



GR/IDIST
GROUPE INFECTIOLOGIE DERMATOLOGIQUE ET INFECTIONS
SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES

ACTUALITES BIBLIOGRAPHIQUE EN MALADIES INFECTIEUSES

Numéro 14 – Juin 2023

(Version longue)

Auteurs : Jonathan Krygier, Agathe Nouchi, Romain Blaizot, Clélia Vanhaecke, Florence Poizeau, Antoine Bertolotti pour le GrIDIST

Nombre de mots :

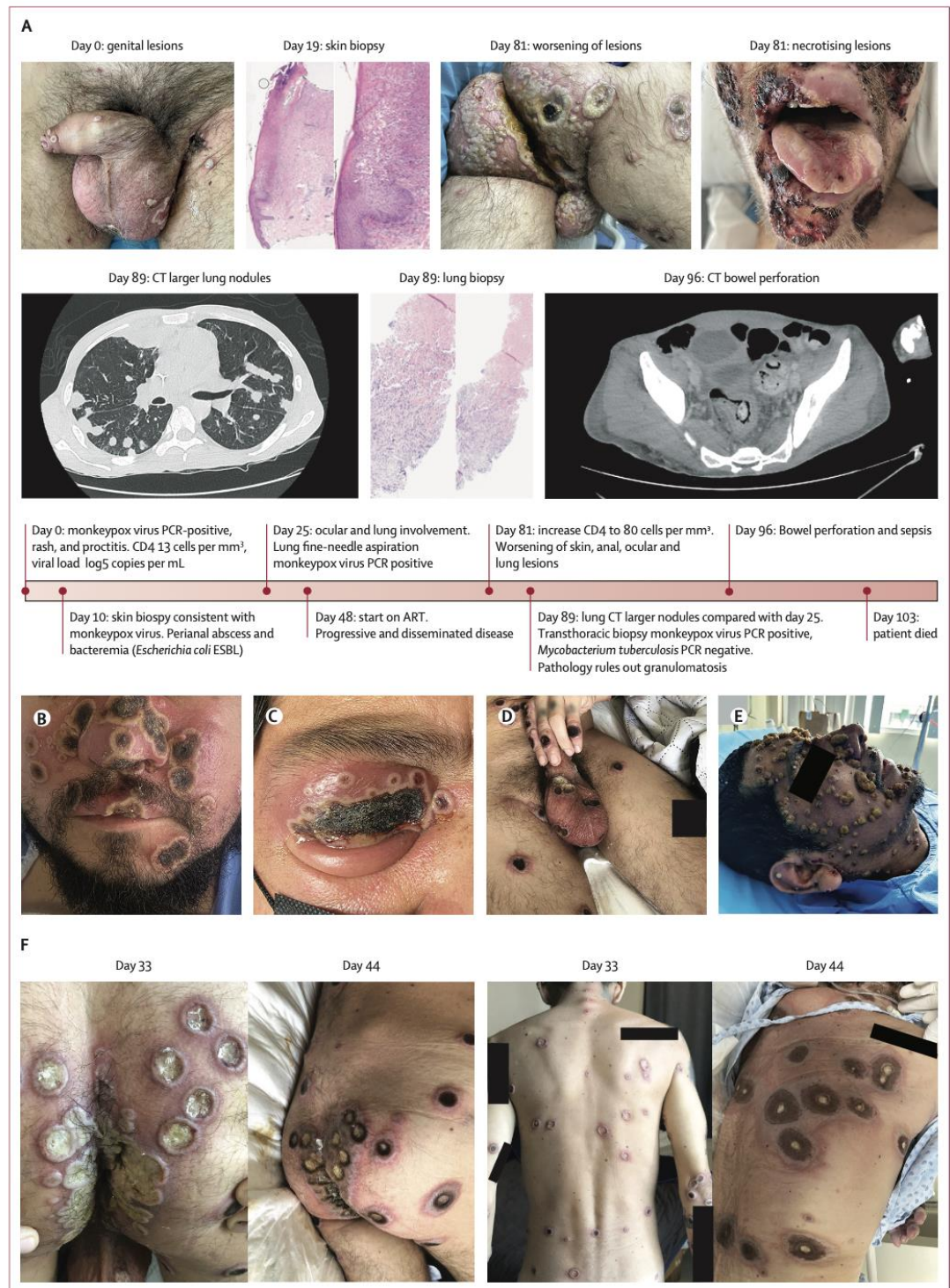
Préambule : La veille bibliographique du GrIDIST a pour vocation d'apporter des nouveautés clinique, physiopathologique, diagnostique et thérapeutique sur les maladies infectieuses dermatologiques et vénériennes. Voici une sélection d'articles du 2^{ème} trimestre 2023.

Le Monkeypox sévère : une nouvelle infection opportuniste classante SIDA ?

Les personnes vivant avec le VIH ont représenté 38 à 50% des cas de monkeypox virus (MPV) lors de l'épidémie de 2022, la plupart avec des $CD4 > 500/mm^3$ et des formes cliniques similaires aux patients VIH négatifs. Cependant des données ont suggéré des tableaux plus sévères avec une mortalité plus élevée chez les patients avec des infections VIH plus avancées. Mitjà et al.[1] rapportaient une étude observationnelle rétrospective menée par un réseau de cliniciens dans 19 pays, décrivant la présentation clinique, les complications et les causes de décès de l'infection à MPV chez 382 patients majeurs infectés par le VIH stade C ou avec $CD4 < 350/mm^3$. Les cas concernaient 96% d'hommes cis, âgés de 35 ans en médiane, dont 73% étaient originaires d'Amérique et 26% d'Europe. Une infection VIH était connue chez 91% d'entre eux, dont 65% sous traitement antirétroviral (ARV), et 85% avec une charge virale (CV) indétectable. Le taux médian de $CD4$ était de $211/mm^3$, 22% des patients avaient des $CD4 < 100/mm^3$ et 8% une autre affection opportuniste concomitante. Vingt-cinq pour cent des patients ont présenté des complications cutanées (3% des lésions ecchymotiques ou hémorragiques et 22% des lésions nécrosantes), 20% des surinfections bactériennes (dermohypodermes nécrosantes ou non, abcès, sepsis), 9% des atteintes pulmonaires (nodules pulmonaires diffus, épanchements pleuraux), 5% des complications oculaires et 1 cas d'encéphalite. Toutes les complications étaient plus fréquentes chez les patients avec $CD4 < 100/mm^3$ vs. ceux avec $CD4 > 300/mm^3$. Le nombre de lésions, la sévérité du tableau clinique et la durée d'évolution des symptômes étaient corrélés à un faible taux de $CD4$ et à une charge virale élevée. Vingt-huit pour cent des patients étaient hospitalisés et 7% sont décédés ($CD4$ médians= $35/mm^3$, 74% de choc septique et défaillance multiviscérale). Un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) était suspecté chez 25% des 85 patients chez qui les ARV avaient été débutés ou repris, dont 57% sont décédés. Ces données poussent à considérer les formes sévères, disséminées et nécrosantes des infections à MPV comme des pathologies opportunistes classantes SIDA et à alerter sur le risque d'IRIS en cas d'introduction d'ARV chez des patients infectés par le VIH et le MPV.

