

réalités

n° 315

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier: Pathologies d'importation

Coordination : J.-J. Morand

Comment prendre en charge un lymphome B cutané ?

Réactions cutanées au vaccin anti-Covid



AVANCER SE PROJETER SOURIRE



**Inhibiteur
anti-IL-23 SÉLECTIF,
100 % HUMAIN**, indiqué
dans le **psoriasis** et le
rhumatisme psoriasique¹



Une **EFFICACITÉ**
et une **TOLÉRANCE**
confirmées dans
le **PSORIASIS**
jusqu'à **5 ANS**¹



Un **DOSAGE UNIQUE** et
seulement **6 injections**
sous-cutanées/an¹

Administration 1 fois toutes les 8 semaines en entretien. Pour les patients souffrant d'un rhumatisme psoriasique et présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.



Une **EFFICACITÉ** et une
TOLÉRANCE évaluées
dans le **RHUMATISME**
PSORIASIQUE
jusqu'à **2 ANS**¹

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE¹

TREMFYA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-santé.fr.

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE¹

TREMFYA®, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond anti-rhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-santé.fr.

Liste I. Remb Séc Soc à 65% selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. **PIH à 1 an** - Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'avis de la Commission de Transparence sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* AMM dans le psoriasis obtenue le 10 novembre 2017 et AMM dans le rhumatisme psoriasique obtenue le 20 novembre 2020. 1. Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA®.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguine, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousset,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morillon,
Dr N. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2022

Sommaire

Novembre 2022

n° 315

Cahier 1

LE DOSSIER

Pathologies d'importation

6 Éditorial

J.-J. Morand

8 Dermatologie tropicale en France métropolitaine

J.-J. Morand

25 Actualités dermatologiques des arboviroses

K. Diallo, A. Bertolotti

37 Ulcère de Buruli, leishmanioses cutanées du Nouveau Monde et mycoses rares d'Amazonie

A. Valois, J. Destoop,
M. Bourne-Watrin, C. Lamoureux,
A. Dupont, R. Blaizot, P. Couppe

45 Actualités en infections sexuellement transmissibles

A. Bertolotti, E. Joly et le GrDIST

53 Conseils aux voyageurs en 2022, à la reprise du tourisme dans un monde post-pandémique

V. Bérot, G. Monsel

59 En pratique, on retiendra



REVUES GÉNÉRALES

61 Comment prendre en charge un lymphome B cutané ?

J. Al-Hage, M. Bagot

69 Réactions cutanées au vaccin anti- Covid

A.-S. Darrigade

Un cahier 2 "SpeedOuest
Compte rendu de la soirée du 15 septembre 2022"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 60.

Image de couverture :
©Lucian Coman@shutterstock.com

Le dossier – Pathologies d'importation

Éditorial



J.-J. MORAND

Service de Dermatologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne,
TOULON.

La dermatologie tropicale englobe les affections sévissant préférentiellement dans la zone intertropicale, qui sont le plus souvent d'origine infectieuse. En fait, les dermatoses "tropicales" sont globalement bien moins fréquentes que les dermatoses cosmopolites (eczéma, impétigo, gale, dermatophytoses, varicelle...), que le séjour dans des situations de chaleur, d'humidité ou de promiscuité rend d'autant plus prévalentes et sévères.

L'intérêt de l'étude de ce cadre nosologique repose justement sur l'importance de faire la distinction entre une maladie commune et une infection potentiellement à risque épidémique. L'actualité de la "variole du singe" en témoigne. Nul ne sait ce que l'avenir nous réserve après ces années de pandémie Covid-19 du fait, d'une part, des mutations naturelles des agents infectieux et, d'autre part, de modifications épidémiologiques liées à la fois à l'extension des habitats humains, aux chevauchements des biotopes, à l'adoption de nouvelles pratiques ("nouveaux animaux de compagnie", voyages intercontinentaux rapides et multiples, création de résistances par l'utilisation abusive des antibiotiques en médecine humaine et animale...) et, enfin, à cause du réchauffement climatique dont la réalité s'impose désormais.

En conséquence, devant un malade de retour des tropiques *a fortiori* fébrile, il importe d'avoir toujours le réflexe de se protéger et de l'isoler (notamment des piqures de moustiques). En effet, le voyageur occasionnel (mais aussi le migrant qui retourne en vacances dans son pays d'origine) peut développer des infections contagieuses soit vectorielles, soit interhumaines, dont la fréquence augmente proportionnellement à la prise de risque (alimentaire, sportive ou sexuelle).

Devant un symptôme aussi banal que le prurit, aussi polyfactoriel qu'un œdème locorégional, parfois aussi différé qu'une lymphangite nodulaire, il faudra savoir rechercher une maladie exotique. Des syndromes sont parfois plus évocateurs, telles les dermatoses rampantes ou les ulcérations génitales. Il importe chaque fois de bien connaître les diverses étiologies de ces cadres syndromiques, de hiérarchiser les explorations en fonction évidemment de l'épidémiologie locale. Les migrants peuvent importer des affections tropicales plus rares comme les mycoses exotiques ou les mycobactéries (lèpre, ulcère de Buruli), les bilharzioses ou les trypanosomiasés humaines car la durée prolongée du séjour rend possible la transmission de la maladie dont l'incubation est le plus souvent longue.

Ce dossier de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* est structuré en cinq parties :

>>> La première est réalisée par le service de dermatologie de l'hôpital militaire Sainte-Anne dont l'expertise tropicale est ancienne grâce aux missions extérieures et aux téléconsultations pour la Marine nationale et depuis quelques années pour MSF (Médecins sans frontières) ; elle se limite à la dermatologie tropicale en France métropolitaine. Certains syndromes (dermatose rampante) ou infections (Monkeypox) sont détaillés et un arbre décisionnel selon le cadre syndromique est dressé.

>>> La deuxième est réalisée par le service de dermatologie du CHU de la Réunion dont l'expérience est grande en matière d'arboviroses à tropisme cutané (dengue, chikungunya, zika...).

>>> La troisième est élaborée par le service de dermatologie du CHU de Guyane qui fait référence, notamment en ce qui concerne les leishmanioses du Nouveau Monde, certaines mycoses exotiques et l'infection à *Mycobacterium ulcerans*.



Place du village, Côte d'Ivoire (coll. J.-J. Morand).

>>> La quatrième permet, grâce à des arbres décisionnels, une démarche pragmatique face aux infections sexuellement transmissibles.

>>> Enfin, la dernière a été rédigée par le service de dermatologie du CHU de

la Pitié-Salpêtrière, dont l'expertise en matière de médecine du voyage est reconnue internationalement. Elle propose des recommandations afin d'éviter de contracter ces maladies potentiellement graves lors d'un séjour sous les tropiques.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

Dermatologie tropicale en France métropolitaine

RÉSUMÉ : La démarche diagnostique face à des manifestations cutanéomuqueuses survenant chez un malade vivant en France métropolitaine, de retour et/ou originaire d'un pays tropical est complexe, d'une part car elles peuvent révéler une infection exotique potentiellement épidémique comme en témoigne l'actualité de la "variole du singe", d'autre part car les modes d'expression sont variés, et enfin car les étiologies sont nombreuses.

Il s'agit soit de pathologies contractées au cours d'un séjour touristique ou professionnel, soit de maladies que le migrant développait déjà dans son lieu d'origine mais dont la découverte s'est faite en France. Il s'agit alors souvent de malades à peau génétiquement pigmentée (peau dite noire), la plupart sont français venus des départements et territoires d'outre-mer. En France, les migrants ou leurs descendants sont issus principalement du continent africain.



J.-J. MORAND

Service de Dermatologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne,
TOULON.

■ Exanthème/éruption fébrile

L'exanthème fébrile constitue la véritable urgence diagnostique [1]. Sur peau très pigmentée, la visibilité de l'érythème est moins bonne et se traduit parfois par un teint grisâtre ou orangé, un aspect velouté à jour frisant [2]. Le purpura et l'ictère sont mieux visualisés, surtout sur la muqueuse buccale et les conjonctives respectivement. La démarche diagnostique d'un exanthème est probabiliste et guidée par le contexte épidémique et l'épidémiologie locale des maladies infectieuses éruptives, par le lieu de séjour et les activités sur place (baignade, alimentation...), par l'âge du malade, par l'analyse des facteurs de risque du patient (multipartenariat, homosexualité, toxicomanie), du statut vaccinal et du degré d'immunité (infections opportunistes...), par la notion de prise médicamenteuse, et évidemment par le tableau clinique et biologique.

Il faut en effet toujours éliminer une toxidermie afin de stopper rapidement le médicament imputable : un syndrome

d'hypersensibilité, une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome de Stevens-Johnson, même un syndrome de Lyell peuvent donner initialement le change avec un exanthème infectieux. Au retour des tropiques et évidemment d'un site épidémique, en présence de signes hémorragiques, il faut savoir évoquer une fièvre hémorragique virale et hospitaliser le malade en urgence dans une structure de pathologie infectieuse et tropicale équipée de secteurs protégés et d'un laboratoire de biologie performant.

L'aspect clinique de l'exanthème a globalement une faible valeur prédictive de l'étiologie à l'exception de certains tableaux cliniques assez stéréotypés (comme le mégalérythème). L'aspect de l'érythème de type roséoliforme, morbiliforme ou scarlatiniforme oriente tout de même la démarche étiologique.

1. Infections virales

Les arboviroses (chikungunya, dengue et zika) sont abordées dans un autre

chapitre. Il faut retenir qu'il existe des formes graves, que la lutte anti-vecto-rielle est fondamentale, notamment contre le moustique tigre *Aedes albopictus* qui a disséminé à travers le monde et en particulier en France. La suppression des gîtes larvaires est l'affaire de tous.

