

I Revues générales

Le syndrome pieds-mains-bouche

RÉSUMÉ : Le syndrome pieds-mains-bouche est une infection virale fréquente, affectant essentiellement les jeunes enfants de moins de 5 ans. Elle est très contagieuse, évolue par bouffées épidémiques saisonnières et son agent causal est un entérovirus. La présentation clinique classique faite d'érosions de la muqueuse buccale et de petites vésicules en grains de riz sur les mains, les pieds et les fesses s'est modifiée au cours des 5 dernières années. On observe maintenant de nombreuses formes atypiques caractérisées par des lésions cutanées plus importantes et plus étendues, faites de grandes vésicules, de bulles et d'érosions sur les 4 membres, le tronc, le siège et la région péri-orale. L'onychomadèse (chute des ongles) qui survient quelques semaines après l'éruption est habituelle. Ces changements cliniques sont probablement liés à une évolution des entérovirus responsables. En effet, le coxsackievirus A6 est devenu l'agent causal le plus fréquent. La plupart des études font un lien entre ce sérotype et le nouveau phénotype de SPMB.



N. BODAK
Dermatologie pédiatrique,
PARIS.

Le syndrome pieds-mains-bouche (SPMB) est une maladie virale décrite pour la première fois en 1957. Elle est fréquente et affecte les jeunes enfants le plus souvent avant l'âge de 5 ans. Elle est liée à certains types d'entérovirus comme les coxsackies A (CV-A16, CV-A6, CV-A10) et l'entérovirus 71 (EV-71), essentiellement présent en Asie. La transmission se fait par voie féco-orale, aérienne et par l'intermédiaire des lésions cutanées. Les signes cliniques habituels sont la fièvre, la pharyngite, parfois des signes digestifs, et surtout la présence de petites vésicules grisâtres ou d'érosions sur fond érythémateux affectant les pieds, les mains, souvent les fesses, et la muqueuse buccale. En Asie, l'EV-71 a été responsable de plusieurs épidémies associées à de rares mais graves complications neurologiques. Nous n'avons pas observé ces formes neurologiques en France.

Depuis quelques années, de nombreuses formes cliniques atypiques par la nature et l'extension des lésions cutanées ont été décrites. Ces formes sont plus intenses, plus étendues et peuvent

poser des difficultés diagnostiques avec d'autres infections virales comme l'herpès ou la varicelle, voire même avec des maladies bulleuses ou des toxidermies. Ces nouvelles formes semblent liées à l'émergence du sérotype CV-A6.

■ Nouveaux phénotypes

Le SPMB se caractérise classiquement par la présence d'érosions de la muqueuse buccale et de petites vésicules de moins de 5 mm sur base rouge sur les paumes des mains, les doigts, les pieds, les fesses en contexte fébrile. Depuis 2008, de plus en plus de formes différentes par l'intensité et l'extension des lésions ont été observées et rapportées. Aux États-Unis, le CDC d'Atlanta publiait en mars 2012 une note sur un nombre croissant de cas de SPMB étendus et sévères [1]. En 2012, Cambazard *et al.* avaient aussi attiré l'attention, en France, sur ces nouvelles formes cliniques impressionnantes observées au cours de l'hiver 2011 et caractérisées par une atteinte du visage à prédominance péri-orale (*fig. 1*), des ulcérations péri-

anales (**fig. 2**), des lésions vésiculeuses disséminées ou confluentes en placards (**fig. 3, 4 et 5**) ou encore de volumineuses vésiculo-bulles palmo-plantaires (**fig. 6 et 7**) [2]. Il est maintenant presque habituel de voir des SPMB avec des lésions vésiculo-bulleuses ou érosives sur les membres, le tronc, la région péri-buccale et péri-anales. On décrit aussi des lésions papuleuses et vésiculeuses de type Gianotti-Crosti (**fig. 8**) et des formes purpuriques. L'eczéma *coxsackium* désigne,

par analogie à l'eczéma *herpeticum*, le renforcement des vésicules virales sur les zones bastions de dermatite atopique. Cet aspect clinique était inconnu ou exceptionnel auparavant. En 2013, une étude rétrospective menée au sein d'unités de dermatologie pédiatrique aux États-Unis et portant sur 80 patients atteints d'un SPMB défini comme atypique sur l'aspect clinique et l'extension des lésions a retrouvé 55 % d'eczéma *coxsackium*, 17 % de lésions hémor-