Figure 1: Skin presentation of mpox in advanced HIV disease

(A) Disease progression in a patient with a CD4 cell count of 13 cells per mm³ and HIV viral load log₅ RNA copies per mL, with PCR-confirmed lung involvement, bowel perforation, immune reconstitution inflammatory syndrome, and death, despite having received two courses of intravenous tecovirimat and one course of intravenous cidofovir. (B-E) Photographs of necrotising lesions (lesions of the skin and mucous membranes) in multiple patients. (B) Necrotic ulcers in the perilabial and nasal areas, and ulcer with tissue destruction on the right upper lip. (C) Umbilicated vesiculopustular-like lesions on upper eyelid surrounding an extensive necrotic ulcer, and eyelids and nasal radix with oedema and erythema. (D) Necrotic ulcers with raised edges, some confluent, on the scrotum, dorsum of the fingers, groin, and thighs. (E) Numerous verrucous, excrescent, yellowish facial lesions. (F) Before and after lesions, with progression to severe confluent target-shaped ulcers with dark necrotic centre surrounded by a vesiculopustular halo and peripheral oedema, in the perianal area and back. ART=antiretroviral therapy. ESBL=extended spectrum β -lactamase *Escherichia coli*.



Diffusion intradermique de contiguïté du Monkeypox virus chez les patients immunodéprimés : risque de gangrène virale extensive

Carrubba et al. [2] rapportent deux cas d'infections à MPV avec atteintes nécrosantes cutanées du visage et oculaires extrêmement sévères chez deux patients infectés par le VIH avec des CD4<50/mm³ et une CV > 4 log, qui sont finalement décédés des complications du MPV. L'histologie cutanée des deux patients montraient une nécrose cellulaire avec un effet cytopathogène viral et une quasi-absence de lymphocytes T, allant contre un IRIS. Les auteurs suggéraient donc que chez les patients très

immunodéprimés, le MPV pourrait disséminer non seulement par voie hématogène mais également par voie intradermique du fait de l'altération de la réponse immunitaire cellulaire T, entraînant une nécrose cellulaire progressant par contiguïté et aboutissant à une gangrène progressive centrifuge bordée par une zone érythémato-vésiculaire surélevée (Fig. 1D). Ce phénomène a été décrit de manière similaire dans la vaccine progressive ou gangréneuse (survenant après la vaccination anti-variole par le virus vivant de la vaccine chez des patients immunodéprimés). *Il n'est pas commun d'observer des gangrènes dans le cadre d'infection virale, cependant même si les auteurs n'excluent pas la possibilité d'une surinfection bactérienne secondaire, les images et particulièrement la figure 3.B permettent de bien observer la bordure de la lésion. Celle-ci est constituée de nouvelles vésicules ombiliquées typiques du MPV et non une bordure érythémateuse comme on l'observe plus communément lors de dermo-hypodermes bactériennes.*



Figure 1: Chronological progression of mpox facial rash (patient one)
(A) 1 week after symptom onset: ulcerated vesiculopapular rash involving the malar areas and nasal bridge. Surrounding umbilicated papules. Left-sided periorbital oedema. Image courtesy of patient submission. (B) 3 weeks after symptom onset: confluent necrotic facial rash sparing the forehead with overlying honey-colored exudate. Upper and lower eyelids are oedematous, fibrotic, and immobile. There is substantial angio-oedema of the lips. (C) 7 weeks after symptom onset: prominent eschars of the nasal and malar aspects. Increased purulent exudation overlying necrotic skin. Progressive ulceration of the eyelids and distortion of periorbital contour. (D) 11 weeks after symptom onset: panfacial skin sloughing with obfuscation of baseline features. Patient passed away 1 week later.



Figure 3: Chronological progression of mpox facial lesions (patient two)
(A) Contiguous and centrifugal progression of facial skin necrosis from initial foci of mpox lesions. There is gradual development of panfacial gangrene. Day 1 marks the first date necrotic facial lesions were observed on clinical examination. (B) Areas of confluent necrosis are bounded by a raised skin edge containing vesicles.

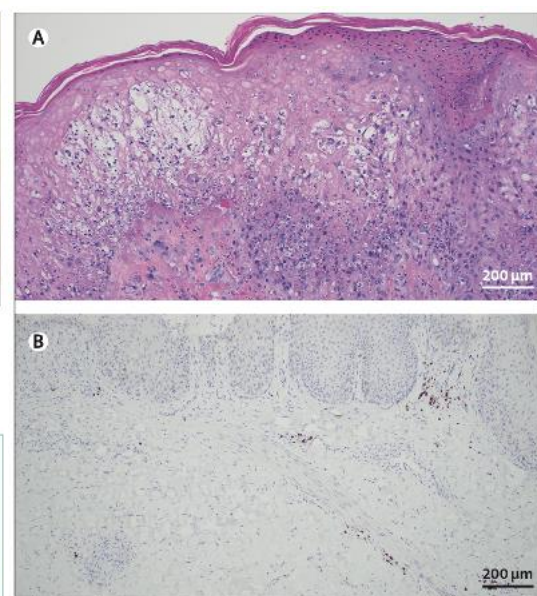


Figure 4: Skin histology (patient two)
The skin histology of patient one showed similar findings, but slides were unavailable for publication. (A) There is reticular alteration, ballooning, and necrosis of the epidermis with many keratinocytes exhibiting hyperchromatic or ground-glass nuclei. There is abundant karyorrhectic debris with numerous neutrophils (H&E staining, 200x magnification). (B) Pan T-cell marker CD3+ highlights only rare lymphocytes within the underlying dermis (100x magnification).