>>> Poxviroses

● L'émergence du **Monkeypox** en Afrique était connue [3]. La survenue de la maladie après le retour d'un séjour en zone d'endémie a déjà été rapportée (4 observations après un voyage au Nigeria, 2 au Royaume-Uni, 1 en Israël et 1 à Singapour, puis à nouveau des cas au Royaume-Uni toujours en provenance du Nigeria avec cette fois-ci des transmissions interhumaines, notamment chez un personnel de santé ayant motivé l'utilisation d'antiviraux brincidovir et tecovirimat) mais la description de cas en Europe et en Amérique chez des sujets n'ayant pas voyagé a fait récemment la une des médias [4-7].

L'épidémie s'accélère : 6 027 cas de variole du singe ont été signalés dans le monde entre le 1^{er} janvier et le 4 juillet, dont plus de 80 % sur notre continent. Le dernier bulletin épidémiologique de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) fait état de 3 décès.

L'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne sont les pays les plus touchés au monde, avec plus de 1 000 cas chacun selon les chiffres du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). Au 7 juillet 2022, 721 cas ont été confirmés en France dont 2 enfants et 4 femmes. 81 % ont présenté une éruption génito-anale, 74 % une éruption sur une autre partie du corps, 79 % une fièvre et 75 % des adénopathies. Parmi les cas investigués, 34 sont immunodéprimés, 174 sont séropositifs au VIH (27 %). Aucun cas n'est décédé. 98 % des cas pour lesquels l'orientation sexuelle est renseignée sont survenus chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). 118 sont des cas

secondaires, c'est-à-dire rapportant avoir été en contact avec un cas de variole du singe dans les 3 semaines précédant la survenue des symptômes. En l'absence habituelle de variole du singe en Europe et de lien rapporté par les cas identifiés avec une zone à risque, le contexte européen actuel suggère une contamination en Europe.

Une polémique concerne d'ailleurs le nom de cette infection : les épidémiologistes argumentent que l'hôte principal n'est pas le singe, les cliniciens, au vu des formes cliniques européennes, considèrent que la symptomatologie n'est pas celle de la variole. Néanmoins, cette orthopoxvirose peut être particulièrement impressionnante (**fig. 1**) et ressemble beaucoup et de plus en plus à la variole humaine. Les épidémies rapportées en République démocratique du Congo (RDC) concernaient surtout les jeunes garçons en forêt qui ne bénéficiaient pas de la protection vaccinale antivariolique et se contaminaient au contact des singes, des rongeurs ou des écureuils qu'ils chassaient puis mangeaient. La maladie a essaimé ensuite au Libéria, en Côte d'Ivoire, en Sierra Leone, au Nigeria, au Bénin, au Cameroun, au Gabon et au Sud Soudan avec l'appari-



Fig. 1 : Forme sévère avec atteinte muqueuse et pulmonaire de Monkeypox chez un adulte en République démocratique du Congo (coll. J.-J. Morand, Médecins sans frontières, téléexpertise).



Fig. 2 : Monkeypox au Sierra Leone (coll. J.-J. Morand, Médecins sans frontières, téléexpertise).

tion d'une transmission interhumaine et d'une nouvelle souche virale. En 2003, aux États-Unis, une mini-épidémie pauci-symptomatique concernant une quarantaine d'individus (surtout des enfants) était causée par la transmission accidentelle du virus Monkeypox à partir d'espèces de gros rats, importés illégalement du Ghana, vers d'autres rongeurs (nommés chiens de prairie) dans une animalerie américaine.

En Afrique, après une incubation moyenne de 8 jours puis un exanthème fébrile peu visible, le sujet développe des papules monomorphes de nombre variable (jusqu'à plus de 100), d'extension plutôt centrifuge, d'évolution ombiliquée (**fig. 2**). L'atteinte du visage et des extrémités est assez caractéristique (**fig. 3**). Il existe de fréquentes adénopathies, notamment cervicales, sensibles ou douloureuses. On peut observer une atteinte oculaire à type de kératoconjonctivite, une atteinte buccale ou génitale. Les complications à type de surinfection cutanée ou digestive, l'atteinte respiratoire ou neurologique entraînent une mortalité estimée actuellement à 10 %.

Le diagnostic biologique est rarement fait en pratique sur le terrain dans les pays à faibles ressources ; il est désormais basé sur la technique de PCR.

taltz[®]
(ixékizumab)
injectable



INDICATIONS

DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.⁽¹⁾

Dans cette indication, Taltz[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.⁽²⁾

DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.⁽¹⁾

Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 31/01/2022.

DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Taltz[®] seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).⁽¹⁾

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de Taltz[®] (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.⁽³⁾

DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (SPONDYLOARTHRITE AXIALE RADIOGRAPHIQUE)

Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.⁽¹⁾

DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE

Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).⁽¹⁾

La place de Taltz[®] (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^e intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1^{re} intention, et alors que l'étude COAST-V avait prévu un groupe de traitement par adalimumab,
- et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre indications et d'intolérance aux anti-TNF.⁽⁴⁾

La Commission souligne que Taltz[®] (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab).

Chez les patients atteints de spondylarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre Taltz[®] (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).

**POUR LES PATIENTS
ATTEINTS DE PSORIASIS
EN PLAQUES MODÉRÉ
À SÉVÈRE**

Clear Satisfaction*

Une efficacité maintenue et une rapidité d'action
démonstrée sur la peau.⁽¹⁾

*Une satisfaction claire

VIVACTIS INNOVATIONS

Taltz® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2° alinéa du Code de la sécurité sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr). Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie.

Dans le traitement du rhumatisme psoriasique, du psoriasis en plaques de l'adulte, de la spondyloarthrite ankylosante et de la spondyloarthrite axiale non radiographique, Taltz® est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

- 1.** Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz®. **2.** Taltz® : Avis de la Commission de Transparence du 5 octobre 2016. **3.** Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 19 mai 2021. **4.** Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020.

LILLY France S.A.S.

24, boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél : 01 55 49 34 34
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 €
RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Lilly

Le dossier – Pathologies d'importation



Fig. 3 : Atteinte acrale sévère chez un enfant en République démocratique du Congo mais l'atteinte palmoplantaire est présente aussi dans la varicelle, bien que moins profuse (coll. J.-J. Morand, Médecins sans frontières, téléexpertise).

Le principal diagnostic différentiel est constitué par la varicelle qui diffère pourtant par son aspect plus polymorphe (**tableau I**). Elle comporte en effet des vésicules entourées d'un halo érythémateux évoluant en plusieurs poussées de façon plutôt centripète, expliquant les lésions d'âge différent. L'atteinte muqueuse, notamment du palais et celle des extrémités (cuir chevelu, paumes et plantes), est tout à fait caractéristique de la varicelle (contrairement à ce qui est énoncé dans certains ouvrages et même dans les récentes alertes d'organismes de santé publique) bien qu'elle soit moins profuse que dans le Monkeypox en Afrique [8].

La cryptococcose et l'histoplasmosse cutanée, surtout chez le sidéen, pourraient simuler une poxvirose en raison de l'évolution volontiers ombiliquée des papules mais le tableau est d'apparition moins brutale et persiste de façon chronique jusqu'aux complications viscérales. Pour être complet il ne faut pas oublier comme diagnostic différentiel la "grande simulatrice" ou syphilis

secondaire (d'ailleurs la syphilis était nommée "grande vérole" et la variole "petite vérole"!) et le pian, tréponématose endémique qui sévit dans la même zone géographique.

• Très différentes car beaucoup plus limitées dans le nombre et l'extension des lésions, les **autres poxviroses** s'observent également plus volontiers chez le migrant ou au retour d'un voyage : il faut citer l'orfi, comportant généralement une ou deux lésions digitales ombiliquées, après contact avec les brebis lors de la fête de l'Aïd el-Kebir, le Camelpox chez les éleveurs de dromadaires, le Cowpox chez les bergers mais désormais aussi au contact des nouveaux animaux de compagnie (NAC), notamment de rongeurs (rat, furet), avec des formes plus diffuses chez l'atopique ou l'immunodéprimé. Les *Molluscum contagiosum* sont fréquents chez les enfants atopiques mais n'induisent pas de fièvre ; ils constituent chez l'adulte un marqueur de risque d'infection sexuellement transmissible (IST), en particulier lorsqu'ils se localisent au périnée.

	Varicelle	Monkeypox	Variole	Cowpox
Incubation (jours)	10-21	4-14	7-17	7-12
Durée de l'éruption cutanée	10-21 jours	14-28 jours	14-28 jours	6-8 semaines
Signes généraux	+ / ++	+ / ++	+++ / +	+ / -
Fièvre (°C)	38-39	38,5-40,5	> 40	38-39
Adénopathies	+ / -	+++	+	+ / -
Lymphangite	0	0	0	+
Apparence des lésions	Lésions superficielles, contours irréguliers	Lésions ombiliquées enchâssées dans le derme : macule, papule, pustule, vésicule et croûte		Macule inflammatoire évoluant vers papule ombiliquée, vésicule, voire pustule avec centre nécrotique
Type d'éruption/distribution des lésions	Généralisée prurigineuse / centripète en plusieurs poussées : lésions d'âge différent sur un même territoire cutané	Généralisée / centrifuge en une seule poussée : lésions de même âge		Localisée : visage, cou, épaules
Lésions palmoplantaires	+	++	++	0
Mode de transmission	Aérosol, cutané (peau lésée / saine)	Cutané (peau lésée / saine), aérosol	Aérosol, cutané (peau lésée / saine), fomites	Cutané (peau lésée / saine)
Transmission interhumaine	+++	+	+++	0

Tableau I : Caractéristiques cliniques comparées de la varicelle et des poxviroses.

