition des lésions, et un patient a décrit une douleur en lien avec une ulcération de lésion.

Figure 6 : Localisation des lésions



Légende 2 : a- Orteils, b- Talon, c- Plante du pied, d- Doigts, e- Dos du pied

Figure 7 : Description des lésions



Légende 3 : a- Cyanose et érythème, b- Macule érythémato-violacée, c- Macules érythémato-cyanosées et vésicules, d- Bulles et macules érythémato-violacées, e- Cyanose, bulles et vésicules, érythème, f- Cyanose et macules érythémato-violacées, bulles.

Les lésions objectivées étaient principalement des macules érythématouses et violacées (figure 6a-c, e, 7a-f), présentes chez tous les patients. Trois patients ont présenté des lésions bulleuses (figure 7d-f), avec un contenu citrin, dont un présentant un décollement bulleux (figure 7d, f). Deux patients ont présenté des vésicules (figure 7a, f). Un patient a présenté

des lésions livédoïdes accompagnées de douleurs. Ce patient présentait aussi un syndrome de Raynaud et une acrocyanose de son pied.

Aucune exposition au froid n'a été retrouvée chez tous ces patients. L'évolution des lésions a été spontanément favorable en 2 semaines.

Tableau III : Explorations complémentaires

Données biologiques (n*)	Résultats Médiane [IC]
<b>Bilan rénal (n = 11)</b>	
- Protéinurie (n = 3)	
< 0.3g/L (n = 3)	0.85 [0.04-0.29]
- Microhématurie (n = 2)	Absence
- Clairance (n = 11)	114 [90-140]
<b>Bilan hépatique (n = 11)</b>	
- Pas d'anomalies	11
<b>Syndrome inflammatoire (n = 11)</b>	
- CRP (n = 11)	< 4g/L
- Hyperleucocytose (n = 11)	6.48 [4.22;9.1]
<b>Troubles de la coagulation (n = 11)</b>	<b>Absence</b>
<b>Analyse bactériologique (n = 4)</b>	
- Hémoculture (n = 2)	
Stérile	2
- ECBU (n = 2)	
Stérile	2
<b>Analyse virologique</b>	
- Sérologie VHB (n = 6)	
Immunité post vaccinale	3
Absence d'immunité	3
- Sérologie VHC (n = 6)	
Négatif	6
- Sérologie VIH (n = 6)	
Négatif	6
- rt- PCR nasopharyngée SARS-COV-2 (n = 11)	
Négatif	11
- Sérologie SARS-COV-2 (n = 11)	
Négatif	11
- rt-PCR SARS-COV-2 sur prélèvement cutané (n = 3)	
Négatif	3
<b>Bilan immunitaire</b>	
- ANCA (n = 11)	Absent
Absent	11
- ANN (n = 10)	
SAPL	1
Absence	9
- Complément (n = 11)	
Absence de consommation	11

Les bilans biologiques (tableau III) réalisés n'ont pas retrouvé d'anomalie de la fonction rénale, de perturbation du bilan hépatique ou de syndrome inflammatoire. Les analyses virologiques objectivaient l'absence de sérologie positive pour le VIH, le VHC, le VHB, mais une immunité post-vaccinale pour le VHB pour 3 patients. Le bilan auto-immun réalisé pour ces patients ne retrouvait pas d'anomalie de la voie du complément sauf chez un patient présentant une augmentation du C3 à 1.747 UI/L et une augmentation du Ch50 > 96UI/L. Les ANCA et les AAN étaient non-significatifs. Les anticorps anti-SSA et anti-SSB étaient absents pour tous les patients.

Une patiente, avec un antécédent une polyarthrite rhumatoïde, présentait un facteur rhumatoïde augmenté avec un anticorps anti-CPP positif et des IgM augmentées de manière significative.

Une patiente a présenté un tableau biologique avec des anticorps anticardiolipines à 28.2UI/L et des anticorps anti $\beta$ 2GP1 à 83.7 UI/L, des anticorps anti-DNA natif mouchetés à 1/640. Des explorations complémentaires ont été réalisées dans le service de Médecine Interne du CHU d'Angers, ont permis de poser le diagnostic de Lupus Erythémateux Disséminé (LED) devant des arthralgies apparues dans les suites de la consultation au SMIT, l'antécédent de péricardite et les résultats biologiques, en accord avec la Systemic Lupus International Collaborating Clinics de 2012 (SLICC 2012).

Les rt-PCR recherchant le SARS-COV-2 réalisées étaient négatives. Les sérologies virales du SARS-COV-2 basées sur une analyse des IgM et des IgG étaient également négatives.

Trois patients ont eu une biopsie cutanée retrouvant 3 stades d'inflammations. L'un présentait un stade d'infiltration inflammatoire périvasculaire, dans le derme papillaire, lymphocytaire, non caractérisée, les parois vasculaires n'étaient pas atteintes. Le second patient présentait un stade de vascularite avec un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et pérисudoral sur la partie profonde du derme. L'infiltrat pénétrait la paroi des vaisseaux qui présentaient un

endothélium hyperplasique. Le troisième patient présentait un stade nécrotique retrouvant un œdème du derme papillaire avec de la nécrose kératinocytaire et un infiltrat lymphocytaire et histiocytoidé périvasculaire et périsudoral. L'endothélium vasculaire présentait un aspect de turgescence. L'analyse immunohistochimique réalisée sur cette troisième biopsie retrouvait un tiers de lymphocytes CD8+, et peu de lymphocytes B. Elle retrouvait aussi des cellules avec un marquage MPO positif, correspondant à des cellules polynucléaires neutrophiles immatures. Ces lésions évoquaient une dermatose neutrophilique.

## DISCUSSION

L'examen clinique de nos patients, réalisé par un dermatologue, a permis de caractériser les lésions observées comme étant des engelures. Par ailleurs, deux patients de notre série de cas avaient déjà expérimenté des engelures, ce qui renforce l'idée du lien entre les lésions observées et les engelures.