Des réinfections par le Monkeypox virus sont possibles : ne pas l'exclure même en cas d'antécédent d'infection guérie !

Plusieurs cas cliniques publiés récemment rapportent des cas de vraisemblables réinfections par le MPV, entre 1 et 4 mois après un premier épisode de MPV, chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des partenaires multiples masculins (HSH), infectés par le VIH ou usager de PrEP. Dans tous les cas, les patients présentaient à chaque épisode des formes classiques de MPV génitales, anales et/ou pharyngées, parfois associées à des signes généraux et de la fièvre, avec des confirmations systématiques par PCR. Le cas rapporté par Zeggagh et al.[3] en France avait présenté plus de lésions cutanées lors du 2^e épisode et présentait un titre d'anticorps (Ac) neutralisants très faible lors du 2^e épisode. Le séquençage complet des souches virales de chacun de ses épisodes retrouvait des sous-types IIb lignée B.1, avec des différences dans les séquences nucléotidiques entre les deux épisodes, en faveur d'une véritable réinfection par une souche virale différente. Zeggagh et al. suggéraient que la vaccination contre le MPV pourrait être discutée après un premier épisode d'infection guérie chez les patients à haut risque de recontamination.

Les deux patients rapportés par Raccagni et al.[4] en Italie avaient eu des PCR négatives après résolution du 1^{er} épisode. Ils présentaient une guérison clinique et virologique plus rapide lors du 2^e épisode, avec des Ct de PCR élevés (charges virales faibles) et des cultures virales négatives (positives lors du 1^{er} épisode). Un de leur patient avait un taux d'Ac stable à 1/40 à chaque épisode, tandis que le titre d'Ac augmentait de 1/20 à 1/160 entre les 2 épisodes chez le 2^e patient. Raccagni et al. suggéraient qu'il pourrait s'agir également de réactivations virales à partir de réservoirs tissulaires plutôt que de réinfections, le séquençage viral n'ayant pas pu être fait lors des 2^e épisodes. Les 2 patients présentaient des co-infections avec des rectites à gonocoque ou chlamydiae à chaque épisode, ayant pu favoriser les infections ou les réactivations virales à MPV.

De même, le cas rapporté par Álvarez-López et al.[5] présentait lors du 2^e épisode, 3 mois après le premier, une lésion ulcérée génitale associée à des pseudo-pustules, avec présence de spirochètes sur la lésion ulcérée et positivité de la sérologie syphilis ainsi que des PCR syphilis et MPV sur les lésions. Les auteurs suggéraient également que l'altération de la barrière cutanée par une autre IST pourrait favoriser la détection de l'ADN du MPV, en faveur d'un réservoir génital/cutané du virus.

Les recommandations françaises ne préconisent pas de vacciner les patients ayant présenté une infection par le MPV, qui supposait jusqu'ici conférer une immunité durable. Cependant, l'immunité conférée par les formes plus modérées et localisées de MPV présentées par les patients dans cette épidémie pourrait être plus faible et moins durable que suite aux formes plus sévères lors des précédentes épidémies de MPV en Afrique. Ces articles soulèvent aussi l'hypothèse d'un réservoir tissulaire de MPV qui mérite clairement plus d'attention et de recherches.

Un cas inhabituel de péritonite à Monkeypox

Courdurié et al.[6] rapportaient un cas inhabituel de péritonite à MPV chez un sujet de 44 ans, séropositif et traité pour le VIH. Sa charge virale était indétectable et son taux de CD4 à 720/mm³. Il avait été initialement hospitalisé pour une perforation du colon sigmoïde secondaire à un rapport sexuel non protégé (RSNP) impliquant un corps étranger. Ceci avait nécessité une résection recto-sigmoïdienne et la mise en place d'une colostomie. Le patient développait des douleurs abdominales 10 jours après le RSNP et un scanner abdominal démontrait un épanchement intrapéritonéal évocateur de péritonite. Une laparotomie exploratrice ne mettait pas en évidence d'épanchement purulent ou de perforation intestinale. Le liquide péritonéal prélevé était stérile. Une éruption diffuse papulo-vésiculaire apparaissait 15 jours après le RSNP, notamment autour du site de stomie. Un frottis cutané pour analyse par PCR revenait positif pour le MPV et un nouveau scanner thoraco-abdominal démontrait des épanchements pulmonaires bilatéraux, une infiltration diffuse de la graisse mésentérique et encore un épanchement péritonéal. Une ponction péritonéale scanno-guidée rapportait à nouveau un liquide stérile. Un traitement par tecovirimat intraveineux était débuté et aboutissait à une amélioration de la clinique du patient. Les péritonites virales sont généralement dues à des entérovirus ou des herpes virus. Il s'agit du premier cas connu de péritonite à MPV. Il faut noter que le patient n'était pas vacciné contre le MPV. *La perforation traumatique du colon sigmoïde chez ce patient semble avoir été simultanée à la contamination par le MPV et a probablement constitué une voie d'entrée du virus vers le péritoine.*



Figure 1 Peristomal muco-cutaneous lesions in an MPox peritonitis. MPox, monkeypox.