2. Infections bactériennes

>>> Staphylococcie/scarlatine

Les pyodermites sont un des principaux motifs de consultation au retour des tropiques. Elles ne constituent pas une affection proprement tropicale mais leur incidence est plus forte dans les pays chauds et humides, *a fortiori* en situation de promiscuité, et les formes rencontrées sont volontiers plus sévères.

La scarlatine connaît actuellement une résurgence, notamment au sein des populations immigrées. Après une incubation courte, la maladie se manifeste subitement par une fièvre élevée et une angine douloureuse suivie 1 à 2 jours après par un érythème débutant aux plis de flexion, s'étendant au périnée ("en caleçon"), au visage (sauf le pourtour de la bouche), aux extrémités (sauf les paumes des mains et les plantes des pieds) puis diffus, parsemé de micropapules rouges donnant un aspect granité à la palpation. La langue recouverte d'un enduit blanc épais présente ensuite une décapitation de la périphérie vers le centre prenant une couleur rouge framboisée au bout de quelques jours. La desquamation des extrémités se fait en "doigts de gants". Le diagnostic est posé devant la découverte du streptocoque A bêta-hémolytique au prélèvement de gorge.

Les toxines staphylococciques déterminent l'expression clinique : formes exfoliantes (*staphylococcal skin scalded syndrome* ou syndrome de l'enfant ébouillanté), rash toxiques (tampon périodique), localisations musculaires, osseuses ou cardio-pulmonaires favorisées par la toxine de Panton-Valentine (PVL). L'ecthyma se définit par une ou plusieurs lésions comportant une croûte épaisse noirâtre adhérente. Outre le staphylocoque, plusieurs processus infectieux peuvent être en cause, notamment le *Pseudomonas aeruginosa* (*ecthyma gangrenosum*). La lésion peut en outre simuler une escarre d'inoculation ou la lésion initiale du charbon (anthrax).

>>> Charbon

Cette infection due à *Bacillus anthracis* (dont les spores peuvent survivre dans le sol de très nombreuses années), sous haute surveillance en raison du risque de guerre biologique, demeure exceptionnelle même si elle est endémique sous les tropiques. La forme observée est le plus souvent cutanée, touche volontiers de jeunes bergers et se traduit par une lésion bulleuse d'évolution nécrotique associée à une fièvre importante. L'atteinte pulmonaire par inhalation des spores fait toute la gravité de la maladie malgré l'absence de transmission interhumaine, car le taux de mortalité est estimé à 90 % par lymphadénopathie médiastinale hémorragique et septicémie charbonneuse. Les formes décrites en France de façon sporadique et exceptionnelle sont pour l'instant autochtones.

>>> Rickettsioses

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*) se reconnaît par l'escarre d'inoculation après morsure par la tique noire du chien, ou tache noire de Pieri, l'éruption très fébrile maculopapuleuse puis purpurique du tronc, des membres et notamment des paumes et des plantes. Elle peut comporter de nombreuses atteintes viscérales. L'éruption est plus discrète dans la fièvre à tiques africaine (*Rickettsia africae*) observée en Afrique australe mais les escarres d'inoculation y sont volontiers multiples. Le typhus épidémique à poux (*Rickettsia prowazekii*), le typhus murin à puce (*Rickettsia mooseri*), la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses à tiques (*Rickettsia rickettsii*) peuvent comporter un exanthème. La doxycycline reste l'antibiotique de référence.

>>> Typhoïde

Les fièvres typhoïde et paratyphoïde sont causées par des bactéries appartenant au genre *Salmonella*, respectivement aux sérotypes *Typhi*, *Paratyphi A*, *B*, *C* dont le réservoir est strictement humain. La

contamination résulte le plus souvent de l'ingestion d'eau ou d'aliments ayant subi une contamination fécale d'origine humaine. Les épidémies frappent principalement les pays à faibles ressources. On estime à plus de 20 millions de cas annuels de fièvre typhoïde dans le monde. En France (déclaration obligatoire), 100 à 150 cas sont répertoriés chaque année chez des voyageurs ou des personnes originaires de zones d'endémie (Afrique, Asie, Amérique latine).

La typhoïde se traduit par une fièvre continue (en plateau à 40 °C sans accélération du pouls), accompagnée de céphalées, d'anorexie, d'abattement (*tuphos*, "torpeur" en grec) et de douleurs abdominales avec diarrhée ou constipation. On peut observer un exanthème roséoliforme et une angine ulcéreuse indolore. Le taux de mortalité (perforations digestives, hémorragies, encéphalite, myocardite, ostéite notamment chez le drépanocytaire) est de 10 % en l'absence de traitement antibiotique efficace. En Asie du Sud-Est et dans le sous-continent indien, plus de 90 % des souches isolées sont de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones.

Après guérison, 5 % des individus continuent à héberger des *Salmonella typhi* (essentiellement au niveau de la vésicule biliaire) et à les excréter épisodiquement dans les selles, ce qui peut être à l'origine de cas secondaires. La prévention repose sur la surveillance épidémiologique et la lutte contre le "péril fécal" (distribution d'eau de qualité, traitement des eaux usées, pasteurisation des aliments, règles d'hygiène pour les travailleurs de la restauration). Le vaccin anti-typhoïdique, bien toléré, octroie en une seule injection un taux de protection durant 3 ans de 60 % en zone d'endémie.

>>> Leptospiroses

Les leptospiroses sont des zoonoses de répartition mondiale mais dont l'incidence est bien supérieure sous les tropiques : elle atteint 1 cas pour

Le dossier – Pathologies d'importation

100 000 habitants en France métropolitaine alors que dans les DOM-TOM, elle peut être 50 fois plus élevée ! Les formes cliniques sont multiples et polymorphes, ce qui rend leur évocation plus difficile. Le réservoir animal est sauvage (rongeurs) et domestique (chiens, bétail) ; les animaux éliminent les leptospires dans leurs urines et contaminent le sol et l'eau. La transmission chez l'homme se fait plutôt de façon indirecte par la pénétration cutanée (souillure d'une plaie) ou muqueuse, dans le cadre de professions exposées (égoutiers, vétérinaires) ou de pratiques sportives en eau douce. Il existe de nombreux sérovars, les plus représentés en France étant *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *grippotyphosa*, *canicola* et *australis*.

Il n'y a pas de tableau clinique spécifique mais on décrit une forme pseudogrippale d'évolution classiquement favorable comportant surtout une fièvre élevée, des céphalées et des arthromyalgies, parfois un exanthème avec conjonctivite. Une forme ictérique apparaît au 3^e jour avec, en plus de la symptomatologie précédente, une hépatonéphrite, parfois une méningo-encéphalite ou une myocardite et même des manifestations hémorragiques. L'association d'une polynucléose neutrophile, d'une thrombopénie parfois profonde, d'une cytolyse hépatique, d'une atteinte rénale et d'une élévation des CPK est très évocatrice. La PCR sang/urines permet le diagnostic de certitude. L'antibiothérapie utilise soit de la ceftriaxone, soit de l'azithromycine ou une doxycycline.

3. Infections parasitaires

>>> Trichinellose

La trichinose à *Trichinella spiralis* souffre souvent d'un retard au diagnostic. La parasitose peut comporter, outre les diarrhées puis les myalgies fébriles avec asthénie, une éruption exanthématique généralisée, un œdème facial prédominant aux paupières, une urticaire, des hémorragies sous-unguéales

en flammèche et une conjonctivite. Les principales complications, qui peuvent engager le pronostic vital, sont neurologiques (signes déficitaires focaux, encéphalopathie) et cardiaques (myocardite, embols artériels ou pulmonaires). Sur le plan biologique, on observe une hyperéosinophilie volontiers majeure et une élévation des enzymes musculaires.

Les principaux cas autochtones de trichinose sont liés à la consommation de viande de sanglier mal cuite et les épidémies constatées en France entre 1985 et 1998 totalisant plus de 2 300 cas étaient causées par de la viande de cheval importée. Les cas récents rapportés en France ont été contaminés à l'étranger en consommant du porc au Laos, du phacochère au Sénégal, de l'ours au Groenland !

>>> Helminthiases

Les helminthiases impliquées dans le déclenchement d'éruption urticariforme fébrile avec éosinophilie sont surtout représentées par les bilharzioses (fièvre des safaris, de Katayama), les distomatoses et l'anguillulose. Il importe d'y penser précocement chez le migrant, *a fortiori* en cas d'immunodépression.

■ Dermatoses prurigineuses

Le prurit avec ou sans lésion visible est certainement un des motifs les plus fréquents de consultation.

1. Prurit/prurigo

>>> Piqûres d'arthropodes

Le plus souvent, il est aisé de relier le prurit à une ou des piqûres d'arthropodes, que l'espèce ait été ou non identifiée, que l'expression clinique soit monomorphe (à type de prurigo *mitis* ou *strophulus*) ou très variée. L'évolution est généralement favorable sous émouillants, dermocorticoïdes et antihistaminiques. Du fait du grattage et des conditions d'hy-

giène parfois précaires, la surinfection est fréquente et se traduit volontiers par un ecthyma (à *Streptococcus pyogenes* ou à *Staphylococcus aureus*) dont l'évolution creusante et la diffusion imposent une antibiothérapie.

>>> Dermatites vésicantes

Ces réactions cuisantes résultent de l'écrasement d'un coléoptère, *Paederus sabaeus*, sur le tégument libérant une toxine. Elles s'observent surtout en zones tropicales, à la fin de la saison des pluies et à la tombée de la nuit lorsque les insectes sont attirés par les lumières. Elles se traduisent par des placards eczématiformes (**fig. 4**) parfois bulleux, initialement bien limités, qui régressent lentement avec de possibles réactivations. On observe parfois des pseudo-épidémies et c'est le caractère figuré des lésions et l'anamnèse qui font poser le diagnostic. Le traitement comporte l'application de dermocorticoïde et la prise d'antihistaminique.