Il est intéressant de noter que les patients inclus dans notre étude sont des patients plus jeunes (âge médian de 27 ans) que la moyenne des patients présentant des formes graves de la COVID-19 lors de la première vague, qui était de 60 ans à l'hôpital et 75 ans en ville selon le relevé Santé Publique France du 30 avril 2020 (16). Le jeune âge des patients présentant des engelures lors de la première vague épidémique est retrouvé dans la plupart des études analysant les lésions dermatologiques, telle que dans la série de cas de l'équipe de Galva et al. (âge moyen de 32.5 ans) (17). Le jeune âge des patients présentant ces acrosyndromes est aussi illustré par la série pédiatrique décrivant 7 cas d'acrosyndromes avec un âge médian de 14.5 ans (18), ou dans les séries de cas publiées par Recalcati et al. sur les lésions dermatologiques dans la COVID-19 et plus spécifiquement sur les lésions acrales, qui retrouvent des cas pédiatriques (âge moyen de 14.5 ans) et des jeunes adultes (âge moyen de 29 ans) (19,20).

Les résultats des analyses réalisées sur les prélèvements nous permettent d'éliminer les causes secondaires habituelles d'engelures, à l'exception d'une patiente présentant un syndrome biologique des anti-phospholipides, rattaché secondairement à un Lupus Erythémateux Disséminé (13,14). Cette patiente a présenté par ailleurs une infection au SARS-CoV-2 confirmée par rt-PCR 9 mois plus tard, retracée dans son suivi hospitalier pour son LED. Nous avons choisi de ne pas exclure ce cas initialement car certaines équipes avaient déjà rapporté l'existence de syndromes biologiques des anti-phospholipides dans des cas confirmés d'infection par le SARS-CoV-2 (21,22). Devant l'absence d'exposition au froid dans les

semaines précédent l'apparition des lésions, nous n'avons retenu le diagnostic d'engelure idiopathique pour aucun d'entre eux.

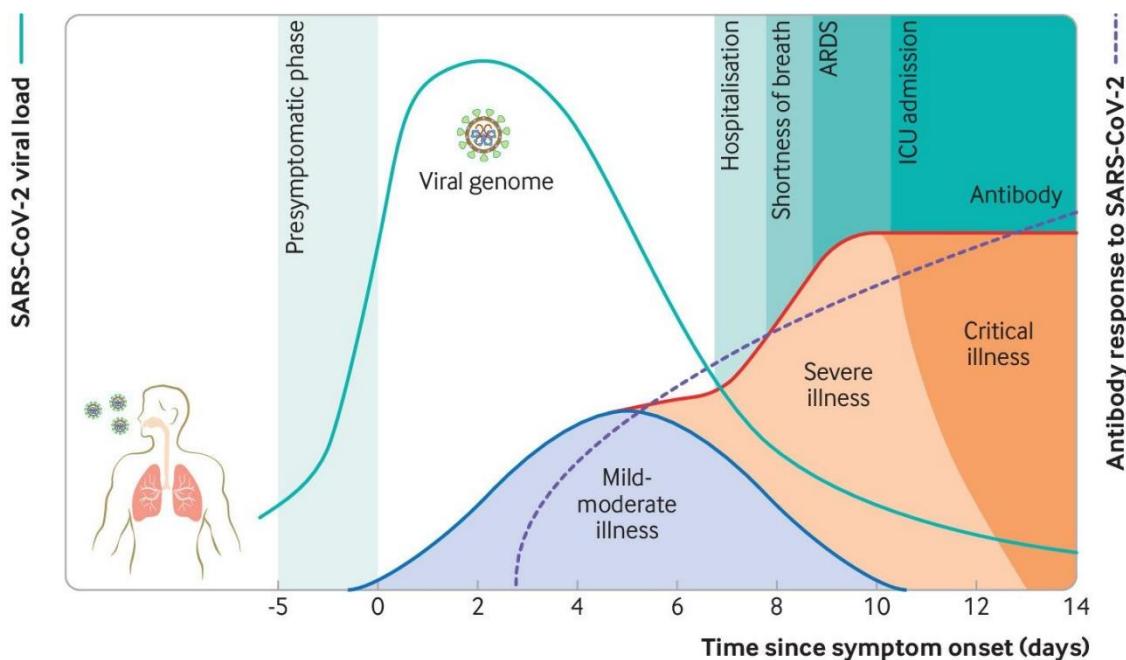
Les éléments d'analyses histologiques chez nos patients retrouvent des lésions proches des descriptions habituellement réalisées dans les engelures (décrivant un infiltrat péri-sudoral à prédominance de lymphocytes CD8 et peu de polynucléaire en immunohistochimie, des nécroses kératinocytaires isolées, et une atteinte du derme) (14,23). Cette description semble correspondre à l'analyse histologique rapportée par De Masson et al. dans une série conséquente de 59 cas français d'engelures isolées avec seulement trois patients biopsiés. Outre l'infiltrat mononucléé, péri-sudoral, les auteurs décrivent un aspect de dermatose lichénoïde. Malgré le faible nombre de biopsies, des micro-thromboses capillaires sont notées chez deux de ces patients (24). Des analyses concordantes sont réalisées par l'équipe de Colmenero et al., retrouvant une vascularite lymphocytaire, principalement du derme, avec quelques zones de nécroses de kératinocytes, des cellules endothéliales hyperplasiques, ainsi qu'un infiltrat péri-sudoral. L'analyse immunohistochimique retrouve principalement des lymphocytes CD3+, CD4+, CD8+, correspondant partiellement aux cellules retrouvées sur notre analyse (un tiers de CD8+ et un quart de CD4+ dans notre échantillon). Cette description anatomopathologique est retrouvée par l'équipe d'El Hachem, ou dans la revue de littérature de Signa (25,26).

Devant l'absence de contexte pour des engelures idiopathiques et la chronologie des événements cliniques, nous avons recherché un lien avec l'infection au SARS-CoV-2. Cette hypothèse était induite par l'augmentation de l'incidence de ces lésions pendant et à la suite de la première vague de l'épidémie. Bien que moins nombreuses, des descriptions cliniques d'engelures ont aussi été répertoriées à la suite de la seconde vague, renforçant l'idée d'un lien avec la COVID-19 (26). En accord avec la revue de littérature effectuée, peu de patients présentent néanmoins des symptômes vraiment évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-

2 avant l'apparition des engelures (27). Dans notre étude, nous avons tout de même pu rattacher chez sept des patients des signes potentiellement compatibles bien qu'absolument non spécifiques de la COVID-19. Une latence entre la survenue des symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2 et les lésions dermatologiques à type d'engelures est régulièrement rapportée dans la littérature. Galva et al présentent une majorité de patients (59%) présentant ces éruptions après l'apparition des symptômes de SARS-CoV-2 et 34% en même temps, sans précision de délai. Signa et al. rapportent après une revue de littérature une description des épidémies d'engelures 1 à 4 semaines après les pics épidémiologiques de la COVID-19 (26).