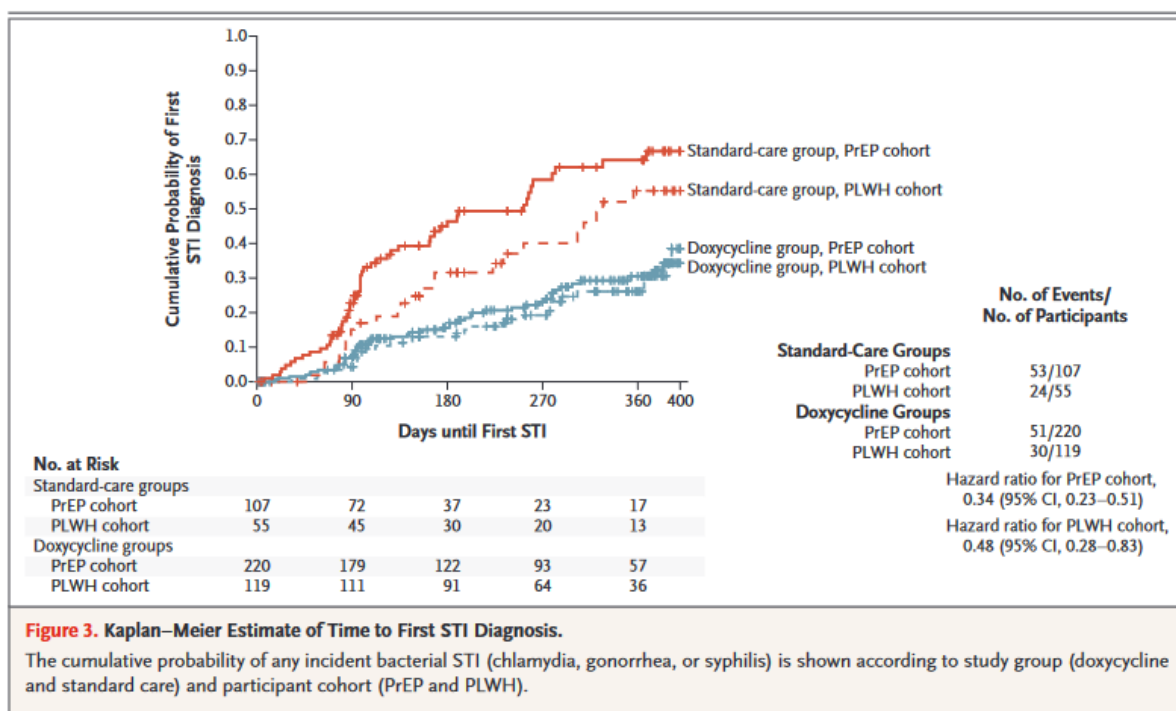
Possibilité d'une PCR multiplex pour détection simultanée du Monkeypox, de co-infection ou diagnostics différentiels

Le MPV représente un potentiel défi diagnostique du fait d'une présentation clinique qui peut être confondue avec la varicelle ou d'autres infections à herpes virus. Il n'existe actuellement pas de PCR permettant de tester en une fois l'ensemble des diagnostics différentiels. Dans cette étude, Wilber et al. [7] testaient rétrospectivement sur des échantillons de cas suspects de MPV l'efficacité d'une RT-PCR multiplex en temps réel pour MPV, VZV et HSV (QIAstat-Dx Viral Vesicular panel (Qiagen, Germantown, Maryland). Les prélèvements étaient réalisés par écouvillons secs sur vésicules percées, pustules ou ulcères. Les résultats étaient comparés entre la PCR multiplex et la méthode de référence (un test commercial de PCR temps réel quantitative pour MPV, culture HSV et PCR VZV). Au total, 47 prélèvements étaient collectés chez 40 patients différents. La PCR multiplex détectait le MPV dans 36/47 prélèvements, contre 37/47 pour la méthode de référence. La multiplex n'était jamais positive en cas de méthode de référence négative. La multiplex retrouvait 6 co-infections MPV-HSV, 2 co-infections MPV-enterovirus, 2 diagnostics différentiels d'infections à HSV et une varicelle. Trois de ces prélèvements à autres virus étaient négatifs avec la méthode de référence respective. *Bien que de taille réduite, cette étude est précieuse car elle répond à un problème pratique courant dans la gestion du MPV. Une PCR multiplex permet de gagner du temps et d'économiser des ressources de laboratoire. La culture HSV réalisée ici permet de limiter des doutes concernant d'éventuelles PCR faussement positives pour l'HSV, mais ne pourrait-on pas imaginer des PCR faussement positives pour le MPV ? Dans ce sens, des séquençages pourraient être pertinents. Par ailleurs, devant des lésions cliniques généralement restreintes et peu compatibles avec des primo-infections herpétiques, ne pourrions-nous pas considérer que le MPV ne soit qu'un facteur déclenchant d'une récurrence d'HSV et induisant ainsi cette co-infection ? Alors, un traitement par anti herpétique devrait-il être proposé chez les patients aux antécédents cliniques d'HSV ?*

Prévention des infections sexuellement transmissibles bactériennes par la doxycycline en post exposition chez les HSH Prepeurs ou vivant avec les VIH.