Plus cosmopolites, les cantharides entraînent une symptomatologie assez proche. La papillonite (ou lépidoptérisme) à *Hylesia metabus* (papillon cendre) en Amérique du Sud et *H. anaphae* en Afrique se traduit par des lésions similaires mais résulte du contact avec les poils urticants de ces papillons nocturnes tropicaux. En Europe, on rencontre une problématique semblable avec les chenilles processionnaires du pin. Les atteintes oculaires ou respiratoires sont plus sévères, en particulier chez le sujet allergique. Un prurigo peut



Fig. 4 : Dermite vésicante à *Paederus* (coll. J.-J. Morand).

résulter de toutes ces dermites par eczématisation secondaire.

>>> Scabiose

La scabiose est cosmopolite mais elle reste actuellement la principale cause de prurigo au retour des tropiques. Il existe des tableaux évocateurs même parfois quasi pathognomoniques comme les nodules scabieux des organes génitaux. Les sillons ne sont pas toujours visibles mais c'est à leur extrémité qu'on peut apercevoir, au dermoscope, le sarcopte. Cliniquement, il s'agit d'un eczéma avec tout le polymorphisme que cela implique. Toute la difficulté repose sur les formes simulant une folliculite, une dysidrose, un psoriasis ou un lichen, *a fortiori* si elles sont isolées sans notion de cas familiaux.

Le principal critère diagnostique reste le prurit volontiers vespéral et localisé à des sites bastions (premiers espaces interdigitaux, seins, emmanchures, fesses et organes génitaux externes) résistant ou même s'aggravant suite à une corticothérapie locale : il faut discuter alors un traitement d'épreuve antiscabieux comportant à la fois de l'ivermectine à doses suffisantes (3 mg/10 kg de poids en prise unique répétée 12 j après) et un topique antiparasitaire (perméthrine ou benzoate de benzyle) associé à un déparasitage domiciliaire et au traitement des sujets contacts. Le risque de la gale, surtout chez l'enfant, est l'impétiginisation des lésions. Chez l'adulte, c'est un marqueur de risque d'infection sexuellement transmissible.

Il ne faut pas confondre la scabiose avec la dermatite des baigneurs en mer tropicale (*seabather's eruption*) rapportée essentiellement dans les Caraïbes, provoquée par les "bourgeons" de cnidaires (correspondant principalement à des méduses mais aussi à des coraux et des anémones) pouvant passer à travers les tissus, qui libèrent des toxines sous la pression du maillot et induisent une réaction polymorphe mi-urticiforme,

mi-eczématiforme susceptible d'être confondue avec la gale d'autant plus que plusieurs membres d'une même famille sont atteints. La prophylaxie est évidemment le rinçage immédiat après le bain.

>>> Onchocercose

L'onchocercose ou "gale filarienne" s'observe plutôt chez le migrant originaire d'un foyer tropical où prolifèrent les simuliés qui transmettent le parasite *Onchocerca volvulus*. Elle comporte initialement un prurit évoluant par poussées, prédominant à la ceinture pelvienne, à la face postéro-externe des membres supérieurs et au dos. Secondairement apparaissent des placards lichénifiés en "peau de crocodile" typiquement rétro-trochantériens, lombo-fessiers (fig. 5) ou à la face externe des bras, des papulo-pustules croûteuses impétiginisées par le grattage, une dyschromie hétérogène en "peau de léopard" puis des onchocercomes ou nodules durs indolores où gîtent les filaires adultes.

La longue période d'incubation silencieuse et la présence d'une atteinte oculaire facilitent l'évocation du diagnostic, motivant une biopsie cutanée exsangue à la recherche de microfilaries, une biop-



Fig. 5 : Onchocercose : notez les zones de lichénification lombaire, trochantérienne et le nodule dorsal chez un Ivoirien (coll. J.-J. Morand).

sie d'onchocercome et une sérologie pan-filarienne.

L'onchocercose constitue encore, avec le trachome, la rougeole et la carence en vitamine A, la principale cause de cécité dans les pays en développement. L'utilisation massive d'ivermectine (150 mg/kg tous les 3 à 6 mois) pour éradiquer l'endémie a induit des résistances. En 2000, la découverte de l'implication d'une bactérie *Wolbachia*, symbiote pour la reproduction d'*Onchocerca volvulus*, a motivé l'utilisation simultanée de doxycycline (200 mg/j/6 semaines).

>>> Bilharziose

La bilharziose, ou schistosomiase, peut concerner plus facilement le voyageur. La dermatite cercarienne, qui se traduit par un prurit fugace, correspond à la pénétration des furcocercaires lors du bain infestant en eau douce. Après un cycle complexe durant quelques semaines, le malade présente un tableau immuno-allergique fébrile pseudo-grippal comportant un prurit diffus et des lésions urticariennes avec hyperéosinophilie. Il y a ensuite focalisation viscérale (digestive pour *Schistosoma mansoni*, urologique pour *Schistosoma haematobium*, hépatique pour *Schistosoma japonicum*). On peut alors observer des localisations cutanées à type de papulo-nodule périnéal typiquement vulvaire volontiers confondues avec des condylomes ou de prurigo dit "en éclaboussures" par embol parasitaire.

Le diagnostic est posé sur l'histologie objectivant un granulome centré sur le parasite, la sérologie et la découverte des bilharzies dans les selles, les urines ou par biopsie rectale. La prévention demeure fondamentale (absence de baignade en eau douce en zone endémique, protection vestimentaire lors de traversée de rivière ou marigot).

>>> Trypanosomias

● La trypanosomiase humaine africaine (THA) est exceptionnellement révélée

Le dossier – Pathologies d'importation

par un prurit diffus mais il faut y penser parfois chez le touriste au retour d'un safari en Afrique de l'Est devant la découverte d'une hyper-IgM dans le cadre d'un tableau polymorphe aigu (myocardite et hépatite fébrile, macules érythémateuses ou trypanides en fait rarement visibles) causé par *Trypanosoma rhodesiense*.

La maladie du sommeil est décrite surtout en zone d'endémie, Afrique centrale ou de l'Ouest, mais peut aussi être observée chez le migrant. Due à *Trypanosoma gambiense* (transmis par une glossine ou mouche tsé-tsé), lentement progressive, elle se traduit par une lésion d'inoculation après piqûre de glossine (mouche tsé-tsé) ou trypanome, une fièvre récurrente, des adénopathies suivies de troubles neuropsychiques, notamment du sommeil.

De 1980 à 2004, 26 cas de THA importés ont été rapportés en France, 24 étaient dus à la forme africaine de l'Ouest à *Trypanosoma gambiense*, 15 concernaient des Africains immigrés, les autres cas des européens expatriés.

● **La maladie de Chagas** (trypanosomiase humaine américaine) est une zoonose due à un protozoaire *Trypanosoma cruzi* transmis par les matières fécales des insectes du genre *Triatoma spp.* (notamment à l'occasion de leur piqûres avec déjections ou lors de la consommation d'aliments ou boissons contaminés par leurs fèces) ou bien au décours d'une transfusion sanguine, d'une transplantation d'organe ou encore par voie transplacentaire.

L'infection est généralement contractée dans l'enfance. La phase aiguë est rarement symptomatique mais peut être révélée par le signe de Romana quasi pathognomonique en zone endémique (du Mexique à l'Argentine en passant par la Guyane française), qui se traduit par un œdème unilatéral bipalpébral. On peut observer des adénopathies, une hépatosplénomégalie. Un tiers des patients infectés développera une mala-

die chronique affectant principalement le myocarde, le système nerveux central et le tractus digestif. Les thérapeutiques (benznidazole et nifurtimox) sont assez toxiques.

Les cas d'importation en Europe restent rares mais des études ont révélé en Suisse, en Espagne et en Italie qu'au sein des populations originaires de zones endémiques la prévalence variait entre 4,2 et 12,6 %. Le risque est faible pour les voyageurs. Il faut éviter de boire des jus de fruits frais. Lors de treks, camping ou nuitées chez l'habitant, il faut se protéger des insectes la nuit et dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

>>> Ciguatera

Il s'agit d'une intoxication alimentaire après consommation de certains poissons tropicaux du Pacifique et des Caraïbes, contaminés par la microalgue *Gambierdiscus toxicus* présente dans les récifs coralliens, et surtout de leurs prédateurs (ichtyosarcotisme). Après une incubation courte de quelques heures surviennent des signes gastro-intestinaux, une asthénie, un prurit surtout palmoplantaire (d'où l'appellation de "gratte" en Nouvelle-Calédonie), des myalgies, des paresthésies péri-buccales et des extrémités, et des sensations de brûlure ou de décharge électrique au contact d'objets froids (pathognomonique).

Des tableaux de polynévrite ou de polyradiculonévrite ont été décrits. Les complications cardiaques à type de bradycardie et d'hypotension peuvent entraîner une défaillance cardio-circulatoire.

Dermatoses "rampantes"

1. Larva migrans et larva currens

Devant des sillons serpiginieux, on distingue classiquement les *larva migrans* cutanées (*larbush*, *creeping disease*) ankylostomiennes des *larva currens*



Fig. 6 : Larva migrans ankylostomienne au retour de Guadeloupe (coll. J.-J. Morand).



Fig. 7 : Larva currens strongyloïdienne au retour de Thaïlande (coll. J.-J. Morand).

strongyloïdiennes (**tableau II**). En réalité autant les premières (**fig. 6**) sont aisément évoquées et rarement confondues avec un eczéma ou une folliculite (car il existe une forme pustuleuse), autant le caractère fugace des secondes (**fig. 7**) est particulièrement trompeur et fait qu'elles sont plus souvent confondues avec une urticaire, ce qui peut être particulièrement grave si une corticothérapie est prescrite (risque d'anguillulose maligne)!