Dans l'idée d'un potentiel lien avec l'épidémie de la COVID-19, des recherches microbiologiques ont logiquement été réalisées, avec des sérologies ( $n=11$ ), des rt-PCR sur prélèvements nasopharyngés ( $n=11$ ), des rt-PCR sur biopsies cutanées ( $n=3$ ). Ces résultats sont tous revenus négatifs, ne permettant pas d'établir le lien entre les lésions cutanées et l'infection virale. La négativité des rt-PCR par prélèvement nasal s'explique probablement par le délai

Figure 8 : Excrétion virale et taux d'anticorps dans les prélèvements.



Source 6 : Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 BMJ 2020; 371 :m3862 doi:10.1136/bmj.m3862

entre le début de l'infection et la survenue des engelures. En effet, chez nos patients symptomatiques, le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la réalisation du prélèvement nasopharyngé était de 14 jours en médiane.

Or la sensibilité des prélèvements est optimale entre J0 et J9 avec une décroissance par la suite (figure 8) (28,29). Concernant la confirmation microbiologique par rt-PCR nasopharyngée, De Masson et al. rapportent dans la cohorte nationale française des lésions cutanées rattachées à la COVID-19 une documentation de l'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients atteints d'engelures isolées sans préciser la proportion de documentation microbiologique parmi leurs 59 patients. D'autres équipes ont observé l'apparition d'engelures chez des cohortes de patients dont le prélèvement nasopharyngé était positif, notamment la série de cas espagnols de Galva et al. (17). Dans cette étude, les lésions acrales de type engelures sont retrouvées chez 19% des patients inclus, 41% de ces patients présentant une infection confirmée au SARS-COV-2.

Le lien avec le virus n'a pu être effectué grâce aux sérologies réalisées chez nos patients. Nous avons donc dû aborder différentes hypothèses pour expliquer l'absence de séroconversion dans notre série de cas.

L'une d'entre elle était la réalisation trop précoce des prélèvements (en médiane à moins de 14 jours du début des symptômes). Cependant, certaines équipes font état d'apparition des anticorps dans les 4 jours après le début des symptômes, avec un taux de positivité à 80% à 15 jours pour les IgM et les IgG (30).

Une seconde explication pourrait être liée à la faible réponse immunitaire concernant ces patients, jeunes et peu symptomatiques, présentant une réaction inflammatoire moins importante. L'équipe d'Anichini a étudié la différence de réaction humorale selon le type de présentation clinique, en comparant des patients hospitalisés et des patients peu symptomatiques. Il a retrouvé une réponse immunitaire plus faible et moins durable chez les

patients paucisymptomatiques (30). Cette analyse correspondrait avec nos résultats, devant nos patients présentant une symptomatologie générale peu importante.

Une hypothèse supplémentaire serait en lien avec le type d'anticorps analysé dans notre étude (immunoglobuline de type G et M), qui ne seraient pas ceux produits dans la réaction immunitaire chez les patients présentant une atteinte cutanée. L'immunité humorale de ces patients pourrait être liée à la production d'immunoglobulines de type A (IgA) médiée par la réponse cutanéo-muqueuse. Cette production d'IgA se retrouve dans les infections respiratoires et digestives, avec selon le germe en cause, une production locale sans anticorps circulant ou une immunité générale (31). L'équipe d'El Hachem retrouve des arguments en lien avec cette hypothèse (25). Cette étude analyse 19 patients âgés de 11 à 17 ans, dont 26% ont présenté un symptôme général plus d'un mois avant l'apparition des lésions. Ils se démarquent en retrouvant des sérologies à la fois négatives (anticorps dirigés contre des nucléoprotéines du SARS-CoV-2, Abbott) et positives (anticorps dirigés contre le domaine S1 de la protéine S, Euroimmun). Les résultats positifs sont plus nombreux avec les IgA qu'avec les IgG. Le taux de positivité avec les IgA est de 30 à 45% (6 patients positifs, 3 douteux), en faveur d'une immunité humorale cutanéo-muqueuse (31).

Nous souhaitions, via les rt-PCR réalisées sur les biopsies cutanées, objectiver la présence du virus au niveau de ces lésions dans l'idée d'émettre l'hypothèse d'une réaction immunitaire locale à l'invasion virale ; l'autre hypothèse physiopathologique pouvant être en lien avec la réaction immunitaire globale décrite dans l'infection par le SARS-CoV-2. La réaction inflammatoire serait alors liée à la « tempête cytokinique » décrite par Ye et al. (8). Cet argumentaire peut s'entendre au vu des micro-thromboses retrouvées dans certaines biopsies cutanées et de notre connaissance de l'activation de la coagulation dans les atteintes graves de la COVID-19. De même la description histologique de l'atteinte intestinale ou rénale a des points de similitudes avec l'atteinte cutanée, sur une inflammation mononucléée et une

apoptose cellulaire induite (32). Ces lésions ne sont cependant pas celles décrites par Magro et al. dans le cadre de l'activation de la cascade de coagulation et l'atteinte respiratoire aiguë, retrouvant principalement une atteinte inflammatoire neutrophilique avec des dépôts fibrineux et des dépôts de compléments (33).

