



VEILLE BIBLIOGRAPHIQUE

Du GrIDIST

Numéro 2 – Juillet 2020

(Version complète)

Auteurs : Clélia Vanhaecke, Charles Cassius, Jonathan Krygier, Romain Blaizot, Antoine Bertolotti

Préambule :

La veille bibliographique du GrIDIST a pour vocation d'apporter des nouveautés clinique, physiopathologique, diagnostique et thérapeutique sur les maladies infectieuses dermatologiques et vénériennes. Voici une sélection d'article du 2nd trimestre 2020.

Le dupilumab permettrait-il de guérir d'une infection fongique ?

La coccidioidomycose est une infection fongique endémique dans le Sud des USA. L'infection est classiquement bénigne (asymptomatique ou infection respiratoire) mais peut-être, dans 1% des cas, disséminée avec atteinte pulmonaire, osseuse, du système nerveux central. Tsai et al.[1] rapportent le cas d'un enfant de 4 ans, sans antécédent, présentant une coccidioidomycose cutanée et osseuse (PCR cutanée et sérologie sanguine positive) qui devant l'échec des antifongiques usuels (fluconazole, amphotéricine B, posaconazole), puis de l'interferon gamma, s'est vu administrer du dupilumab. Ce dernier était introduit à S16 de l'interferon gamma devant une surproduction d'IL 4 et permettait une rémission à S30. Les auteurs expliquent que l'IL 4, en diminuant la réponse TH1, abaisse l'activité fongicide des phagocytes et neutrophiles. La stimulation de la réponse TH1 par l'interferon et la suppression de la réponse TH2 par le Dupilumab ont permis un contrôle de la coccidioidomycose. L'équilibre des réponses TH1 et TH2 est une option thérapeutique dans les infections fongiques résistantes aux antifongiques.

Difficulté de traiter le Kaposi chez les sujets VIH déjà contrôlés

La survenue d'un sarcome de Kaposi (SK) chez un patient VIH non contrôlé est bien connue, les traitements antirétroviraux en ont révolutionné l'évolution. La survenue de SK chez les patients VIH contrôlés est peu documentée. Palich et al.[2] rapportent une étude observationnelle recensant tous les cas de SK (de novo ou rechute) chez les sujets VIH contrôlés (CV < 50 copies/ml et traitement ARV > 12 mois) dans la base de données française - Cancer VIH - entre mai 2014 et novembre 2017. Au total 21 patients étaient inclus, d'âge médian 54 ans. Tous avaient une atteinte cutanée, isolée dans 11 cas et viscérale dans 7 cas. Huit patients (38%) présentaient une première poussée. Le ratio CD4/CD8 était en moyenne de 0,56. Les ARV étaient poursuivis à l'identique chez 18 patients, 19 patients recevaient une chimiothérapie (dont 10 de l'anthracycline), 1 patient avait de la radiothérapie et 1 de l'interferon. A 1 an de traitement (N=16), 6 étaient en régression, 4 stables et 6 en progression. Malgré le caractère rétrospectif, monocentrique de cette étude, elle met en lumière la problématique du SK chez les

sujets VIH contrôlés, la physiopathologie reste obscure, un faible ratio CD4/CD8 semble être associé, l'âge plus avancé des patients VIH pourrait aussi participer via une réponse anti HHV8 moins efficace.

Terbinafine et grossesse : des données rassurantes

Les recommandations sur l'utilisation de la terbinafine orale ou topique au cours de la grossesse divergent. Le Vidal recommande son éviction alors que les données du CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes) sont rassurantes. Andersson et al.[3] rapportent une analyse de cohorte nationale au Danemark de toutes les grossesses déclarées entre janvier 1997 et décembre 2016 dans 3 groupes : « exposées à la terbinafine orale » (TO), « exposées à la terbinafine locale » (TL) et non exposées (NE). Les malformations sévères (MS) et les fausses couches (FCS) étaient recensées. Sur 1 650 649 grossesses, 891 ont été exposées à la terbinafine orale et 3174 à la terbinafine locale. Pour le risque de MS, l'OR était de 1.01 (95%CI, 0.63-1.62) pour le groupe TO vs NE, de 1.08 (95%CI, 0.81-1.44) pour le groupe TL vs NE et de 1.18 (95%CI, 0.61-2.29) pour le groupe TO vs TL. Pour le risque de FCS, l'HR était de 1.06 (95%CI, 0.86-1.32) pour le groupe TO vs NE, de 1.04 (95%CI, 0.88-1.21) pour le groupe TL vs NE et de 1.19 (95%CI, 0.84-1.70) pour le groupe TO vs TL. La terbinafine n'expose pas à un sur risque de malformation ou de fausses couches au cours des grossesses.