La prévention des *larva migrans* consiste à interposer une natte entre le sable et la peau car elles sont transmises le plus souvent par les larves émises dans les fèces de chiens parasités. La prophylaxie de la *larva currens* est plus complexe et repose sur la lutte contre le péril fécal humain. Des études épidémiologiques, réalisées par sérologie au sein de populations migrantes originaires de zones d'endémie, ont révélé une séroprévalence d'anguillulose (ou strongyloïdose) variant entre 11 et 42 %. Il faut rappeler



RUBOZINC

Gluconate de zinc

15 mg

Indiqué en cas
d'**acné inflammatoire**
de sévérité
mineure et moyenne
et d'**acrodermatite**
entéropathique.



Voie orale



Compatible
avec l'exposition
solaire



Remboursé à 30%
par la sécurité
sociale
Prescription médicale
facultative



Boîte de **60** gélules

POSOLOGIE**

ACRODERMATITE ENTÉROPATHIQUE

1 gélule par jour au moins jusqu'à la puberté.
Au moment de la puberté, **2 gélules par jour**.
Après cette phase de croissance, il est possible de
revenir à 1 gélule par jour sous contrôle de la zincémie
plasmatique.

ACNÉ

2 gélules par jour pendant 3 mois, puis
1 gélule par jour.

MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale

La gélule doit être prise avec un grand verre d'eau, à
distance des repas (plus de 2 heures si possible).

Le gluconate de zinc peut être prescrit dans une **acné inflammatoire** très légère à moyenne
en cas de contre indication ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux*.

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

*Conformément à la recommandation de bonne pratique sur le traitement de l'acné par voie locale et générale publiée par la Haute Autorité de Santé Décision HAS n°2015.0148/DC/SBPP du 10 juin 2015.

**La prise de ce médicament est déconseillée chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route liée à la forme gélule.

AMM n° 3400937054454 (boîte de 60 gélules)

Titulaire de l'A.M.M.
Labcatat
ZAC du Font de l'Orme
1198, avenue du docteur Maurice Donat
06250 MOUGINS FRANCE

Exploitant
Laboratoire des GRANIONS
Le Mercator
7, rue de l'Industrie
98000 MONACO

Pour une information complète sur
ce médicament, consultez le RCP
disponible sur le site <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou flashez ce QR code.



Le dossier – Pathologies d'importation

Larva migrans	Larva currens
<i>Ancylostoma braziliense</i> , <i>caninum</i> (chien) <i>A. ceylanicum</i> (chat)	<i>Strongyloides stercoralis</i> <i>S. fulleboni</i> (singe) <i>S. myopotomi</i> (ragondin)
Larve issue des fèces de chiens parasités errants sur les plages tropicales, pénétrant la peau	Larve issue des fèces d'animaux ou d'hommes parasités (Asie > Afrique > Amérique) ou réinfestation endogène intestinale ou périnéale
Sillons : • Fins et longs (10 cm x 5 mm) • Progression lente (qq cm/j) • Permanents; disparition en qq semaines • Localisation sur les zones au contact du sable de la plage (plantes > fesses > tronc) • Eczématisation et impétiginisation fréquentes	Sillons : • Épais, courts (5 cm x 20 mm) • Progression rapide (10 cm/h) • Fugaces (qq heures + récurrences) • Périnée > fesses > cuisses > lombes, abdomen • Volontiers associés à une symptomatologie digestive et à un syndrome immuno-allergique
Diagnostic clinique	Parasitologie des selles/méthode de concentration de Baermann; éosinophilie fluctuante; ± sérologie
Guérison spontanée (sauf si <i>larva migrans</i> viscérale) Ivermectine 200 mg/kg en une prise unique ou albendazole 400 mg/j/3 j	Risque d'anguillulose maligne chez l'immunodéprimé. Albendazole avec 2 ^e cure à 3 semaines ou ivermectine

Tableau II : Comparatif *larva migrans*/*larva currens*.

que le dépistage – et en cas de doute le traitement systématique par ivermectine – est fondamental avant instauration d'un traitement immunosuppresseur (surtout corticothérapie mais désormais aussi biothérapies).

2. Loase

La loase peut se révéler également par la migration sous-cutanée (**fig. 8**) ou sous-conjonctivale de la filaire adulte (*Loa loa*) sous forme d'un sillon unique, long et fin (10 x 1 cm) de déplacement rapide (1 cm/min). Elle résulte de la piqûre douloureuse diurne d'un taon *Chrysops* en forêt équatoriale de l'Afrique de l'Ouest. L'incubation est longue de



Fig. 8 : Loase sous-palpébrale (coll. E. Lightburn).

plusieurs mois. Elle est plus souvent évoquée sur un lymphœdème circonscrit ou œdème de Calabar. Le traitement par ivermectine doit être prudent car il y a risque d'encéphalite immuno-allergique si la microfilarémie est élevée.

Le diagnostic biologique de loase est basé sur la découverte d'une microfilarémie par prélèvements sanguins diurnes (10-14 h) et analyse sur frottis mince ou goutte épaisse, parfois après technique de concentration, et la détection d'anticorps dirigés contre des antigènes pan-filariens.

3. Gnathostomose

L'homme est un hôte accidentel de *Gnathostoma spinigerum*, helminthiase animale endémique en Asie du Sud-Est surtout en Thaïlande et au Japon, suite à la consommation de poisson d'eau douce cru ou insuffisamment cuit. La symptomatologie est variée à type initialement de douleurs épigastriques avec vomissements et anorexie, de fièvre, puis de *larva migrans* cutanée, d'œdèmes localisés prurigineux ou douloureux et migrants (panniculites à éosinophiles). Les localisations viscérales se traduisent par des atteintes neurologiques (radiculomyélites, encéphalites et méningites à éosinophiles), oculaires et pulmonaires.

La sérologie n'est pas facilement disponible. Le traitement fait appel à l'albendazole et désormais à l'ivermectine mais il nécessite plusieurs cures.

4. Myiases

Les myiases rampantes se traduisent plutôt par des papulo-nodules prurigineux se déplaçant de quelques centimètres par jour en dessinant une ligne tortueuse volontiers ecchymotique. En dermatoscopie, on peut deviner les épines chitineuses de ces asticots, larves de mouches *Gasterophilus*.

Elles se distinguent des myiases furunculoides africaines souvent localisées au niveau de la ceinture ou de la bretelle de soutien-gorge (la prophylaxie consistant à repasser le linge exposé à la ponte des mouches) et dont le diagnostic est souvent rétrospectif devant un pseudo-furoncle (**fig. 9**) car les larves de *Cordylobia anthropophaga* ("ver de Cayor", "African tumbu fly") (**fig. 10**) peuvent s'extraire spontanément de la peau contrairement aux myiases américaines à *Dermatobia hominis* ("ver macaque", "human bot fly") (**fig. 11**) qui ont des crochets, dont les formes profuses justifient l'utilisation de l'ivermectine afin d'éviter la chirurgie.



Fig. 9 : Myiase furonculoïde au retour du Sénégal (coll. J.-J. Morand).



Fig. 10 : Myiase africaine *Cordylobia anthropophaga* (coll. J.-J. Morand).



Fig. 11 : Myiase guyanaise *Dermatobia hominis* (coll. J.-J. Morand).

■ Ulcération

1. Leishmaniose.

Les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde sont décrites dans l'article suivant.

2. Ulcération avec lymphangite nodulaire

Un cadre syndromique très particulier est celui de la lymphangite nodulaire (**tableau III**). La dissémination lymphatique en chapelet dite "sporotrichoïde"

(terme mal choisi considérant la rareté de cette mycose mais forme clinique typique de cette infection) répond à de nombreuses étiologies; elle est dominée au retour des tropiques par la leishmaniose, notamment guyanaise.

La **sporotrichose** est une mycose due à un champignon dimorphique (ce qui signifie qu'il prend deux aspects morphologiques différents suivant la température : filaments à 25 °C ou levures à 37 °C), *Sporothrix schenckii*, dont la pénétration se fait aussi par voie cuta-

née (végétaux, plus rarement griffure animale) expliquant la fréquente localisation aux membres ou aux parties découvertes. Elle est cosmopolite mais se voit surtout en Amérique latine (Mexique, Brésil) et se traduit par un nodule sur le site d'inoculation (**fig. 12**), d'évolution ulcérée et/ou végétant ou verruqueux. La dissémination le long d'un trajet lymphatique est évocatrice. En cas d'immunodépression et en particulier de sida, l'extension généralisée notamment osseuse, muqueuse, oculaire ou viscérale est possible. Comme pour la

	Leishmaniose guyanaise	Sporotrichose	Mycobactériose à <i>M. marinum</i>	Nocardiose
Géographie	Guyane, Amazonie	Foyers/Amérique du Sud, États-Unis, Afrique, Chine, Australie, Inde	Cosmopolite	Cosmopolite, États-Unis ++
Hôte	Travailleurs forestiers, orpailleurs, militaires		Pêcheurs, aquariophiles, granulome des piscines	Traumatisme
Transmission	Piqûre/phlébotome	Inoculation/plante, chat, rongeurs, arthropodes...	Inoculation/poissons, crustacés, eau douce ou salée	Inoculation/sol
Clinique	Incubation 1 mois; papule indolore non prurigineuse d'évolution squameuse puis ulcéro-croûteuse + adénopathie puis ± cordon lymphangitique et nodules sous-cutanés linéaires	Incubation qq jours à qq semaines; nodule d'évolution ulcérée ou végétante, placard verruqueux ou dissémination lymphangitique (1/2); rarement adénopathie	Incubation qq semaines à qq mois; papulo-nodule indolore lupioïde d'évolution verruqueuse puis dissémination lymphangitique; pas d'adénopathie; parfois atteinte ostéo-articulaire	Placard végétant puis nodules lymphangitiques avec fistulisation et émission de grains
Biologie	Frottis (Giemsa): corps de Leishman intra-macrophagiques, histologie: granulome, cultures (NNN, RPMI) → isoenzymes / zymodèmes/ PCR	Examen direct: corps en cigare; histologie (Gomori/PAS): granulome de Splendore-Hoeppli; cultures (Sabouraud): hyphes septés	Examen direct (Ziehl): BAAR +; histologie: granulome tuberculoïde; culture (Lowenstein) → PCR	Examen direct: filaments ramifiés Gram+; culture (Sabouraud + Lowenstein) longue > 14 j
Traitement	Pentamidine ou dérivés stibiés ou amphotéricine B	Itraconazole	Rifampicine + clarithromycine + amikacine	Triméthoprime-cotrimoxazole

Tableau III : Principales étiologies infectieuses du syndrome de dissémination lymphangitique.