La négativité des résultats de biologie moléculaire sur ces biopsies ne nous a pas permis d'affirmer l'implication locale de l'infection virale et les éléments de littérature à l'époque ne nous ont pas permis d'infirmer ou de confirmer notre hypothèse. Néanmoins, l'équipe de Colmenero et al. a depuis mis en évidence le lien entre les engelures et l'infection virale par le SARS-CoV-2 (18). La population de cette étude diffère de la nôtre car il s'agit d'une population pédiatrique (âge médian 14.5 ans). Tous leurs patients ( $n = 7$ ) présentaient une rt-PCR nasale et pharyngée négative. Des biopsies ont été réalisées sur les sept patients inclus. La recherche de la présence du virus a été réalisée par méthode immunohistochimique en utilisant un anticorps dirigé contre la protéine S du SARS-CoV-2, permettant de prouver la présence des protéines dans les cellules endothéliales des capillaires dermiques ainsi que dans les cellules épithéliales des glandes sudorales. Ces anticorps ont été contrôlés sur des biopsies de poumons de patients autopsiés, décédés de l'infection au SARS-CoV-2. L'analyse au microscope électronique retrouve de plus, des images ressemblant aux particules du virus. Cette analyse est confirmée par l'équipe d'El Hachem en retrouvant une positivité à l'analyse immunohistochimique avec une présence d'anticorps IgG dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 au niveau de la jonction derme-hypoderme (25). L'identification par rt-PCR sur les biopsies cutanées n'a cependant pas été retrouvée dans la littérature.

L'identification du virus SARS-CoV-2 à cet endroit n'est pas étonnante. La physiopathologie de l'atteinte correspondrait à l'entrée du virus dans les cellules endothéliales exprimant le récepteur ACE2 comme décrit pour les pneumocytes pulmonaires (5,8,32). Les lésions seraient alors en lien avec la réaction immunitaire cytotoxique via les Natural Killers présents à la suite

de l'infection virale. Les lésions inflammatoires retrouvées pourraient, de plus, être causées par une activation de l'interféron de type I (IFN-I) en réaction à l'invasion virale locale. En effet des protéines exprimées à la suite de l'activation d'IFN-I ont été décrites dans les engelures (27). Cette découverte permet probablement de confirmer que ces lésions sont une atteinte secondaire à l'infection par le SARS-COV-2.

Ces résultats ne permettent pas d'expliquer la forte proportion de patients jeunes et d'enfants présentant ces lésions à type d'acrosyndromes. Il est possible qu'il existe un biais de recrutement et que l'attention dans la prise en charge des patients sévères ne soit pas portée sur des lésions minimes des extrémités. Néanmoins, l'analyse des lésions cutanées a été réalisées chez les patients hospitalisés voire en état grave mais présentant très peu d'engelures rapportées et plutôt la mise en évidence de livedo et de nécroses (17). L'idée d'une expression plus importante des récepteurs ACE2 au niveau endothérial chez le sujet jeune a été suggérée. Il n'existe pas de données pouvant soutenir cette hypothèse sur les cellules endothéliales. Cependant Bunyavanich et al., ont étudié l'expression d'ACE2 sur l'épithélium nasal chez les adultes par rapport aux enfants et trouvent significativement une expression d'ACE2 plus faible chez les enfants (34). Ce résultat pourrait expliquer en partie une moindre gravité de l'infection liée au jeune âge. Néanmoins, si l'on raisonne par analogie sur l'endothélium vasculaire, ce résultat ne permet pas d'expliquer une plus forte prévalence des acrosyndromes chez les sujets les plus jeunes. Nous n'avons pas d'explication à ce jour pour la plus forte proportion des engelures chez le patient jeune.

Concernant la prise en charge de ces lésions, nous avons observé une évolution favorable en 2 à 4 semaines chez tous nos patients, évolution retrouvée par Colmenero et al., avec un délai médian d'amélioration en 14 jours (18). Les autres cohortes étudiées, notamment par l'équipe de Signa retrouvent un délai similaire, de 2 à 12 semaines (17,20,26,35,36). Les gênes déclarées par les patients concernent des douleurs, partiellement soulagées par le paracétamol

et un prurit, soulagé par les antihistaminiques. Notre proposition de prise en charge au vu du délai d'apparition des lésions n'est pas modifiée par rapport à la prise en charge classique des engelures, avec un soulagement des douleurs et du prurit ainsi que des soins locaux (37). Au vu du délai d'apparition et de la négativité des prélèvements nasaux, il paraît peu probable que ces patients soient contagieux et nécessitent des précautions complémentaires spécifiques dans leur accueil en cabinet. Devant la présentation d'engelures en cabinet, il peut être intéressant d'évaluer le risque d'infection par le SARS-CoV-2 et de proposer une rt-PCR si besoin en plus des soins courants. Au vu de l'évaluation des dossiers de nos patients et de l'évaluation de la littérature, nous n'avons pas d'inquiétude sur le risque de développement de pathologies supplémentaires dans les suites en dehors d'un risque de réactivation des engelures.

## CONCLUSION

La pandémie de la COVID-19 a fortement perturbé notre style de vie. Au niveau mondial, les épisodes de confinements successifs ont impacté notre activité physique et modifié notre exposition aux conditions environnementales. Ces changements environnementaux ont été concomitants à la survenue majorée des engelures.

Néanmoins, outre le critère temporel, les sérologies, la présence de symptômes antérieurs compatibles avec la COVID-19 et l'identification immunohistochimique viennent appuyer la potentialité du lien entre cette épidémie d'engelure et l'infection au SARS-CoV-2.

Ces engelures relèvent cependant d'une prise en charge en soins primaires, avec le médecin généraliste. Au vu des liens réalisés, ces consultations peuvent nécessiter la réalisation d'une rt-PCR nasopharyngée en cas de concordance temporelle avec des symptômes compatibles avec l'infection au SARS-CoV-2. En cas de recherches sérologiques, une recherche d'IgA serait préférentielle selon la disponibilité des tests commerciaux. Le risque d'évolution vers des pathologies plus graves ou récurrentes est actuellement non retrouvé dans la littérature. L'accompagnement des patients se réalise alors vers une prise en charge symptomatique et une réassurance concernant la gravité potentielle.