La doxycycline est efficace sur le chlamydia et la syphilis, avec une bonne tolérance et un faible coût. L'étude IPERGAY avait montré une diminution globale de 47% des infections sexuelles transmissibles (IST) bactériennes chez les hommes ayant des relations avec les hommes (HSH) avec la doxycycline en post exposition (doxy-PEP), avec un taux de diminution de 70% pour la syphilis et chlamydia mais pas de diminution pour le gonocoque. Luetkemeyer et al. [8] ont réalisé une étude randomisée 2:1 en ouvert évaluant la doxy-PEP (doxycycline 200 mg prise unique, dans les 72h suivant un rapport non protégé) vs. traitement standard, chez des HSH sous PreP ou vivant avec le VIH (PVVIH), ayant eu une des 3 IST dans l'année précédente. L'incidence des infections à Chlamydia, syphilis et gonocoque était évaluée tous les 3 mois pendant 1 an. Entre août 2020 et mai 2022, 501 patients ont été inclus (327 dans le groupe PreP et 174 dans le groupe PVVIH). D'une part, dans la cohorte PreP, 61 IST ont été diagnostiquées sur les 570 visites (incidence de 10,7%) dans le groupe Doxy-PEP contre 82 IST sur 257 visites (31,9%) dans le groupe traitement standard, soit une différence absolue de 21,2% avec un risque relatif de 0,34 avec IC 95% [0,24-0,46]. D'autre part, dans la cohorte PVVIH, 36 IST ont été diagnostiquées sur 305 visites (incidence de 11,8%) dans le groupe Doxy-PEP contre 39 sur 128 visites (30,5%) dans le groupe traitement standard, soit une différence de 18,7 avec un risque relatif de 0,38 IC95% [0,24-0,60]. Dans les 2 cohortes les incidences des 3 IST étaient plus faibles dans le groupe Doxy-PEP, y compris pour le gonocoque avec dans la cohorte PreP un risque relatif de 0,45 IC95% [0,32-0,65] et dans la cohorte PVVIH de 0,43 IC 95% [0,26-0,71]. Il n'y a pas eu d'effet secondaire grave rapporté dans le groupe doxycycline. Sur les 256 infections à gonocoque diagnostiquées à l'inclusion et pendant le suivi, 44 ont eu un antibiogramme : à l'inclusion 4/15 (27%) au cours du suivi 5/13 (38%) dans le groupe doxy-pep et 2/16 (12%) dans le groupe traitement standard étaient résistants aux tétracyclines. La différence avec les résultats d'IPERGAY peut être liée à un taux de gonocoque résistant à la tétracycline plus faible aux USA (20%) qu'en France au moment d'IPERGAY (50%) et à l'absence de limitation de prise de doxycycline par semaine dans l'étude actuelle (25% des patients

rapportant 10 prises par mois, dose médiane mensuelle de 4) vs. 3 prises hebdomadaires maximum dans IPERGAY. Ces données envisagent une modification de la prévention des IST chez des groupes spécifiquement à très haut risque d'infection sexuellement transmissibles. Ceci mérite d'être souligné car il ne s'agit pas à travers de ce type d'étude de stigmatiser l'ensemble de la population d'homme ayant des rapports sexuels avec des hommes. Cependant, quels seraient les critères orientant vers une telle prescription ? Doit-on l'envisager auprès de tout patient consultant pour une prise de risque sexuelle en centre de dépistage ? L'émergence d'une antibiorésistance reste une discussion centrale de ce type de traitement donné de manière préventive. Cependant, force est de constater, qu'en tant que dermatologue, nous sommes probablement les médecins en prescrivant le plus (acné, hidradénite suppurée,...). De plus, nos prescriptions sont majoritairement à des doses inférieures aux doses infectieuses. La résistance aux cyclines du gonocoque est déjà bien connue en France (>60%). Le *Mycoplasma genitalium* y est résistant quant à lui naturellement dans 70% des cas. Aux Etats-Unis, le principal problème réside dans le recours nécessaire à cet antibiotique pour traiter certains staphylocoques résistants à la méthycilline en milieu communautaire (USA300), raison pour laquelle les auteurs monitoraient également l'émergence de résistances chez les staphylocoques aureus. Il n'existe pas beaucoup plus de bactérie dépendant étroitement de cet antibiotique. L'incubation du *Chlamydia trachomatis* n'étant généralement que de 5 à 7 jours, même si la charge bactérienne est alors bien supérieure à ce moment-là, l'efficacité importante à travers une seule prise de doxycycline dans cette étude, pousserait à conduire des essais de réduction de temps de traitement désormais.



L'interleukine 23 active la pyroptose des macrophages et la différenciation cellulaire TH1/TH17 dans les infections à mycobactérie.

Les agents pathogènes utilisent différentes stratégies chez leur hôte, notamment des modifications épigénétiques qui permettent aussi à l'hôte d'adapter sa réponse immunitaire contre le pathogène. La méthylation de l'ADN est un des mécanismes épigénétiques les mieux connus et souvent associée à une modification de l'expression des gènes impliqués dans la réponse immune, Peu de données sont disponibles sur cette méthylation dans la lèpre. Wang et al.[9] démontraient ici la méthylation de l'ADN

induite par *Mycobacterium leprae* dans des lésions cutanées de lèpre, en comparaison à la peau contrôle. L'analyse initiale des positions méthylées mettait en évidence 12 gènes. Le gène IL23R était l'unique gène impliqué pour la lèpre. Son intérêt était ensuite montré dans la clairance bactérienne, en prenant des souris sans IL23R infectées par *M. marinum* (du fait de la culture in vitro difficilement réalisable pour *M. leprae*). Ces souris avaient des charges bactériennes plus élevées. Un traitement par IL23 permettait la clairance de *M. marinum* chez les souris normales et pas chez les souris sans IL23R. Les auteurs démontraient ensuite que cette clairance bactérienne se faisait par la pyroptose induite par les macrophages, médiée par la caspase 1 et le récepteur NLRP3 et STAT3. Enfin l'absence d'IL23R diminue la différenciation des lymphocytes en TH1 et TH17. *Ces données mettent en lumière le rôle de l'Interleukine 23 et de son récepteur dans la réponse immunitaire et la clairance bactérienne des infections à mycobactéries, suggérant une cible potentielle thérapeutique pour la lèpre. Par contre, on ne comprend pas bien comment les auteurs expliquent la différenciation des lymphocytes en TH1 en lien avec cet IL23. Même si l'on pourrait craindre ainsi une réémergence de telles infections latentes dans des zones d'endémie où des biothérapies pour le psoriasis sont/seront accessibles, on constate dans le cadre de la tuberculose, finalement, peu de cas rapportés de réémergence sous des anti IL contrairement aux anti-TNFα.*

Les réactions infectieuses éruptives muco-cutanées.