ragiques ou purpuriques et un aspect "Gianotti-Crosti-like" dans 37 % des cas [3]. À noter aussi pour 8 % des enfants, une accentuation des lésions virales sur des zones traumatisées par une blessure, un coup de soleil, une dermite du siège ou le pouce sucé. Cela peut s'expliquer par le fait que le virus étant diffusé par voie hématogène, les zones plus rouges donc plus vascularisées reçoivent une charge virale plus importante. On fait les mêmes observations au cours de la



Fig. 1.



Fig. 4.



Fig. 7. (Photo du Dr Michel Robin).



Fig. 2.



Fig. 5.



Fig. 3.



Fig. 6.



Fig. 8.

Revue générale

varicelle. La présence de bulles a été constatée par plusieurs auteurs, sur les extrémités notamment. Elle semble plus fréquente chez les enfants de moins de un an. Les lésions érosives de la région péri-orale sont aussi très caractéristiques de ces nouvelles formes. Alors que les lésions cutanées sont plus importantes et plus étendues, les lésions de la muqueuse buccale sont restées “classiques”. Dans l'étude de Mathes *et al.*, les signes extra-cutanés étaient la fièvre et la pharyngite. Les signes digestifs étaient plutôt rares et aucun patient n'avait présenté de complication neurologique. La durée des signes cutanés allait de 3 à 35 jours [3].

Bien que l'aspect clinique de ces formes atypiques de SPMB soit plus impressionnant, l'évolution est toujours favorable. Aucune complication viscérale et notamment neurologique n'a été rapportée jusqu'à présent.

Une autre particularité de ce nouveau phénotype est la fréquence de l'onychomadèse, qui survient dans un délai moyen de 5 semaines (3 à 8) après l'épisode aigu. L'onychomadèse désigne la séparation de la tablette unguéale proximale de la matrice et du lit de l'ongle (fig. 9). Elle résulte d'une interruption de la synthèse unguéale par la matrice. Cela se traduit par une chute d'un nombre variables d'ongle (de 1 à 20). Cette chute est immédiatement suivie d'une



Fig. 9. (Photo du Dr Éric Osika).

repousse d'un ongle sain, sans aucune douleur ni séquelle. La forme mineure de l'onychomadèse est la ligne de Beau, dépression linéaire transversale sur la tablette unguéale. L'onychomadèse est rapportée par tous les auteurs [2-6]. Elle s'observe maintenant couramment et il est préférable d'en avertir les familles lors du diagnostic de SPMB afin d'éviter d'inutiles consultations, inquiétudes et prélèvements mycologiques. De même, devant une chute des ongles chez un jeune enfant, il faut rechercher un antécédent récent de SPMB. Le mécanisme exact de l'onychomadèse est inconnu. S'agit-il d'une conséquence des lésions cutanées inflammatoires situées en regard des régions matricielles ou d'une atteinte spécifique des matrices par le virus ? Il semblerait que la deuxième hypothèse soit la meilleure car on observe des chutes des ongles sans lésion cutanée notable lors de la phase aiguë. Une desquamation des extrémités, moins caractéristique que celle de la scarlatine, peut également s'observer à distance de l'éruption.

Une étude multicentrique et prospective française conduite entre 2010 et 2012, incluant 89 cas de SPMB chez des enfants de moins de 18 ans, et tous documentés par une PCR positive pour un entérovirus (écouvillonnage naso-pharyngé et cutané) retrouvait 87,6 % d'enfants dont les lésions affectaient d'autres sites anatomiques que les pieds, les mains et la bouche [7]. Pour 41,5 % des patients, on avait au moins 5 sites atteints (pieds, mains, bouche, zone péri-orale, bras, jambes et tronc). Les zones hors pieds, mains et bouche atteintes étaient les fesses (73 %), les membres inférieurs (60,7 %), la région péri-orale (51,7 %), les membres supérieurs (33 %) et le tronc (22 %). Aucun patient n'avait de lésion du cuir chevelu, détail qui peut être utile en cas de difficulté diagnostique avec la varicelle. Huit patients (17 %) présentaient des placards de vésicules confluentes ; seuls 2/8 avaient ces plaques sur des zones bastions de dermatite atopique. Dans cette étude, aucune

lésion purpurique ni bulleuse n'a été observée. Aucune complication n'est survenue.