## BIBLIOGRAPHIE

1. OMS. COVID-19 : Chronologie de l'action de l'OMS. [cité 9 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol. juin 2020;215:108427.
3. Rabi FA, Zoubi MSA, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. 2020;14.
4. Hangping Y, Yutong S, Yong C, Namping W, Jialu X, Chujie S, et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 Virus. Cell [Internet]. 29 oct 2020 [cité 15 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0092867420311594>
5. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 23 avr 2020;382(17):1653-9.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 28 févr 2020;NEJMoa2002032.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. févr 2020;395(10223):497-506.
8. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. avr 2020;S0163445320301651.
9. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Santi DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 6 avr 2020 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05965-1>
10. Jakhar D, Kaul S, Kaur I. WhatsApp messenger as a teledermatology tool during coronavirus disease (COVID-19): from bedside to phone-side. Clin Exp Dermatol. août 2020;45(6):739-40.
11. Duong TA, Velter C, Rybojad M, Comte C, Bagot M, Sulimovic L, et al. Did Whatsapp ® reveal a new cutaneous COVID-19 manifestation? J Eur Acad Dermatol Venereol. 19 mai 2020;jdv.16534.
12. Bolognia JL, Schaffer J, Duncan KO, Ko CJ. Dermatologie : l'essentiel. Elsevier Masson; 2018.
13. Nyssen A, Benhadou F, Magnée M, André J, Koopmansch C, Wautrecht J-C. Chilblains. European Journal of Vascular Medicine. déc 2019;133-40.
14. Cribier B. Engelures. Ann Dermatol Vénéréologie. 2001;128.

15. Item 237 – UE 8 Acrosyndromes. Phénomène de Raynaud, érythermalgie, acrocyanose, engelures, ischémie digitale. Ann Dermatol Vénéréologie. mars 2018;145:S159-64.
16. Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire du 30 avril 2020. avr 2020;
17. Galva C, Rodr A, Velasco ML, Garc J, Cubiro X, Nart IF, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020;7.
18. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. Br J Dermatol. oct 2020;183(4):729-37.
19. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 26 mars 2020 [cité 21 avr 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.16387>
20. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, Prestinari F, Cagliardi A, Provero MC, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. J Eur Acad Dermatol Venereol. 27 mai 2020;jdv.16533.
21. Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R, Tchorbanov A, Giordano A, Fagone P, et al. Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). Int J Mol Med. 25 juin 2020;46(3):903-12.
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 8 avr 2020;e38.
23. Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras M-T, Ferrández C. Perniosis: Clinical and Histopathological Analysis: Am J Dermatopathol. févr 2010;32(1):19-23.
24. de Masson A, Bouaziz J-D, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu M-A, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. J Am Acad Dermatol. août 2020;83(2):667-70.
25. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, Carsetti R, Carnevale C, Ciofi Degli Atti M, et al. 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. nov 2020;34(11):2620-9.
26. Signa S, Sementa A, Coccia M, Pastorino C, Viglizzo G, Viola S, et al. Recurrence of previous chilblain lesions during the second wave of COVID-19: can we still doubt the correlation with SARS-CoV-2? J Eur Acad Dermatol Venereol. 19 avr 2021;jdv.17283.
27. Bassi A, Russo T, Argenziano G, Mazzatorta C, Venturini E, Neri I, et al. Chilblain-Like Lesions during COVID-19 Pandemic: The State of the Art. Life. 2 janv 2021;11(1):23.
28. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 2020;3.

29. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. :6.
30. Anichini G, Gandolfo C, Terrosi C, Fabrizi S, Miceli GB, Savellini GG, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 in infected patients with different clinical outcome. *J Med Virol*. 11 janv 2021;jmv.26789.
31. Pascal V, Hiblot M, Wehbi B, Aldigier J-C, Cogné M. Homéostasie de la réponse IgA et microbiote. *médecine/sciences*. janv 2021;37(1):35-40.
32. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. mai 2020;395(10234):1417-8.
33. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. juin 2020;220:1-13.
34. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. *JAMA*. 16 juin 2020;323(23):2427.
35. Bouaziz J, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 27 avr 2020;jdv.16544.
36. Gisondi P, PIaserico S, Bordin C, Alaibac M, Girolomoni G, Naldi L. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20 juill 2020;jdv.16774.
37. Sarteel-Delvoye A-M, Wiart T, Durier A. Engelures. *Rev Prat*. 1998;(48):1673-5.

## TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Nombre de nouveaux cas journaliers en France depuis février 2020 .....	1
Figure 2 : Représentation du SARS-COV-2.....	2
Figure 3 : Représentation de l'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule .....	3
Figure 4 : Représentation schématique de la localisation des lésions sur les mains .....	10
Figure 5 : Représentation schématique de la localisation des lésions dermatologiques sur les pieds .....	10
Figure 6 : Localisation des lésions.....	11
Figure 7 : Description des lésions .....	11
Figure 8 : Excrétion virale et taux d'anticorps dans les prélèvements. ....	17

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée .....	8
Tableau II : Description des lésions et délai d'apparition .....	9
Tableau III : Explorations complémentaires .....	12

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS .....</b>	<b>E</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>II</b>
<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>III</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>6</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>15</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>24</b>
<b>TABLE DES FIGURES .....</b>	<b>27</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>28</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>29</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>
<b>1.     Annexe I : No antibody response in acral cutaneous manifesations associated with COVID-19 ? .....</b>	<b>I</b>
<b>2.     Annexe II : Accord du Comité d'Ethique du CHU d'Angers. ....</b>	<b>IV</b>
<b>3.     Annexe III : Accord de la CNIL .....</b>	<b>V</b>

## ANNEXES

### 1. Annexe I : No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19 ?

e548

Letter to the Editor

#### No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19?

Editor,

Skin symptoms during COVID-19 have been recently described, but their relation to SARS-CoV-2 is unclear while results for

real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (rRT-PCR) testing were variable.<sup>1-3</sup> Recalcati *et al*<sup>2</sup> reported 14 cases of patients with skin symptoms consistent with previously described COVID-19 lesions, but all the patients were tested negative. They asked for a serology to validate the hypothesis that these lesions are related to COVID-19.<sup>2</sup>

We identified ten patients (median age 27 years) with acral cutaneous manifestations suggestive of COVID-19 and