Les éruptions cutanéomuqueuses réactionnelles (RIME) sont rares, essentiellement rapportée avec les infections à *Mycoplasma pneumoniae*, mais d'autres pathogènes ont été impliquées. Les caractéristiques cliniques associent une atteinte muqueuse, des prodromes infectieux et une atteinte cutanée limitée. Une récurrence est possible jusqu'à 38% des cas. Pan et al.[10] comparaient dans une série rétrospective les cas de RIME récurrents ou isolés. Cinquante patients ont été inclus, entre 2000 et 2022, 24 RIME récurrents avec 59 épisodes au total et 26 RIME isolés. L'âge moyen était de 11 ans, une majorité (66%) étaient des garçons dans les 2 groupes. Le nombre moyen d'épisode pour les RIME récurrents était de 3,5, avec une moyenne de 10 mois entre chaque épisode. Sur les 109 épisodes de RIME, *Mycoplasma pneumoniae* était l'agent pathogène le plus retrouvé (38%) avec une prédominance lors des épisodes inauguraux (56%). Il n'y avait néanmoins pas de cause retrouvée dans la majorité des épisodes (52%) et principalement lors des récurrences (64%). Les récurrences avaient moins de prodromes (52%) que les épisodes inauguraux (88%) et moins de muqueuses atteintes (1 muqueuse dans 49% des cas vs. dans 10% des cas pour les premiers épisodes). L'atteinte de la muqueuse oculaire était moins fréquente lors des récurrences (45% des cas) que dans les épisodes inauguraux (76%). L'apparition de symptômes psychiatriques (défini par des symptômes d'anxiété ou de dépression) dans les suites de l'épisode était noté dans 33% des RIME récurrents et 23% des RIME uniques. *La grande majorité des RIME sont décrites avec le mycoplasma pneumoniae mais des virus tels que celui de la grippe, l'adénovirus, l'EBV ou du COVID-19 ont été également rapportés. Cependant dans cette série 53% restent tout de même sans étiologie. La nosologie RIME a probablement un chevauchement très fort avec l'érythème polymorphe, ce qui pose l'intérêt de cette dénomination. On rappelle que le MIRM (Mycoplasma-Induced Rash with Mucositis) a d'abord été individualisé des érythèmes polymorphes secondaires à d'autres agents infectieux en raison d'une moindre atteinte cutanée acrale et d'une atteinte muqueuse plus sévère. Les autres agents infectieux, d'origine virale, donnent des tableaux cliniques proches, ce qui a fait proposer l'acronyme RIME.*

Leishmaniose cutanée à *L. braziliensis* : usage de l'antimoniote de méglumine en intra-lésionnel.

L'antimoniote de méglumine (AM) (Glucantime ®) est l'un des traitements disponibles pour traiter la Leishmaniose à *L. braziliensis*. Il est disponible à la fois en intra-lésionnel ou par voie systémique (IM), mais peu d'essais ont été réalisés pour comparer les deux voies d'administration dans une même

population. Lyra et al.[11] ont mené au Brésil un essai randomisé en ouvert comparant l'AM intralésionnel (3 injections sous-cutanées de maximum 15mL à 14 jours d'intervalle) et l'AM systémique (10 à 20 mg Sb/kg/j pendant 20 jours). Au total, 68 et 67 patients étaient traités respectivement par AM intralésionnel et systémique. L'analyse excluait 10 patients du groupe intralésionnel (8 n'ayant pas suivi le régime prévu, 2 perdus de vue) et 8 patients du groupe systémique (6 n'ayant pas suivi le régime prévu, 2 perdus de vue). A 180 jours, 82,8% (48/58) et 67,8% (40/59) des patients des groupes intralésionnel et systémique étaient en succès thérapeutique (différence de risque non significative : 14,9% [-0,4 ; 30,3]). Les échecs étaient dus à une absence de cicatrisation complète chez 8 et 9 patients des groupes intralésionnel et systémique respectivement, 1 cas de leishmaniose muqueuse survenu à 2 ans chez un patient du groupe intralésionnel, et 1 et 10 cas d'effets indésirables persistants modérés à sévères dans les groupes intralésionnel et systémique respectivement. Des effets secondaires étaient détectés chez 64,7% vs 97,0% des patients des groupes intralésionnel et systémique, dont 1,5% et 14,7% d'effets indésirables sévères. *Cette étude montre une bonne efficacité de l'AM intra lésionnel avec un seul cas de leishmaniose muqueuse à distance. Néanmoins le suivi était limité à deux ans, l'atteinte muqueuse pouvant se révéler plus tardivement. Par ailleurs cette étude ne tient pas compte des autres traitements systémiques disponibles contre L. braziliensis (amphotéricine B, miltefosine) dont le taux de succès est potentiellement plus élevé qu'avec l'AM systémique. L'AM intra-lésionnel reste une option utile dans les contextes à ressources limitées du fait de son faible coût. Le traitement systémique, sur cette espèce à fort potentiel muqueux, reste recommandé chaque fois qu'il est possible sur le plan financier.*

Une strongyloïdose disséminée

Kadokaru et al.[12] présentaient le cas au Japon d'une patiente qui souffrait de douleur et d'un purpura abdominal alors qu'elle était traitée par 8 mg de prednisolone pour une pemphigoïde bulleuse (corticothérapie débutée il y a 8 mois à la dose de 15 mg/j). La TDM identifiait une inflammation intestinale. Les hémocultures poussaient à *Klebsiella pneumoniae*. Elle décédait quelques semaines plus tard d'une méningite à *Enterococcus faecium* et d'une hémorragie digestive. Le diagnostic était finalement celui d'une strongyloïdose disséminée. L'infection chronique à *Strongyloides stercoralis* a une prévalence de 10 à 40% chez les personnes vivant dans les zones tropicales/subtropicales et est endémique notamment au Japon. A l'occasion d'une immunosuppression (corticothérapie, chimiothérapie, greffe...), une strongyloïdose disséminée peut survenir, impliquant l'infection d'organes hors du cycle du parasite (peau, cerveau, rein, etc.), l'invasion massive de l'intestin et des poumons. L'éosinophilie est alors souvent absente. La migration du parasite s'accompagne de bactéries qui transloquent, entraînant bactériémie et méningite souvent mortelles. Alors que le purpura abdominal s'explique par la migration des larves intestinales par la veine ombilicale, un signe cutané rare mais caractéristique est le purpura périombilical « en empreinte de pouce », indiqué par les flèches jaunes sur la photographie. *Même si le traitement par corticoïde per os peut être discutable dans cette circonstance, il convient donc de toujours garder en tête l'intérêt d'un déparasitage en amont de l'instauration de ce dernier, et ceci, quelques soit l'âge.*