Enfin, une large étude prospective française conduite après des pédiatres libéraux en 2014-2015 portant sur 530 infections à entérovirus (SPMB et herpangine) retrouvait 18 % de SPMB typiques (considérés comme typiques si atteinte de pieds, mains, bouche, fesses, coudes et genoux), 46 % de SPMB atypiques (hors des zones précédentes) et 8 % de formes généralisées [8]. Cette étude soulignait aussi la fréquence de l'atteinte de la région péri-orale (30 %) et l'existence de forme “*Gianotti-Crosti-like*”. Là encore, aucune complication n'était à déplorer. La sévérité des lésions cutanées n'est donc pas associée, jusqu'à ce jour, à une augmentation du risque d'atteinte systémique. Nos observations européennes diffèrent sur ce point des publications asiatiques où les complications neurologiques sont bien connues. Elles sont particulièrement liées à l'EV-71 mais aussi maintenant au CV-A6, responsable de méningite ou d'encéphalite dans 3 à 18 % des cas lors des dernières épidémies de SPMB en Chine [9,10].

Nouveaux sérotypes

La modification du phénotype du SPMB au cours des 5 dernières années est associée à une évolution des sérotypes d'entérovirus responsables. En effet, toutes les études ont montré l'émergence, depuis 2008, du sérotype CV-A6 comme agent causal du SPMB, et plus particulièrement de ces SPMB atypiques par l'importance des lésions cutanées. Jusqu'alors, le SPMB était lié à CV-A16, CV-A10 ou à l'EV-71 en Asie et le CV-A6 était plutôt responsable d'herpangine. Les premières observations de SPMB atypique lié au CV-A6 ont été publiées à partir de 2008 en Finlande, en Espagne, à Singapour, à Taïwan, au Japon et aux États-Unis en 2012 [1, 4, 6, 11-13]. Elles décrivent toutes cette éruption intense, diffuse,

POINTS FORTS

- La présentation clinique du SPMB s'est modifiée depuis 2012.
- Les lésions cutanées sont plus importantes et plus extensives avec une atteinte dépassant largement les zones typiques des pieds, mains, bouche et fesses.
- L'atteinte péri-buccale, la présence de grandes vésicules ou de bulles, de grandes plaques de vésicules confluentes, une atteinte importante et érosive du siège et l'onychomadèse sont caractéristiques de ces nouvelles formes.
- Malgré la plus grande sévérité de l'atteinte dermatologique, il n'a pas été observé de complications systémiques.
- Ce nouveau phénotype est en rapport avec l'émergence du coxsackievirus A-6, devenu au cours des dernières années l'agent causal principal du PMB et plus particulièrement de ces formes atypiques.

avec présence de bulles ou de grandes vésicules, les lésions péri-orales et l'onychomadèse au décours. Depuis, plusieurs études rétrospectives ainsi que de nombreuses observations de par le monde [14-16] semblent confirmer ce lien entre formes extensives de SPMB et CV-A6.

En Chine, une étude montre comment l'épidémiologie des épidémies de SPMB a évolué entre 2008 et 2013 [9]. De 2008 à 2012, les 2 entérovirus responsables étaient l'EV-71 (plus de 30 %) et le CV-A16. Le CV-A6 est passé de 1,6 % en 2008, à 20 % en 2009, 23-24 % de 2010 à 2012 puis à 56 % en 2013, supplantant l'EV-71 et le CV-A16. De plus, les souches de CV-A6 isolées en Chine à partir de 2012 sont différentes des souches isolées entre 2008 et 2011. Et ces souches de CV-A6 présentent de fortes analogies génétiques avec les souches responsables des épidémies en Finlande (2008), Taiwan (2009/10), Japon (2011) et France (2010 et 2014) [8, 9, 15, 17]. On a donc une double observation : d'une part, le CV-A6 est devenu l'agent causal principal du SPMB, et d'autre part, le SPMB lié à ces

nouveaux sérotypes de CV-A6 est cliniquement différent des formes "classiques".