**Figure 1** Acral cutaneous manifestation and associated histological findings in three patients. (a) Chilblain-like lesions of the tips of the toes with associated lesions on the soles. (b) Superficial and deep perivascular and perisudorral lymphoide infiltrates (H&E). (c) Parietal fibroblast necrosis in a deep dermal arteriole (H&E). (d) Violaceous chilblain-like lesions. (e) Superficial and deep perivascular lymphoide infiltrates slightly lichenoid (H&E). (f) Chilblain-like lesions with vesiculo-bulbous lesion and forefoot involvement. (g) Oedema of the papillary dermis, lymphocytes, histiocytes and histiocytoid cells infiltrates with caryodasia (H&E). (h-j) Immunohistochemistry staining: histiocytoid cells marked with myeloperoxidase (h), anti CD163 (i), and not CD15 (j)

serological assay, rRT-PCR on nasopharyngeal swab ( $n = 10$ ), skin biopsy ( $n = 3$ ) with PCR ( $n = 4$ ) on histological material were performed. All patients had acral chilblain-like lesions (Fig. 1d). Two patients had non-specific symptoms (asthenia, shiver, conjunctivitis and headache) 6–7 days before skin lesions. The cutaneous lesions consisted in erythematous-violaceous, infiltrated papules or macules, located on the dorsum or the tips of the toes, associated with a mild swelling. They were slightly painful or pruriginous. A bullous evolution occurred in five patients (Fig. 1f). The dorsal aspect of the forefoot (Fig. 1f), the lateral sides of the feet or the heel were also frequently involved. One patient displayed similar lesions on the soles (Fig. 1a). These cutaneous manifestations affected both feet except in one patient. Two patients displayed fingers associated lesions. All of them had favourable outcome without specific treatment within 2–4 weeks. Skin biopsy showed a superficial and deep perivascular and perisudoral infiltrate of lymphocytes and histiocytes (Fig. 1b,e). The infiltrate was slightly lichenoid. In one biopsy, parietal fibrinoid necrosis was seen in a deep dermal arteriole (Fig. 1c). In another one, oedema of the papillary dermis was obvious and histiocytoid cells and caryoclasia accompanied lymphocytes in the dermis (Fig. 1g).

Immunohistochemistry showed a massive infiltrate of both CD4 $^+$  and CD8 $^+$  T cell, some being granzyme B $^+$ , and of CD68 $^+$  CD163 $^+$  CD15 $^-$  myeloid precursors cells (histiocytoid cells; Fig. 1i,j) that expressed myeloperoxidase in one patient (Fig. 1h), as described in the histiocytoid Sweet Syndrome.<sup>4</sup>

Real-time reverse transcriptase-PCR for SARS-CoV-2 on skin biopsies and nasopharyngeal swabs were all negative. SARS-CoV-2-specific IgA and IgG antibodies (EUROIMMUN, Luebeck, Germany) were undetectable in all patients. Complete blood count, hepatic and kidney functions, C-reactive protein, immunoglobulins blood levels, cryoglobulinaemia, complement system exploration and antiphospholipid antibodies were normal, and HBV, HCV and HIV serology were negative.

Most of dermatological manifestations during the COVID-19 involved the cutaneous microvascular system with acral eruption with possible bullous evolution, chilblain-like lesions, transient livedo reticularis and acrocytosis.<sup>1–3,5</sup> Because endothelial cells express ACE2, a receptor for SARS-CoV-2, microvascular lesion is consistent with pathophysiology of COVID-19. While evidence of SARS-CoV-2 in the lung during the acute phase has been provided through electron microscope, immunohistochemical staining and rRT-PCR, only inflammatory lesions were found in other organs and tissues.<sup>6</sup> In support, none of our patients were positive for SARS-CoV-2 on rRT-PCR on skin biopsy nor had detectable anti-SARS-CoV-2 antibodies, despite an overall sensitivity of serological assay above 80%.<sup>7</sup> We propose that these skin lesions could be due to cytotoxic CD8 T cells, locally recruited to kill some infected keratinocytes and/or

endothelial cells. Accordingly, SARS-CoV-2 proteins have been previously evidenced in a COVID-19 patient with similar cutaneous manifestations.<sup>8</sup> During COVID-19, lower levels of specific antibodies have been reported in patients with mild compared to severe disease<sup>9</sup> suggesting that T-cell exhaustion and viral-associated immunosuppression may dampen the production of SARS-CoV-2 specific antibodies.<sup>10</sup> Inability of the host immune system during mild form of the disease to completely clear the virus may contribute to explain these delayed cutaneous lesions without detectable antibody production.

### Acknowledgement

The patients in this short report have given written informed consent to publication of their case details.

### Conflict of interest

We declare no conflicts of interest.

R. Mahieu,<sup>1,2,\*†</sup>  L. Tillard,<sup>1,†</sup> H. Le Guillou-Guillemette,<sup>3</sup>  
E. Vinatier,<sup>2,4</sup> P. Jeannin,<sup>2,4</sup> A. Croué,<sup>5</sup> Y. Le Corre,<sup>6</sup>  
Y.-M. Vandamme<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases and Tropical Medicine, LUNAM Université, University Hospital of Angers, Angers, France; <sup>2</sup>Université d'Angers, INSERM, CRCINA, Angers, France; <sup>3</sup>Virology Department, University Hospital of Angers, HIRH Laboratory EA 3859, LUNAM, Angers, France;

<sup>4</sup>Immunology Department, University Hospital of Angers, Angers, France;

<sup>5</sup>Pathology Department, University Hospital of Angers, Angers, France;

<sup>6</sup>Dermatology Department, LUNAM Université, University Hospital of Angers, Angers, France

\*Correspondence: R. Mahieu. E-mail: rafael.mahieu@chu-angers.fr

†These authors contributed equally.

### References

- 1 Duong TA, Velter C, Rybojad M et al. Did WhatsApp® reveal a new cutaneous COVID-19 manifestation? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16534>
- 2 Recalcati S, Barbagallo T, Prasir LA et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16533>
- 3 Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16544>
- 4 Peroni A, Colato C, Schena D, Rongioletti F, Girolomoni G. Histiocytoid Sweet syndrome is infiltrated predominantly by M2-like macrophages. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 131–139.
- 5 Manalo IP, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient Livedo Reticularis. *J Am Acad Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.018>
- 6 Yao XH, Li TY, He ZC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: E609.
- 7 Xiang F, Wang X, He X et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461>
- 8 Magro C, Mulvey JJ, Berlin D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020; 220: 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

- 9 Okba NMA, Müller MA, Li W et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 2020; 26. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- 10 Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol* 2020; 215: 108427.

DOI: 10.1111/jdv.16688

---

## 2. Annexe II : Accord du Comité d'Ethique du CHU d'Angers.



### COMITE D'ETHIQUE CHU ANGERS

**Comité d'éthique  
CHU d'Angers**

[comite-ethique@chu-angers.fr](mailto:comite-ethique@chu-angers.fr)

Angers, le 30 avril 2020

A Mme Lila TILLARD  
Au Dr Yves-Marie VANDAMME

Chers Collègues,

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné en comité restreint votre étude enregistrée sous le numéro 2020/52 «*ACROVID : Description clinique et biologique d'acrosyndrome survenant lors de suspicion d'infection au COVID 19*».