Le dossier – Pathologies d'importation



Fig. 12 : Sporotrichose au retour d'Amérique du Sud (coll. J.-J. Morand).

plupart des mycoses exotiques, on note une réaction granulomateuse épithélioïde et gigantomycetomateuse volontiers suppurée autour de l'élément fongique qui peut être visualisé de façon indirecte par un aspect de corps astéroïde.

L'infection à *Nocardia brasiliensis* et la maladie des aquariophiles à *Mycobacterium marinum* sont plus cosmopolites.

3. Tuberculose cutanée

Chez un sujet originaire de zones d'endémie, devant une adénopathie fistulisée (scrofuloderme) ou une tuméfaction sous-cutanée (gomme) (**fig. 13**) évoluant vers une ulcération à bords décollés laissant sourdre un liquide caséux, devant des placards verruqueux, des lésions polymorphes lupoldes d'histologie granu-



Fig. 13 : Gommages tuberculeux avec scrofuloderme chez un enfant ivoirien (coll. J.-J. Morand).

lomateuse, une dermohypodermite chronique, il faut savoir l'évoquer et réaliser les prélèvements microbiologiques ainsi qu'une PCR qui permettront le diagnostic de tuberculose cutanée. Le scrofuloderme est soit ganglionnaire (écrouelles), soit ostéo-articulaire (de localisation surtout rachidienne). Les mycobactérioses environnementales (notamment *Mycobacterium scrofulaceum*) constituent un diagnostic différentiel.

4. Ulcère de Buruli

L'ulcération à *Mycobacterium ulcerans* (ou ulcère de Buruli) est une infection émergente notamment en Afrique de l'Ouest et, même si son importation est rarissime, il convient de dépister cette maladie précocement afin d'éviter d'importantes séquelles. Sa description en Guyane est ancienne et elle est de ce fait décrite dans l'article suivant.

5. Diphtérie cutanée

La transmission de *Corynebacterium diptheriae* se fait par voie directe par des gouttelettes de salive. La transmission par contact à partir de lésions cutanées est exceptionnelle. L'angine diphtérique est la forme clinique habituelle avec production de fausses membranes adhérentes qui entraînent un risque d'obstruction des voies respiratoires. La diphtérie cutanée se développe généralement sur des plaies déjà existantes. L'ulcération est douloureuse, arrondie à bords indurés (**fig. 14**). Les complications toxiques



Fig. 14 : Diphtérie cutanée après un séjour dans la famille au Sénégal (coll. J.-J. Morand).

(paralysies vélopalatines ou de l'accommodation, polyradiculonévrite, myocardite) font toute la gravité de la maladie. L'identification de l'espèce, la recherche du gène de la toxine *TOX* par PCR et de la production de toxine *in vitro* ainsi que la déclaration sont obligatoires.

6. Tréponématoses endémiques

Les tréponématoses endémiques évoluent en trois phases comme la syphilis, mais s'en distinguent par une transmission non vénérienne, l'absence de transmission congénitale, d'accidents tertiaires cardiovasculaires et neurologiques. La sérologie est en tout point identique à celle de la syphilis.

Le **pian**, endémique dans les régions tropicales chaudes et humides (forêts, plaines côtières) atteint les enfants entre 4 et 14 ans et est dû à *Treponema pertenue* par contamination directe le plus souvent. Le chancre d'inoculation siège le plus souvent aux membres inférieurs et s'accompagne d'une adénopathie satellite. Il peut guérir avec une cicatrice achromique ou se transformer en lésion secondaire bourgeonnante entourée d'éléments plus petits (maman-pian). Trois semaines après, apparaissent des lésions papillomateuses et végétantes, rouges, humides (pianomes ou *framboesia*), diffuses, nombreuses (**fig. 15**) et des lésions kératosiques fissurées, douloureuses (pian crabe) aux extrémités, sur-



Fig. 15 : Pianomes en République de Côte d'Ivoire (coll. J.-J. Morand).

tout aux talons. L'atteinte muqueuse est rare. Des lésions plus tardives, polymorphes, sèches, papuleuses, squameuses, circonscrites coexistent ou se succèdent (pianides). La phase tertiaire survient après une latence variable et se traduit par des hyperostoses (goundou) ou des gommages destructrices (gangosa).

Le **bejel** sévit parmi les populations nomades des régions sèches semi-désertiques du Moyen-Orient et d'Afrique (zone sahélienne). L'agent responsable est la variété M de *Treponema pallidum*, la contamination directe et indirecte (ustensiles de cuisine). Le chancre est exceptionnel. Les manifestations secondaires sont surtout muqueuses (buccales, à type d'érosions hémorragiques de la lèvre inférieure, ou papillomateuses sur la langue ou les commissures labiales, anogénitales) et plus rarement des plis. Après une latence de plusieurs années, surviennent des gommages cutanés et des os longs, des lésions figurées papulo-squameuses et des nodosités articulaires.

La **pinta** ou **caraté**, due à *Treponema carateum*, s'observait en Amérique latine (vallées chaudes avec cours d'eau du Venezuela, Mexique et Colombie). Outre une contamination directe, l'hypothèse d'une transmission par un insecte vecteur avait été évoquée. Le chancre, plaque érythémato-squameuse à bordure infiltrée, siège à la face et aux extrémités. La phase secondaire se traduit par une leucomélanodermie diffuse (lésions blanc rosé et foncées bleuâtres). À la phase tertiaire persistent indéfiniment des macules vitiligoïdes symétriques, surtout des membres.

7. Ulcération génitale/infections sexuellement transmissibles

Les infections sexuellement transmissibles (IST) constituent un cadre bien identifié. Elles sont assez facilement évoquées lorsque la lésion est située sur les organes génitaux et survient peu après un rapport sexuel à risque. Toute

la difficulté est d'évoquer l'IST lorsque la lésion est non génitale et l'anamnèse non pertinente. Inversement, toute ulcération génitale n'est pas une IST ! Des algorithmes sont proposés dans l'article suivant.

■ "Pied tropical"

Les mycoses exotiques, les affections à mycobactéries et les filarioses lymphatiques concernent plutôt le sujet originaire des tropiques plutôt que le touriste car elles ont une contagiosité relativement faible et/ou un long délai d'incubation. Elles concernent volontiers les extrémités : le mal perforant lépreux, le pied de Madura (mycétome), l'éléphantiasis en sont les prototypes !

1. Lèpre

L'infection à *Mycobacterium leprae* concerne tant la peau que les nerfs. La mycobactérie se multiplie dans les cellules de Schwann. Or, lors des réactions de restauration de l'immunité dite "reverse", une inflammation importante se crée au sein des troncs nerveux qui s'hypertrophient et sont comprimés dans leurs gaines ou dans certaines zones fibro-musculaires inextensibles comme le canal poplité externe, le canal carpien, le canal épitrochléen... Cela entraîne des paralysies, notamment du nerf sciatique poplité externe (steppage), du nerf médian (main de singe), du nerf ulnaire (griffe cubitale), du nerf facial (inocclusion palpébrale). En outre, l'infiltration bacillaire nerveuse favorise une diminution de la sensibilité thermo-algique distale avec apparition de troubles trophiques et notamment de maux perforants.

Les traumatismes, les brûlures entraînent des mutilations, des amputations qui aboutissent au pied lépreux. Mais cela survient tardivement et l'évolution d'une lèpre chez le migrant originaire de zone d'endémie se fait surtout devant une ou plusieurs macules hypochromes hypoesthésiques ou présen-



Fig. 16 : Lèpre borderline lépromateuse chez un lycéen d'origine comorienne à Marseille (coll. J.-J. Morand).

tant une hyposudation (fig. 16), devant un placard infiltré avec chute des poils, devant plusieurs papulo-nodules persistants notamment aux lobes des oreilles.

2. Mycoses exotiques

>>> Les **mycétomes** sont dus à des champignons (eumycétomes) ou à des bactéries filamenteuses saprophytes du sol (actinomycétomes). D'évolution chronique et survenant après une longue incubation, ils résultent de l'inoculation par des épiphytes subdésertiques au pied le plus souvent. La main est plus rarement touchée mais toutes les topographies peuvent s'observer (cuir chevelu, fesses, épaules, scrotum). Progressivement et de manière indolore, se développe une tuméfaction sous-cutanée qui se fistulise avec émission d'un matériel séro-sanguinolent contenant des granules de couleur et d'aspect variant suivant les agents pathogènes (fig. 17). La lésion progresse, atteignant le fascia, le muscle et l'os.

Les grains noirs sont toujours fongiques (*Madurella mycetomatis*, *Leptosphaeria senegalensis*), les grains rouges, beiges et jaunes sont toujours bactériens (*Actinomyces pelletieri*, *Streptomyces somaliensis* et *Nocardia brasiliensis*).