Une proportion significative d'élimination spontanée du gonocoque asymptomatique

L'élimination spontanée du portage gonococcique asymptomatique existe mais les données sont rares. Teker et al.[13] rapportaient une analyse secondaire de l'essai NABOGO (New AntiBiotic treatment Options for uncomplicated GONorrhoea) afin d'évaluer la clairance spontanée du portage anal, pharyngé, vaginal et urétral. L'essai NABOGO était un essai randomisé contrôlé, en double aveugle, monocentrique évaluant la non-infériorité de l'ertapénème, la gentamicine et la fosfomycine à la ceftriaxone pour le traitement de la gonorrhée. Chez chaque participant, des échantillons pour analyse par PCR de recherche du gonocoque étaient recueillis lors d'une première visite, puis des seconds étaient effectués lors de la visite au cours de laquelle le traitement était administré. Une négativation de la PCR entre ces deux visites définissait une élimination spontanée. Ainsi étaient éliminées spontanément 14,5% (32/221) des infections anales gonococciques mais aussi 18,7% (17/91) des infections pharyngées, 23,1% (3/13) des infections vaginales et 32,1% (9/28) des infections urétrales. Le temps médian entre les 2 premières visites était de 7 jours. Dans l'ensemble, les patients avec plus de temps entre ces visites étaient plus susceptibles de voir leur infection disparaître spontanément (aOR=1,06 par jour supplémentaire ; IC95% 1,01-1,12; p=0,011). Aucune association entre la localisation de l'infection gonococcique et une clairance spontanée n'était retrouvée.

Une proportion importante de porteurs asymptomatiques avait donc éliminé leur infection spontanément. Le traitement de toutes les infections gonococciques même asymptomatiques après une seule analyse par PCR pourrait être excessif, surtout au vu des facultés d'antibiorésistance du gonocoque. *L'étude ne concerne que les infections asymptomatiques dont la charge bactérienne est plus faible que les formes symptomatiques. Ces résultats ne sont donc pas transposables à l'ensemble des infections gonococciques.*

La circoncision est un facteur protecteur contre l'infection par HPV

Un effet protecteur de la circoncision contre les infections par le papillomavirus humain (HPV) a été démontré dans certaines études. Cette protection pourrait être conférée aux partenaires féminines des hommes circoncis. Shapiro et al.[14] rapportaient une revue systématique avec méta-analyse des études observationnelles et interventionnelles évaluant l'influence de la circoncision sur la prévalence, l'incidence et la clairance de l'HPV chez les hommes ainsi que sur la survenue d'infections à HPV chez leurs partenaires féminines.

Un total de 32 études ont été sélectionnées. Après méta-analyse, la circoncision était associée à une diminution de prévalence d'infections par HPV du gland (OR=0,45; IC95% 0,34-0,61) et du fourreau (OR=0,66; IC95% 0,50-0,87), à une diminution d'incidence d'infections par HPV du gland (Incidence Rate Ratio=0,69; IC95% 0,57-0,83) et à une plus grande clairance de l'HPV du gland (Risk Ratio=1,44; IC95% 1.28-1.61). La circoncision conférait une plus grande protection contre l'infection par HPV du

gland que du fourreau (OR=0,68; IC95% 0,48-0,98). Une diminution du risque d'infections par HPV était constatée chez les partenaires féminines d'hommes circoncis. Le caractère protecteur de la circoncision contre les infections par HPV semble être confirmé, en particulier au niveau du gland, et cette protection peut être transmise aux partenaires féminines. La circoncision pourrait représenter une stratégie préventive contre les infections par HPV, en particulier dans les régions à forte prévalence de cancers associés à l'HPV et où les vaccins contre l'HPV ne sont pas disponibles. *Même les hommes dont la circoncision a été effectuée après les premiers rapports sexuels ont été considérés dans ce travail, ce qui peut constituer un biais.*

Utilité démontrée de la rifapentine dans la prophylaxie anti-hansenienne

La prévention de cas secondaires de maladie de Hansen (MH) repose sur un dépistage et un suivi des cas contact, ainsi que sur leur traitement prophylactique par rifampicine monodose en cas d'examen clinique négatif. Néanmoins le niveau de preuve pour ces recommandations reste faible, avec une efficacité douteuse de la rifampicine. La rifapentine est un dérivé de la rifamycine avec une durée de vie plus longue (12-24h contre 2-4h) et une CMI plus faible que la rifampicine. Dans cette étude chinoise, Wang et al [15] menaient un essai clinique randomisé en clusters afin d'évaluer l'efficacité de la rifapentine dans la prévention de cas secondaires de MH. Les cas contact (personnes vivant dans le même foyer) des cas de MH prouvée inclus sur 3 ans recevaient soit une prophylaxie par rifapentine monodose, soit par rifampicine monodose, soit aucun médicament (suivi clinique seul). Chaque cluster correspondait à un district du pays et était assigné de manière aléatoire à l'un des trois groupes. Les cas contact étaient suivis pendant 4 ans et l'incidence cumulée de MH au cours du suivi était comparée entre les trois groupes. Un total de 207 clusters étaient constitués, regroupant 7450 cas contact. Vingt quatre nouveaux cas de MH survenaient au cours du suivi, dont 13 dans le groupe sans intervention, 9 dans le groupe rifampicine et 2 dans le groupe rifapentine. En intention de traiter, l'incidence cumulée dans le groupe rifapentine était 84% plus faible que dans le groupe contrôle ($p=0,02$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes contrôle et rifampicine. *Même si l'administration d'une prophylaxie ne dispense pas d'un suivi clinique des cas contact, cette étude apporte des résultats extrêmement prometteurs grâce au très grand volume de patients. La rifapentine pourrait modifier le traitement préventif et curatif de la MH.*