La procédure actuelle est une procédure accélérée mais je tiens à préciser que votre projet a été expertisé par plusieurs membres du comité d'éthique qui en ont fait un rapport.

Ainsi, après examen des documents transmis et après lecture des rapports, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des autres obligations réglementaires pouvant être nécessaires.

Je vous prie de croire, chers collègues, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Pour le comité d'éthique  
Dr Aurore Armand

### 3. Annexe III : Accord de la CNIL

		<b>Fiche registre RGPD Recherche</b> 	Ref: DRCI-CGDE-FO-005 V03 Version : 03 Applicable le : 22-04-2019
<p>Les champs sur fond grisé sont complétés par le DPO au cours du traitement de la fiche CNIL.  Une aide au remplissage est disponible sur l'intranet du CHU ①</p>			
Etablissement	CHU Angers		
N° de la demande	202000068		
Acronyme	ACROVID		
<b>Informations sur la recherche</b>			
Titre de la recherche	ACROVID : Description clinique et biologique d'acrosyndrome survenant lors de suspicion d'infection au COVID 19.		
Objectifs poursuivis (résumé)	Effectuer une description sémiologiques des atteintes cutanées de type acrosyndrome chez des patients suspects de COVID 19 et de rechercher à confirmer l'infection COVID19. Nous chercherons en parallèle à investiguer la physiopathologie des lésions cutanées et des acrosyndromes		
Description de la population étudiée (effectifs, catégorie de patients ou de personnes, période d'observation)	Inclusion de 12 patients de plus de 16 ans présentant un acrosyndrome ou des lésions compatibles avec une vascularite distale, ayant consulté dans les consultations COVID 19 du SMIT pour évaluer leurs lésions après contact avec l'astreinte COVID ou l'astreinte de dermatologie. Evaluation restant dans le domaine du soin courant avec recueil des résultats des prélèvements biologiques réaliser dans le soin, permettant d'éliminer une autre étiologie et de confirmer l'atteinte par le SARS-CoV 2. Pas de suivi prévu.		
Durée de la recherche	2 semaines		
Date de fin (+ si thèse)	21/04/2020		
Information des personnes concernées par l'étude	<input checked="" type="checkbox"/> Information générale CHU <input type="checkbox"/> Affichage spécifique <input type="checkbox"/> Lettre d'information <input type="checkbox"/> Consentement <input type="checkbox"/> Information orale (non opposition)		
Type de recherche	Type : Rétrospective <input type="checkbox"/> multicentrique <input checked="" type="checkbox"/> Collection biologique associée Services impliqués : SMIT		

Ref: DRCI-CGDE-FO-005 V03 Version : 03 - Page 1 sur 5

**REGISTRE CNIL - Bases de données recherche**

<b>Origine des données</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Dossier médical (y compris courriers extérieurs) <input type="checkbox"/> Médecin traitant/Spécialiste de Ville <input type="checkbox"/> Autre(s) établissement(s) de santé <input type="checkbox"/> Base de données existante d'une autre étude. Quelle base ? Cliquez ici pour préciser.
	<input type="checkbox"/> Patient □ consultation de suivi □ entretien(s) □ questionnaire(s) □ appel téléphonique <input type="checkbox"/> Entrepôt eHOP : <input type="checkbox"/> Autre(s) source(s) de données : Cliquez ici pour compléter l'origine des autres sources de données.

**Modalités de recueil et de transmission des données**

Les données sont recueillies par l'interne en charge du travail directement dans le dossier médical et ne font pas l'objet d'échange. Une liste de correspondance est établie séparément et est conservée pendant une durée de 2 ans après la publication. Au-delà seules les données anonymisées seront conservées.

<b>Destinataire des données</b>	<input checked="" type="checkbox"/> service du demandeur : <input type="checkbox"/> autre(s) service(s) : Cliquez ici pour préciser le(s) service(s) et le(s) destinataire(s). <input type="checkbox"/> autre(s) établissement(s) : Cliquez ici pour préciser l'établissement et le destinataire. <input type="checkbox"/> Hors Union Européenne : Cliquez ici pour préciser le pays et le destinataire.
---------------------------------	---

**Gestion des données**

<b>Logiciels utilisés</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Excel <input type="checkbox"/> Epidata <input type="checkbox"/> Enov Clinical <input type="checkbox"/> entrepôt eHOP <input type="checkbox"/> Autre : Cliquez ici pour préciser.
<b>Mesures de Sécurité</b>	Les données sont stockées sur un répertoire partagé accessible uniquement par les détenteur d'une habilitation
<b>Localisation de la base de données et de la liste de correspondance</b>	La base de données est stockée dans le dossier g:\Malinf\Internes\Lila Tillard'

**Durée de conservation des données**

<b>Liste de correspondance</b>	2 ans après la dernière publication issue du travail de recherche
<b>Données</b>	2 ans après la dernière publication issue du travail de recherche. Au-delà seules les données anonymisées (données extraites seront conservées)
<b>Durée archivage</b>	2 année(s)

**REGISTRE CNIL - Bases de données recherche**

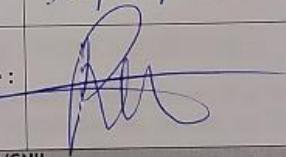
<b>Données identifiantes</b>	<b>Liste de correspondance</b>	<b>Base de données</b>	<b>Données extraites transmission externe au service et analyses / publications</b>
N° d'ordre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nom/prénom	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IPP/IEP (numéro de séjour)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NIR INS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Date de naissance	<input checked="" type="checkbox"/>	age	age
Adresse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Code postal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Département de naissance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lieu de naissance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Initials		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Données de localisation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dates		délai	délai

**Données recueillies**

- données médicales (soins, trait., examens, atcd, biologie,...)
- origine ethnique
- situation familiale
- situation économique et financière
- vie professionnelle
- consommation tabac, alcool
- consommation drogues
- dépendance, assistance
- exercice physique
- régime et comportement alimentaire
- mode de vie
- lieu de vie
- vie sexuelle
- opinion philosophiques, politiques, religieuses, syndicales
- traces internet et géolocalisation
- autres données : Cliquez ici pour compléter.