Le dossier – Pathologies d'importation



Fig. 17 : Eumycétome à grains noirs chez un Sénégalais (coll. J.-J. Morand).

sis), seuls les grains blancs posent problème car certains sont fongiques (*Scedosporium apiospermum*), d'autres bactériens (*Actinomyces madurae*). En pratique, l'identification de la coloration des grains n'est pas toujours évidente cliniquement et il vaut mieux effectuer une biopsie qu'on coupe en deux parties, une pour l'histologie et une pour la microbiologie. La coloration par hématoxyline-éosine est généralement suffisante pour étudier les grains mais on peut être amené à pratiquer des colorations spécifiques : PAS, Gomori-Grocott, Gram. On différencie facilement les grains fongiques (filaments de 2 à 4 microns de diamètre avec parfois présence de vésicules) des grains actinomycotiques (filaments de plus petit diamètre). L'aspect de certains grains permet de porter un diagnostic d'espèce mais la culture et désormais la PCR facilitent l'identification, fondamentale car le traitement est très différent (antifongiques sur une période prolongée pour les eumycétomes, antibiotiques généralement sulfaméthoxazole/triméthoprime pour les actinomycétomes).

Le principal diagnostic différentiel est constitué par la chromo (blasto) mycose (*Cladosporium carrionii*, *Fonsecaea*

pedrosoi, *Fonsecaea compacta*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa*) car elle survient aussi essentiellement chez les ruraux après blessure par des végétaux ou des débris de bois (Madagascar, Amérique centrale et du Sud, Antilles, Afrique équatoriale, Australie et Asie) et comporte des plaques hyperkératosiques verruqueuses, des nodules ou des plaques d'aspect cicatriciel extensives siégeant le plus souvent aux membres inférieurs.

>>> La **scytalidiose** est une mycose rencontrée souvent aux Antilles, due à des moisissures à filaments septés *Scytalidium dimidiatum* et son proche variant *S. hyalinum* vivant sur le sol. Elle se traduit par une kératodermie farineuse assez caractéristique lorsqu'elle concerne les mains où elle atteint les plis de flexion interphalangiens et palmaires, généralement bilatérale contrairement à la dermatophytie palmaire plus typiquement unilatérale.

L'atteinte plantaire, également bilatérale, peut facilement simuler des pieds "mocassins" dermatophytiques (fig. 18). L'onychopathie est volontiers étendue et pigmentée, touchant tous les ongles des orteils, de façon bilatérale, avec très souvent une onychodystrophie irréversible et parfois invalidante car diagnostiquée trop tardivement.

Après traumatisme, sur terrain immuno-déprimé ou diabétique, on peut observer des phœohyphomycoses généralement indolores, d'évolution enkystée ou abcé-



Fig. 18 : Scytalidiose chez un homme originaire de Martinique (coll. J.-J. Morand).

dée, d'aspect végétant et papillomateux après incision. Non seulement son diagnostic est difficile mais elle résiste souvent aux antifongiques classiques.

3. Filarioses lymphatiques

Les filarioses lymphatiques dans leur expression classique atteignent peu le voyageur. Il faut y penser chez le migrant devant des épisodes récurrents de lymphœdèmes des membres surtout inférieurs ou des organes génitaux avec hyperéosinophilie. L'évolution se fait lentement vers l'éléphantiasis (fig. 19). Il s'agit de l'une des plus grandes endémies



Fig. 19 : Éléphantiasis de filariose lymphatique (coll. J.-J. Morand).



Fig. 20 : Tungose au retour de Madagascar (coll. J.-J. Morand).

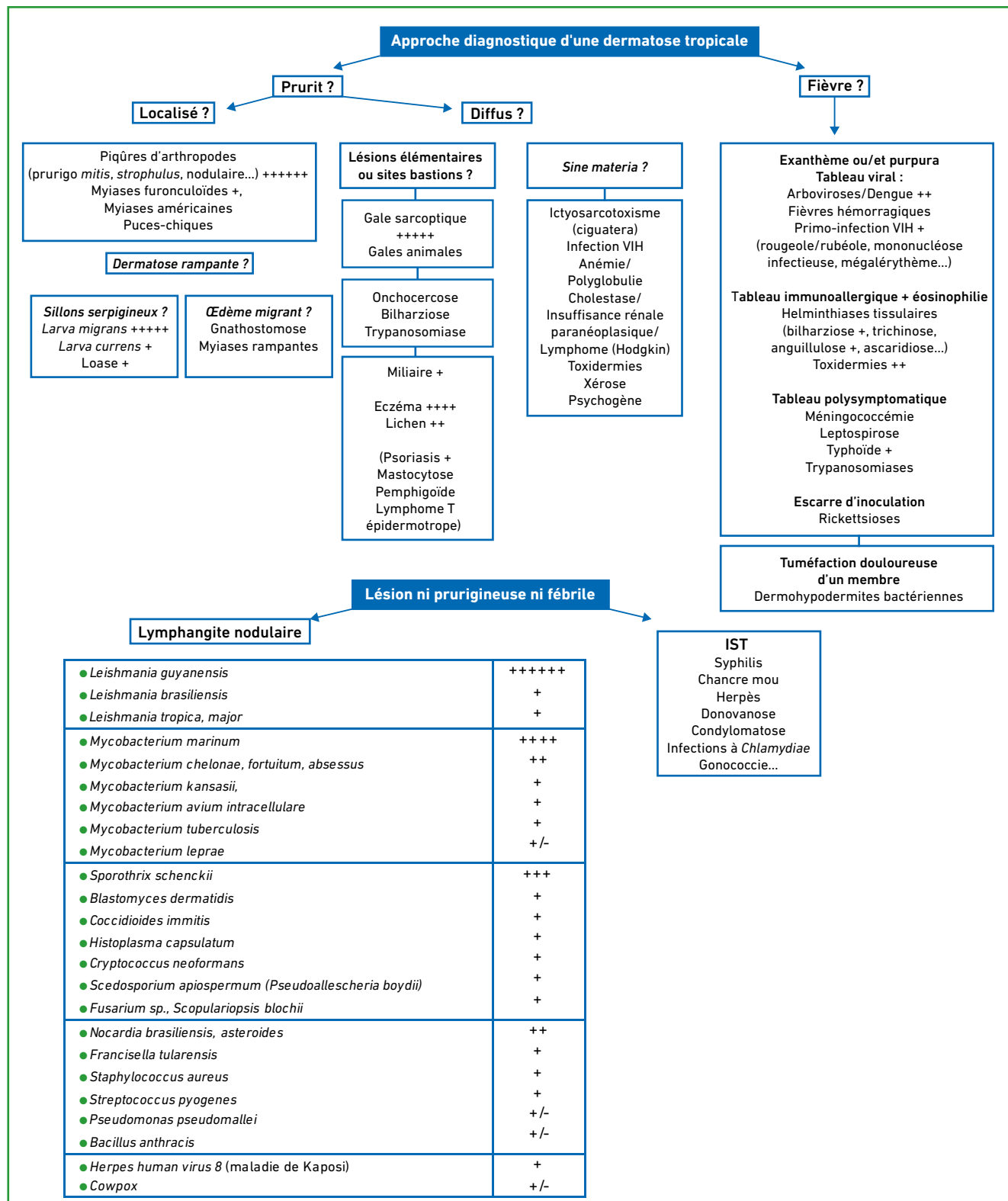


Fig. 21 : Arbre décisionnel.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

parasitaires tropicales concernant 120 millions de personnes dont le tiers souffre de manifestations chroniques stigmatisantes et invalidantes. 15 millions développent un éléphantiasis qui peut s'ulcérer et 25 millions d'hommes présentent des lymphœdèmes génitaux (principalement une hydrocèle du scrotum).

Le programme fondé sur l'administration massive de médicaments filaricides (diéthylcarbamazine ou ivermectine + albendazole) à un rythme au moins annuel dans les zones à risque, afin de réduire la charge sanguine en microfilaires des populations ciblées pour interrompre la transmission de la parasitose, n'a pas permis l'élimination de cette parasitose. La lutte contre les vecteurs (*Culex* en Afrique, Asie, Amérique; *Aedes* en Océanie) reste complexe. Le diagnostic biologique est fondé sur la découverte au frottis ou à la goutte épaisse d'une microfilarémie après prélèvements sanguins nocturnes (sauf pour la variété *W. bancrofti pacifica* qui est apériodique) et leucoconcentration, ainsi que sur la sérologie pan-filarienne.

4. Dracunculose

La dracunculose est due à un nématode proche des filaires, *Dracunculus medinensis*, dont le ver adulte (dit de Médine ou de Guinée) peut mesurer jusqu'à un mètre, migre sous la peau et émerge en général au niveau de la cheville. Il émet des œufs qui suivent un cycle *via* un crustacé d'eau douce, le Cyclops. C'est son ingestion qui permet la contamination humaine. La prévention consiste à couvrir les puits d'eau

potable, ce qui a permis l'éradication de la maladie : seuls 25 cas ont été notifiés à l'OMS en 2016 (Éthiopie, Soudan du Sud, Tchad).

5. Tungose

La tungose ou infestation par *Tunga penetrans* (puce-chique originaire du Nouveau Monde, transportée au XV^e siècle en Afrique et en Asie) se traduit par le développement habituellement plantaire ou sur les orteils d'un ou de plusieurs nodules blanchâtres centrés par un point noir (correspondant à l'abdomen et l'orifice de ponte de l'insecte) (**fig. 20**) qu'on peut apercevoir au dermoscope. L'exérèse des insectes est facile par curetage mais les formes profuses bénéficient d'une cure d'ivermectine.