La vaccination anti HPV ne semble pas éviter les récurrences des condylomes

L'effet de la vaccination anti HPV n'est pas clairement identifiée dans la récurrence des condylomes ano-génitaux. Husein-ElAhmed et al.[4] rapportent une revue systématique avec méta-analyse de 2 essais cliniques randomisés incluant 656 sujets dans 2 groupes (vacciné et non vacciné) distincts. Le taux de récurrence était similaire. Bien que la vaccination HPV ait déjà démontré être une stratégie efficace de prévention secondaire dans d'autres pathologies HPV-induites comme les néoplasies ORL, les dysplasies cervicales et les papillomatoses laryngées, cet effet préventif ne semble pas se répéter pour les condylomes. *Ces résultats cependant doivent s'interpréter avec prudence étant donné le petit nombre de RCTs disponibles dans la littérature.*

Rechercher le gonocoque oropharyngé chez le cas contact hétérosexuel masculin

Le dépistage pharyngé du gonocoque chez les hommes hétérosexuels n'est actuellement pas recommandé bien que la transmission du gonocoque en gorge (GG+) par baiser profond ou cunnilingus/anulingus semble démontrée. Dresser et al.[5] rapportent une étude analysant les données d'un service ayant continué à pratiquer des dépistages pharyngés du gonocoque chez des hommes hétérosexuels, si ceux-ci souffraient d'une infection urétrale à gonocoques (UG+) et/ou s'ils rapportaient un contact avec une partenaire positive au gonocoque (PG+) (entre le 1/08/2016 et le 31/07/2018). Ont été sélectionnés 232 sujets (131 UG+ et 101 PG+). Chez les UG+, 33% présentaient un GG+. Chez les PG+, 35,6% présentaient un gonocoque quelque soit le site (pharyngé ou urinaire) et 11,6% (10/86) présentaient un GG+ sans atteinte urinaire. Le GG+ n'est donc pas rare. Un cas contact d'un PG+ n'est donc pas systématiquement porteur du gonocoque, mais son dépistage devrait intégrer la recherche au niveau pharyngé, même chez des hommes hétérosexuels. *Les études à venir doivent identifier les faux positifs avec le méningocoque et devraient s'attacher à mieux identifier les pratiques sexuelles réalisées (baiser, sexe oral, sexe anal, ...).*

La syphilis

Ghanem et al. ont réalisé une revue de la littérature sur la syphilis.[6] *Cet article, publié dans le N Engl J Med est complet, pratique et concis mais n'apporte toutefois rien d'innovant dans cette pathologie.* Les auteurs rappellent que depuis 2000, on note une résurgence de syphilis chez les homosexuels masculins mais également chez les hétérosexuels. La transmission est essentiellement sexuelle mais aussi verticale et par transfusion sanguine. En plus des manifestations cutanées très polymorphes de syphilis primaire et secondaire, le stade secondaire peut aussi entraîner des hépatites, néphrites et périostites. La neurosyphilis peut survenir à n'importe quel stade et les manifestations peuvent être très subtiles (trouble visuel, acouphène). Il existe de multiples façons de diagnostiquer une syphilis : microscopie à fond noir sur frottis (devenu très rare), tests sérologiques (tréponémiques et non-tréponémiques) mais aussi immunohistochimie anti-tréponème sur pièce de biopsie ou plus récemment analyse par PCR. Les auteurs rapportent que la pénicilline G est le traitement de choix puisqu'il n'existe pas de résistance connue à ce jour.

Recherche systématique de la LGV chez les CT anaux HSH ?