**REGISTRE CNIL - Bases de données recherche**

*Les responsables de la base de données et du droit d'accès s'engagent à traiter les données et les échanges de données conformément aux informations déclarées dans ce document.*

<b>Acteurs</b>	<b>Responsable de la gestion de la base de données</b>	<b>Coordinateur du projet de recherche</b>
Nom/prénom	Lila Tillard	Yves-Marie Vandamme
Email	Lila.tillard@chu-angers.fr	YMVandamme @chu-angers.fr
Téléphone	06.33.22.24.64	Cliquez ici pour compléter.
Fonction	Interne	PHC
Service	SMIT	SMIT
Date de la demande	28/04/2020	Année de mise en œuvre      2020
Date :	18/05/20	18/05/20
Signature :		
<b>Type de recherche/CNIL</b>	<b>Suivi du dossier</b>	
Type d'étude : Etude sur données Cadre CNIL : Déclaration Normale	Statut de la fiche : Enregistré, complet et validé	
<b>Demande autorisation CNIL</b>	<b>Enregistrement</b>	
N° Brouillon : Cliquez ici	N° d'enregistrement : ar20-0055v0	
Date d'envoi : Cliquez ici	Date : 13/05/2020	
N° de dossier : Cliquez ici	Date de dernière mise à jour : 13/05/2020	
Date d'autorisation : Cliquez ici		
N° d'autorisation : Cliquez ici		

## **ACROVID : Description clinique et biologique d'acrosyndrome survenant pendant l'infection à la COVID-19.**

### **RÉSUMÉ**

**Introduction :** Des cas groupés d'engelures au cours de la première vague de COVID-19 font suspecter leurs origines virales. Les résultats des tests diagnostiques réalisés à l'époque par rt-PCR nasopharyngée sont pourtant variables, de nombreux patients ayant des résultats négatifs lors de ces manifestations.

**Méthode :** Série de cas de patients présentant des acrosyndromes suspects d'infection au COVID-19 ont été inclus rétrospectivement après avoir été vus en consultation dans le service de maladies infectieuses. Les informations concernant les antécédents médicaux, la présentation clinique, la biologie standard, la recherche de diagnostic différentiels, la rt-PCR sur prélèvement nasopharyngé, les biopsies cutanées, la rt-PCR sur tissu et les sérologies ont été recueillis dans les dossiers.

**Résultats :** Onze patients ont été vus. L'âge médian était de 27 ans, il s'agissait exclusivement de lésions acrales, principalement localisées sur la face supérieure des orteils. Elles se présentaient sous la forme d'engelures avec parfois un caractère prurigineux et/ou douloureux. Cinq patients ont présenté une évolution bulleuse. L'évolution a été spontanément favorable en 14 jours en moyenne. Les explorations biologiques étaient normales, incluant la fonction rénale, hépatique, la recherche d'auto-immunité et d'autre pathologies virales. L'étude anatomopathologique ( $n=3$ ) révélait une infiltration périvasculaire et périsudorale lympho-histioцитaire avec une infiltration massive de lymphocytes T CD4+ et CD8+. Les rt-PCR SARS-CoV-2, nasopharyngées ( $n=11$ ) et sur les biopsies cutanées ( $n=3$ ) ainsi que les sérologies ( $n=11$ ) étaient négatives.

**Discussion :** Cette "épidémie d'engelures" nous fait suspecter une manifestation spécifique du SARS-CoV-2. Outre la concordance temporelle entre ces phénomènes, l'expression endothéliale du récepteur ACE2, cible du SARS-CoV-2 pourrait expliquer la physiopathologie de ces manifestations cutanées microvasculaires. Des marquages immunohistochimiques ont permis la mise en évidence de protéines virales spécifiques sur ces lésions. La réponse immunitaire liée à ces atteintes paraît faible, et pourrait être en lien avec les formes paucisymptomatiques du sujet jeune. La survenue de ces lésions dans le cadre de l'épidémie relève d'une prise en charge en soins primaires et doivent éliminer une infection par le SARS-CoV2.

**Mots clefs :** Engelure, Acrosyndromes, SARS-CoV-2, COVID-19, Sérologie, Biopsie cutanée

### **ABSTRACT**

**Introduction :** Multiples chilblains cases were described during the first wave of the COVID-19 pandemic, questioning its viral origins. The results of the diagnostic tests are variable. Most patients who make rt-PCR have negative results during the cutaneus eruption.

**Méthode :** Case series of patients with cutaneus lesions suspected of SARS-CoV-2 infection were included, retrospectively. We include medical file of the consultations in the SMIT on April 2020. We look for antecedents, description of the cutaneus lesions, labs results, rt-PCR on nasal swab and on biopsy and serological results.

**Résultats :** Eleven patients were seen. Median age was 27 yo. There were only vascular peripheral lesions, localized on toes. The cutaneus lesions were described as chilblains, some of them were pruriginous or painful. Five had a bullous evolution. The evolution <as spontaneously favourable in 14 days or so. All labs results were normal, include kidney function, liver function, viral infections, auto-immunity disorders, except for one patient with a biological SAPL syndrome. The histological presents perisudoral and perivascular lymphocytic infiltration with a massive infiltration of T lymphocyte CD4+ and CD8+. All rt-PCR SARS-COV-2 on nasal swab ( $n=11$ ) and cutaneus biopsy ( $n=3$ ), and serological ( $n=11$ ) were negative.

**Discussion :** With this « chilblains epidemic » we suspected a specific manifestation of SARS-CoV-2. Besides the temporal concordance between these phenomena, the expression of ACE2 receptor, target of SARS-CoV-2 on the endothelial cells may explain the physiopathology of the chilblain-like lesions. Immunohistochemical mark exposes the presence of specific viral protein of the SARS-CoV-2. The immune response seems weak, probably because of the paucisymptomatic and young immune response. The occurrence of these lesions in the context of the epidemic is relevant to primary care management and should rule out SARS-CoV-2 infection.

**Keywords :** Chilblains, acrosyndrom, SARS-CoV-2, COVID-19, Serology, Cutaneus biopsy