Gangrène de Fournier : recherche de portes d'entrées à court et moyen terme

La Gangrène de Fournier (GF) est une infection nécrotique du tissu mou, rapidement progressive, atteignant les zones périnéales, péri-anales, génitales et abdominales, dont la porte d'entrée peut être uro-génitale, cutanée, abdominale ou idiopathique. Dans cette étude rétrospective menée dans un centre de référence parisien, Mongereau et al [16] décrivaient les caractéristiques cliniques et microbiologiques des GF vues entre 2006 et 2020. Au total, 290 cas de dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes étaient vues, dont 61 cas de GF. La mortalité était de 28%. Une orchidectomie était nécessaire dans 16% des cas, une stomie de dérivation dans 46%. La porte d'entrée était le plus souvent cutanée (27,8%), les causes uro-génitales et colo-rectales représentant 19,6% et 13,1% des cas. La localisation était le plus souvent périnéale (57%), plus rarement abdominale seule (5%), souvent multifocale (38%). Des comorbidités étaient très fréquemment retrouvées, notamment un diabète (28,8%), une immunodépression (25%), un cancer (21%), une obésité (23%). L'infection était le plus souvent polymicrobienne (63%). Trois diagnostics de cancer étaient faits au décours de la prise en charge de la GF, illustrant la nécessité d'explorations digestives, y compris à distance du sepsis. *Cette étude offre un aperçu d'une pathologie rare mais grave, dont le diagnostic doit être fait de manière urgente, en cherchant notamment une cause uro-génitale ou colo-rectale, bien que la porte d'entrée cutanée soit la plus fréquente dans cette série.*

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 2023 des revues suivantes (NEJM, Lancet Infectious Diseases, Lancet, Lancet Global Health, BJD, JAMA, JEADV, JAAD, STI, STD, CID, J

Clinical Microbiology, PNTD, INT J STD AIDS, OFID, CMI, J Travel Med, Trop Med Inf Dis, Am J of Trop Dis Hyg) et adressage d'experts. Tous les résumés des articles sélectionnés en première lecture sont accessibles sur le site du GriDIST. Une sélection finale est proposée après discussion avec le référent de la section infectiologique des Annales de Dermatologie et Vénérologie dans cette revue.

Remerciements : Docteur Pascal Del-Giudice, Professeur Olivier Chosidow

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

- [1] Mitjà O, Alemany A, Marks M, Lezama Mora JI, Rodríguez-Aldama JC, Torres Silva MS, et al. Mpox in people with advanced HIV infection: a global case series. *Lancet Lond Engl* 2023;401:939–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00273-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00273-8).
- [2] Carrubba S, Geevarghese A, Solli E, Guttha S, Sims J, Sperber L, et al. Novel severe oculocutaneous manifestations of human monkeypox virus infection and their historical analogues. *Lancet Infect Dis* 2023;23:e190–7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00869-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00869-6).
- [3] Zeggagh J, Ferraris O, Salmona M, Tarantola A, Molina J-M, Delaugerre C. Second clinical episode of hMPX virus in a man having sex with men. *Lancet Lond Engl* 2023;401:1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00509-3).
- [4] Raccagni AR, Canetti D, Mileto D, Tamburini AM, Candela C, Albarello L, et al. Two individuals with potential monkeypox virus reinfection. *Lancet Infect Dis* 2023;23:522–4. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00185-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00185-8).
- [5] Álvarez-López P, Borrás-Bermejo B, López Pérez L, Antón A, Piñana M, García-Pérez J, et al. Suspected case of monkeypox reinfection versus reactivation in a immunocompetent patient, Barcelona, 2022. *Int J STD AIDS* 2023;9564624231162426. <https://doi.org/10.1177/09564624231162426>.
- [6] Courdurié A, Buscot M, Gonfrier G, Courjon J, Oncioiu C, Demonchy E, et al. MPox virus: an unusual aetiology of peritonitis. *Sex Transm Infect* 2023;99:285–6. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2022-055704>.
- [7] Wilber E, Rebolledo PA, Kasinathan V, Merritt S, Titanji BK, Aldred B, et al. Utility of a Viral Vesicular Panel Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Monkeypox, Herpes Simplex, and Varicella Zoster Viruses. *Open Forum Infect Dis* 2023;10:ofad140. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad140>.
- [8] Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, et al. Postexposure Doxycycline to Prevent Bacterial Sexually Transmitted Infections. *N Engl J Med* 2023;388:1296–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211934>.
- [9] Wang C, Liu T, Wang Z, Li W, Zhao Q, Mi Z, et al. IL-23/IL23R promote macrophage pyroptosis and Th1/Th17 cell differentiation in mycobacterial infection. *J Invest Dermatol* 2023:S0022-202X(23)02062-6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.04.019>.
- [10] Pan CX, Hussain SH. Recurrent reactive infectious mucocutaneous eruption: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2023:S0190-9622(23)00514-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.03.027>.
- [11] Lyra MR, Oliveira LFA, Schubach AO, Sampaio RN, Rodrigues BC, Hueb M, et al. A randomized, controlled, non-inferiority, multicenter trial of systemic versus intralesional treatment with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2023:ciad253. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad253>.
- [12] Kadearu R, Yano H, Kinjo M. Abdominal Pain and Patechial Rash in a 95-Year-Old Farmer.

JAMA 2023;329:1510–1. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4195>.

[13] Teker B, de Vries H, Heijman T, van Dam A, Schim van der Loeff M, Jongen VW. Spontaneous clearance of asymptomatic anogenital and pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae*: a secondary analysis from the NABOGO trial. *Sex Transm Infect* 2023;99:219–25. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2022-055488>.

[14] Shapiro SB, Laurie C, El-Zein M, Franco EL. Association between male circumcision and human papillomavirus infection in males and females: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2023:S1198-743X(23)00149-0. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.028>.

[15] Wang L, Wang H, Yan L, Yu M, Yang J, Li J, et al. Single-Dose Rifapentine in Household Contacts of Patients with Leprosy. *N Engl J Med* 2023;388:1843–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205487>.

[16] Mongereau M, Hua C, Urbina T, Woerther PL, Pelegrin T, de'Angelis N, et al. Abdominoperineal necrotizing soft tissue infection: A single-centre retrospective study of 61 patients including short- and medium-term source of infection check. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2023;37:e463–5. <https://doi.org/10.1111/jdv.18729>.