Le sérovar L du *Chlamydia Trachomatis* (CT) est responsable de la lymphogranulomatose vénérienne (LGV). Son dépistage qui repose sur le séquençage du gène ompA n'est actuellement pas systématique lors du diagnostic d'une infection anale à CT. Cole et al.[7] rapportent un travail dont l'objectif était de rechercher le sérovar L parmi tous les prélèvements anaux positifs à CT chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH), dans 4 pays Européens (UK, Autriche, Slovénie et Croatie). Parmi les 500 prélèvements positifs rectaux à CT, 25,6% étaient positifs à LGV. Parmi les patients positifs à LGV, 83,9% étaient VIH+ contre 65,4% pour le groupe CT et 82,7% avaient une proctite contre 23,2%. *Malgré de nombreuses données manquantes, cette étude confirme la forte prévalence de la LGV chez HSH avec une grande variabilité entre les pays.* Cela interroge sur l'intérêt d'un dépistage systématique de la LGV *pour adapter le traitement qui sera de 21 jours de cycline contre 7 pour un CT rectal non LGV.* Cependant, en France le dépistage de la LGV est préconisée chez les patients présentant un CT+ au niveau anal si ils sont : VIH+ et/ou symptomatique et/ou sous PreP. Les auteurs ici, ne précisent pas le nombre de patient HSH LGV+ que l'on oublierait si l'on excluait l'un de ces 3 critères.

Présence d'anticorps anti *Chlamydia trachomatis* lors d'une infection, mais déclin rapide de ces derniers

La réponse humorale contre *Chlamydia trachomatis* (CT) est mal connue. Öhman et al.[8] rapportent une étude dont les objectifs étaient de déterminer la séroprévalence après une infection à CT, l'évolution des anticorps et l'impact d'une séropositivité sur le risque de récurrence. Les femmes ayant au moins une notification d'infection à CT dans le registre national de maladies infectieuses étaient incluses. La réponse IgG était étudiée par kit ELISA. La séroprévalence était de 65,5% (IC 95% [60,9-70,1%]) après une 1^{ère} infection. Elle chutait à 34,5% au cours du suivi et la moitié des femmes perdaient leur immunité. Enfin, la séroprévalence était similaire entre les femmes faisant des infections ultérieurement et celles n'en faisant pas. Malgré de nombreux biais, cette étude montre que 2/3 des femmes développent des anticorps après une infection par CT et que cette immunité décline avec le temps et ne semble pas protectrice.

***Mycobacterium gilvum* : un agent d'Ulcère de Buruli**

L'Ulcère de Buruli (UB) est une dermatose tropicale négligée causée par *Mycobacterium ulcerans*. Cette pathologie est caractérisée par une grande variabilité en termes de clinique et d'incidence, possiblement expliquée par le rôle de co-pathogènes. Combe et al.[9] rapportent une étude dont l'objectif était de rechercher la présence d'autres mycobactéries chez des patients atteints d'UB. Étaient inclus tous les patients avec un diagnostic d'UB posé par examen clinique et coloration de Ziehl, vus en 2016-2017 au Centre Hospitalier de Cayenne. Une région polymorphique du gène 16S était amplifiée par metabarcoding pour rechercher *Mycobacterium ulcerans* ou autre mycobactérie. Sur 6 biopsies, 4 étaient positives pour l'agent *Mycobacterium gilvum*, dont 3 cas d'infection monobactérienne. Ces patients présentaient des ulcères typiques. *Mycobacterium ulcerans* ne semble pas être le seul agent causal de l'Ulcère de Buruli. L'infection ou la co-infection par *Mycobacterium gilvum* pourrait expliquer sa variabilité clinique et épidémiologique.

Corticoides et Anti TNF α : un sur-risque de lèpre

Les immunosuppresseurs sont de plus en plus utilisés chez des patients à risque de lèpre. Gomes et al.[10] rapportent une étude de cohorte consécutive Brésilienne de patient sous immunosuppresseurs pour des pathologies dermatologiques ou rhumatologiques dont ils cherchaient à estimer le risque de lèpre. Au total, 405 patients étaient inclus, dont 268 présentant un traitement immunosuppresseur à dose immunodéprimante. Dix cas de lèpre étaient détectés dont 9 chez ceux immunodéprimés. L'utilisation de corticoïdes était associée à un sur-risque de lèpre (RR 27,70). Les anti-TNF étaient associés à un moindre risque par rapport aux corticoïdes (RR 0,09). Aucun cas n'était rapporté sous biothérapie à type anti-interleukine. Le risque de lèpre était associé à un antécédent de cas contact de lèpre et l'utilisation de corticoïde ou d'anti-TNF α . Le risque de lèpre devrait donc être considéré lors du choix des immunosuppresseurs chez des patients avec antécédents de contact hansénien. Aucun patient immunodéprimé n'a présenté de réaction de type I contrairement à l'autre groupe. Les auteurs émettent l'hypothèse d'un rôle prometteur des anti-IL17 contre les réactions de type 1 dans la lèpre.