Dans l'étude française prospective de Mirand *et al.* conduite d'avril 2014 à mars 2015, incluant 530 infections à entérovirus, le CV-A6 était l'entérovirus le plus fréquent (53,9 %), suivi de CV-A16 (23,2 %) et CV-A10 (7,3 %) [8]. Six EV-71 ont été isolés. Le CV-A6 était prédominant sur 2 vagues épidémiques. Il était associé à un SPMB dans 74 % des cas et à une herpangine dans 57,7 % des cas. Le même type d'étude par les mêmes auteurs sur l'année 2010 montrait une proportion inverse avec 50 % des SPMB et 70 % d'herpangine liés au CV-A6 [17]. Là encore, la présentation clinique des SPMB associés au CV-A6 était plus volontiers atypique (63 % des cas) avec des lésions s'étendant au-delà des sites définis comme typiques dans cette étude (pieds, mains, bouche, fesses, coudes et genoux). Les auteurs concluent que le phénotype de l'infection à CV-A6 a évolué en France vers ce tableau du SPMB atypique entre 2010 et 2014. L'étude de Hubiche *et al.* n'a pas retrouvé ce lien entre CV-A6 et extension des lésions [7].

Dans cette étude prospective sur 2 ans et 89 patients entre mars 2010 et février 2012, le diagnostic de SPMB était confirmé par le sérotypage par PCR de l'entérovirus. 47 % étaient positifs pour CV-A6 ; 31 % pour CV-A16 ; 4,5 % pour CV-A10 et 2,2 % pour l'EV-71. Les auteurs ont classé les cas selon le nombre de sites anatomiques atteints. Parmi les patients avec 5 ou plus sites anatomiques atteints, 41,6 % étaient positifs pour CV-A6 et 46,4 % pour CV-16 sans différence significative. Seule l'atteinte péri-orale était significativement plus fréquente dans le groupe CV-A6. Ces observations vont à l'encontre de la plupart. Les auteurs soulignent qu'il s'agit de la seule étude prospective sur une longue période incluant plusieurs épidémies alors que les autres études sont rétrospectives, ciblées sur une seule épidémie avec un nombre plus faible de cas pour lequel l'entérovirus était identifié. Il est possible aussi que la période de l'étude soit un peu précoce par rapport au changement de profil des sérotypes responsables. La définition de SPMB atypique varie selon les études, en termes de surface atteinte ou de sémiologie des lésions, ce qui rend aussi les études difficiles à comparer.

Néanmoins, il est clair, et tous les cliniciens pourront l'attester, que le phénotype du SPMB s'est modifié au cours des dernières années avec l'apparition de formes étendues et plus sévères sur un plan dermatologique. D'après la grande étude prospective de Mirand *et al.*, les formes atypiques sont mêmes devenues plus fréquentes que les formes typiques [8]. En parallèle, on constate une augmentation du rôle du CV-A6 comme agent causal du SPMB, qui devient le sérotype principal devant le CV-A16 et l'EV-71 en Asie. Lorsqu'on analyse les sérotypes responsables de ces formes atypiques, on observe une majorité de CV-A6. Il est donc probable que ce sérotype soit à l'origine de ces nouvelles formes cliniques. Seule l'étude de Hubiche *et al.* ne soutient pas cette hypothèse mais la période d'inclusion

Revue générale

des patients avant 2012 en est peut-être l'explication. À ce jour, aucune complication neurologique n'est rapportée en Europe ni aux États-Unis au cours de ces formes étendues et atypiques liées au CV-A6. En Chine, bien que dans une moindre mesure par rapport à l'EV-71, de rares complications neurologiques (méningites et encéphalites) ont été observées au cours des dernières épidémies de CV-A6. Il convient donc de rester vigilant. Tous les entérovirus ont un tropisme neurologique et le haut niveau de circulation actuelle des souches de CV-A6, quelle que soit la forme clinique de l'infection cutanée, pourrait conduire à l'émergence de formes neurologiques.