Recherche clinique : analyse qualitative sur la leishmaniose

Presque aucun essai clinique portant sur la Leishmaniose cutanée n'inclut de critère de jugement fonctionnel. Erber et al.[11] rapportent une étude qualitative dont l'objectif était de présenter les attentes des patients en termes de critères. Au total, 74 entretiens étaient menés auprès de patients afin de rechercher des critères de jugement qualitatifs. Un premier groupe de préoccupations correspondait à des critères déjà utilisés comme l'aspect des lésions ou les effets secondaires des traitements. Un second groupe incluait de potentiels critères secondaires comme la douleur, le retentissement sur les activités et la formation de cicatrice. Un troisième concernait la stigmatisation sociale, les incapacités et le risque d'amputation. Enfin, un quatrième incluait des inquiétudes non fondées, comme la crainte de stérilité, de décès, de cancer ou d'atteinte viscérale. De nombreux critères de jugement pertinents pour les patients ne sont pas inclus dans les essais cliniques actuels et devraient être considérés.

Methodologie : Les articles décrits ont été identifiés par le groupe de veille bibliographique du GrIDIST à travers la lecture des articles parus au 2^{ème} trimestre 2020 des revues suivantes (NEJM, LANCET infectious disease, LANCET, LANCET GLOBAL HEALTH, BJD, JAMA, JEADV, JAAD, STI, STD, CID, J Clinical microbiology et PNTD, INT J STD AIDS).

Remerciements : Docteur Pascal Del-Giudice

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt

Références :

- [1] Tsai M, Thauland TJ, Huang AY, Bun C, Fitzwater S, Krogstad P, et al. Disseminated Coccidioidomycosis Treated with Interferon- γ and Dupilumab. *N Engl J Med* 2020;382:2337–43.
- [2] Palich R, Veyri M, Valantin M-A, Marcelin A-G, Guihot A, Pourcher V, et al. Recurrence and Occurrence of Kaposi's Sarcoma in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) and on Antiretroviral Therapy, Despite Suppressed HIV Viremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2020;70:2435–8.
- [3] Andersson NW, Thomsen SF, Andersen JT. Evaluation of Association Between Oral and Topical Terbinafine Use in Pregnancy and Risk of Major Malformations and Spontaneous Abortion. *JAMA Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0142>.
- [4] Husein-ElAhmed H. Could the human papillomavirus vaccine prevent recurrence of ano-genital warts?: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS* 2020;31:606–12.
- [5] Dresser M, Hussey J. Testing for pharyngeal gonorrhoea in heterosexual men: should we revisit national guidelines? *Int J STD AIDS* 2020;31:593–5.
- [6] Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med* 2020;382:845–54.
- [7] Cole MJ, Field N, Pitt R, Amato-Gauci AJ, Begovac J, French PD, et al. Substantial underdiagnosis of lymphogranuloma venereum in men who have sex with men in Europe: preliminary findings from a multicentre surveillance pilot. *Sex Transm Infect* 2020;96:137–42.
- [8] Öhman H, Rantsi T, Joki-Korpela P, Tiitinen A, Surcel H-M. Prevalence and persistence of Chlamydia trachomatis-specific antibodies after occasional and recurrent infections. *Sex Transm Infect* 2020;96:277–82.
- [9] Combe M, Couppié P, Blaizot R, Valentini A, Gozlan RE. Are all Buruli ulcers caused by Mycobacterium ulcerans? *Br J Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1111/bjd.19260>.
- [10] Gomes CM, Cesetti MV, Sevilha-Santos L, Martins GA, Feitosa MC, Medeiros-Silva V, et al. The risk of leprosy in patients using immunobiologics and conventional immunosuppressants for the treatment of dermatological and rheumatological diseases: A cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2020. <https://doi.org/10.1111/jdv.16764>.
- [11] Erber AC, Arana B, Ben Salah A, Bennis I, Boukthir A, Castro Noriega MDM, et al. Patients' preferences of cutaneous leishmaniasis treatment outcomes: Findings from an international qualitative study. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14:e0007996.