En conclusion, il apparaît à travers toutes les études et nous l'avons constaté dans notre pratique quotidienne, que la présentation clinique du SPMB s'est modifiée au cours des dernières années. Nous observons aujourd'hui en France et à travers le monde des tableaux dermatologiques nettement plus marqués. Les lésions sont plus étendues dépassant largement les zones classiques : l'atteinte de la région péri-orale est devenue fréquente et caractéristique. Les lésions cutanées sont aussi de plus grande taille, avec parfois des bulles, elles peuvent confluer en grands placards vésiculeux. L'onychomadèse est habituelle, elle survient 4 à 6 semaines après l'épisode aigu. Il convient d'en avertir les patients. Cette intensification des signes cutanés ne s'accompagne pas, à ce jour et en France, de complications systémiques, notamment neurologiques. Ces changements phénotypiques sont associés à une forte prévalence de la souche CV-A6, qui est devenue l'agent causal numéro 1 des dernières épidémies de SMPB en Europe, en Asie et aux États-Unis. Et la plupart

des études montrent que CV-A6 est plus fréquemment associé aux formes étendues et atypiques. L'évolution tant sur le plan phénotypique que virologique du SPMB incite à rester prudent sur la possibilité de survenue de formes plus sévères, notamment neurologiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Notes from the fields: severe hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6- Alabama, Connecticut, California and Nevada, November 2011- February 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012;61:213-214.
- CAMBAZARD F, PHAN A, CINOTTI E *et al*. Manifestations cutanées atypiques du syndrome mains-pieds-bouche. *Ann Dermatol Vénereol*, 2012;139:159-160.
- MATHES E, OZA V, FRIEDEN IJ *et al*. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*, 2013;132:e149-e157.
- OSTERBACK R, VUORINEN T, LINNA M *et al*. Coxsackievirus A6 and hand, foot, and mouth disease. *Emerg Infect Dis*, 2009;15:1485-1488.
- BRACHO MA, GONZALEZ-CANDELAS F, VALERO A *et al*. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease. *Emerg Infect Dis*, 2011;17:2223-2231.
- WEI SH, HUANG YP, LIU MC *et al*. An outbreak of coxsackievirus A6 hand, foot and mouth disease associated with onychomadesis in Taiwan. *BMC Infect Dis*, 2011;11:346.
- HUBICHE T, SCHUFFENECKER I, BORALEVI F *et al*. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:92-98.
- MIRAND A, VIÉ LE SAGE F, PEREIRA B *et al*. Ambulatory pediatric surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as signal of an outbreak of coxsackies A6 infections. *Emerg Infect Dis*, 2016;22: 1884-1893.
- ZENG H, LU J, ZHENG H *et al*. The epidemiological study of Coxsackievirus A6 revealing hand, foot and mouth disease epidemic patterns in Guangdong, China. *Sci Rep*, 2015;5:10550.
- HONGYAN G, CHENGJIE M, QIAOZHI Y *et al*. Hand, foot and mouth disease caused by Coxsackievirus A6. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:1302-1303.
- BLOMQVIST S, KLEMOLA P, KAJALAINEN S *et al*. Co-circulation of Coxsackievirus A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J Clin Virol*, 2010;48:49-54.
- FLETT K, YOUNGSTER I, HUANG J *et al*. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6. *Emerg Infect Dis*, 2012;18:1702-1703.
- FUJIMOTO T, IZUKA T, ENOMOTO M *et al*. Hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Japan 2011. *Emerg Infect Dis*, 2012;18:337-339.
- LOTT JP, LIU K, LANDRY ML *et al*. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:736-741.
- YAN X, ZHANG ZZ, YANG ZH *et al*. Clinical and etiological characteristics of atypical hand-foot-and-mouth disease in children from Chongqing, China: a retrospective study. *Biomed Res Int*, 2015;2015:802046.
- HUANG WC, HUANG LM, LU CY *et al*. Atypical hand-foot-mouth disease in children: a hospital-based prospective cohort study. *Virology Journal*, 2013;10:209.
- MIRAND A, HENQUELL C, ARCHIMBAUD C *et al*. Outbreak of hand, foot, and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010. *Clin Microbiol Infect*, 2012;18:110-118.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.