■ Conclusion

Le principal message de ce panorama des maladies tropicales à tropisme cutanéomuqueux susceptibles d'être observées en France métropolitaine est d'y penser au retour d'un voyage ou chez le migrant, de se protéger et d'isoler le malade *a fortiori* s'il est fébrile, de référer au centre d'infectiologie de proximité en cas de signes de gravité ou de suspicion de risque épidémique. Il faut rester clinique, syndromique (**fig. 21**) et demander alors les explorations (sérologie, parasitologie, histologie...) qui permettront de poser le diagnostic étiologique et de prescrire la thérapeutique, la vaccination ou la prophylaxie adaptées ou bien de corriger le traitement présomptif débuté en urgence.

BIBLIOGRAPHIE

- MORAND JJ. Pathologie dermatologique au retour d'un voyage sous les Tropiques. *Rev Med Interne*, 2011;32 Suppl 2:S216-S223.
- MORAND JJ. Dermatologie tropicale sur peau noire en France métropolitaine. *Ann Dermatol Vénereol*, 2006;133:925-931.
- MORAND A, DELAIGUE S, MORAND JJ. Panorama des poxvirus: émergence du Monkeypox. *Med Sante Trop*, 2017;27:29-39.
- BEER EM, RAO VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019;13:e0007791.
- MAULDIN MR, McCOLLUM AM, NAKAZAWA YJ *et al.* Exportation of Monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis*, 2022;225:1367-1376.
- ADLER H, GOULD S, HINE P *et al.* Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*, 2022;22:1153-1162.
- BUNGE EM, HOET B, CHEN L *et al.* The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 2022;16:e0010141.
- MORAND JJ. La varicelle comporte-t-elle une atteinte palmo-plantaire? *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012;139:227-228.

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

Le dossier – Pathologies d'importation

Actualités dermatologiques des arboviroses

RÉSUMÉ: Les arboviroses correspondent à un groupe d'infections virales transmises par des arthropodes dont les manifestations cliniques sont variées : patient asymptomatique, syndrome polyalgique fébrile, fièvre hémorragique ou encore méningoencéphalite. L'éruption cutanée et le prurit sont fréquents, bien que non spécifiques.

Les principales arboviroses sont la dengue, le chikungunya et le virus Zika. Le changement climatique modifie l'étendue de ces pathologies sur des territoires où elles étaient jusqu'alors inhabituelles, comme en France métropolitaine.



K. DIALLO, A. BERTOLOTTI

Service de Maladies infectieuses –
Dermatologie – CeGIDD,
CHU de la Réunion site SUD, LA RÉUNION.

Un arbovirus est un virus qui se transmet entre des hôtes vertébrés par l'intermédiaire d'hématophages [1]. Le catalogue international des arbovirus répertorie 534 arbovirus appartenant à une douzaine de familles différentes, dont environ 150 ont une importance en médecine humaine et vétérinaire [2]. Selon la classification virologique actuelle, certains sont pathogènes pour l'homme parmi les arbovirus : 17/28 parmi les *Togaviridae*, 38/68 parmi les *Flaviviridae*, 64/252 parmi les *Bunyaviridae*, 6/77 parmi les *Reoviridae*, 6/71 parmi les *Rhabdoviridae*.

Certains virus ne sont pas transmis par des vecteurs hématophages et peuvent être confondus avec des arbovirus car ils évoluent dans les mêmes zones géographiques et sont très pathogènes pour l'homme. C'est le cas des virus responsables de fièvres hémorragiques telles qu'Ebola, Marburg (*Filoviridae*), Lassa (*Arebaviridae*) et *Hantavirus*. Les arthropodes sont les réservoirs de ces virus. Les quatre principaux groupes d'arthropodes vecteurs sont les tiques, les moustiques, les phlébotomes et les culicoïdes. Les principales arboviroses rencontrées ainsi que leurs caractéris-

tiques sont présentées dans le **tableau I**. Les arbovirus sont ubiquitaires, avec une densité variable. Chacun occupe une zone géographique limitée, aucun n'est cosmopolite. Ils sont cependant plus fréquents dans les zones tropicales.

Les infections par arbovirus peuvent être asymptomatiques, ce qui entraîne probablement un sous-diagnostic. Les principaux syndromes cliniques sont :

- le syndrome polyalgique fébrile ou “dengue-like” ;
- les fièvres hémorragiques ;
- les méningo-encéphalites.

Un même virus peut entraîner plusieurs syndromes.

Il existe en pratique deux tests diagnostiques [3] : la PCR et la sérologie, qui met en évidence des IgM à partir de J5 et des IgG à partir de J10. Il existe cependant des réactions croisées entre les arboviroses entraînant des faux positifs et des phénomènes de stimulation polyclonale. La PCR et la RT-PCR ne sont positives qu'à la phase initiale virémique. Ces arboviroses se présentent principalement à travers un exanthème diffus, mais nous verrons que certains éléments

Le dossier – Pathologies d'importation

Famille	Genre	Virus	Zone géographique	Vecteur	Syndrome clinique
Flaviviridae	Flavivirus	Virus de la dengue	Zone intertropicale	<i>Aedes aegypti</i>	Aigu fébrile, hémorragique
		Encéphalite japonaise	Asie du Sud-Est	<i>Culex</i>	Méningoencéphalite
		Amaril	Afrique et Amérique intertropicale	<i>Aedes</i>	Aigu fébrile, hémorragique
		West Nile	Afrique, Europe, Asie, Australie et Moyen-Orient	<i>Culex</i>	Méningoencéphalite
		Encéphalite de Saint-Louis	Amérique	<i>Culex</i>	Méningoencéphalite
		Virus Murray Valley	Nouvelle-Guinée et Australie	<i>Culex</i>	Aigu fébrile et méningoencéphalite
		Virus Kunjin	Australie		Méningoencéphalite
		Virus de la maladie de la forêt de Kyasanur	Inde	Tiques <i>Haemaphysalis</i>	Aigu fébrile, hémorragique
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya			Aigu fébrile
		O'Nyong Nyong	Afrique sub-saharienne	<i>Anopheles</i>	Aigu fébrile
		Virus Sindbis	Europe, Afrique, Asie, Australie, Moyen-Orient	Moustiques	Aigu fébrile
		Encéphalites équine américaines	Amérique	<i>Culex, Aedes, Mansonia</i>	Aigu fébrile, méningoencéphalite
		Virus de la fièvre de Mayaro	Amérique du Sud, Caraïbes	<i>Aedes haemagogus</i>	Aigu fébrile
		Virus Ross River	Australie, Nouvelle-Guinée et archipels du Pacifique Sud		Aigu fébrile
Bunyaviridae	Nairovirus	Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Europe du Sud-Est, Afrique, Moyen-Orient, Asie	Tiques	Aigu fébrile, hémorragique
Bunyaviridae	Phlebovirus	Virus de la fièvre de la vallée du Rift	Afrique de l'Est	<i>Culex, Aedes, Anopheles, Mansonia, simuliés, culicoides</i>	Aigu fébrile, hémorragique
Bunyaviridae	Bunyavirus	Virus Bunyamwera, Ilesha, Bwamba, Tatabouine	Afrique subsaharienne	Moustiques	Aigu fébrile
		Virus Oropouche	Amérique du Sud	<i>Culicoides paraensis</i>	Aigu fébrile
Reoviridae	Orbivirus	Virus Orungo	Afrique centrale et de l'Ouest	<i>Aedes, Anopheles, Culex</i>	Aigu fébrile

Tableau 1: Synthèse des principales arboviroses.

de l'examen cutanéomuqueux peuvent permettre d'orienter le clinicien.

Dengue

La dengue est transmise à l'homme par piqûre de moustiques, principalement de l'espèce *Aedes aegypti* mais aussi de l'*Ae. albopictus* [4]. Le virus responsable de la maladie est un Flaviviridae

appelé virus de la dengue (DENV) comptant quatre sérotypes distincts mais étroitement apparentés (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4). La guérison entraîne une immunité à vie contre le sérotype à l'origine de l'infection. En revanche, l'immunité croisée contre les autres sérotypes après guérison n'est que partielle et temporaire. Les dengues secondaires entraînent un risque de dengue sévère.

On estime à 390 millions le nombre d'infections par le virus de la dengue chaque année (intervalle de confiance à 95 % : 284-528 millions), dont 96 millions (67-136 millions) se manifestent cliniquement (tous degrés de gravité confondus) [5]. La maladie est aujourd'hui endémique dans plus de 100 pays, principalement en zone tropicale. En 2021, la dengue est présente au Brésil, en Colombie, aux Fidji, dans les Îles

Cook, en Inde, au Kenya, au Paraguay, au Pérou, aux Philippines, à La Réunion et au Vietnam.

Après une incubation de 3 à 7 jours, la maladie évolue en trois phases : fébrile, critique et de récupération [6]. Durant la phase fébrile, les patients développent une fièvre élevée et de survenue brutale. Cette phase dure de 2 à 7 jours et s'accompagne souvent de bouffées vasomotrices, d'érythème, d'arthromyalgies, de céphalées principalement rétro-orbitaires, d'odynophagie, d'hyperhémie conjonctivale, d'anorexie, de nausées et de vomissements. L'éruption cutanée au cours de la dengue peut être initiale sur la dilatation capillaire, accompagnée ou non d'un flush facial. Souvent discrète, elle passe inaperçue même pour les patients. Une autre éruption peut apparaître du 3^e au 7^e jour avec un exanthème asymptomatique maculopapuleux (**fig. 1**) ou morbiliforme accompagné parfois d'îlots blanchâtres "white islands in red sea" (**fig. 2**) [7].

Le prurit est présent dans 16 à 27 % des cas. Un œdème palmoplantaire est également possible. La phase critique appa-



Fig. 1 : Érythrodermie 5 jours après le début des symptômes d'une dengue. Notez la vitropression des 3 doigts appuyés quelques secondes au préalable en regard de la scapula gauche. Coll. Dr A. Bertolotti.



Fig. 2 : Îlots blanchâtres caractéristiques d'un exanthème au cours d'une dengue. Coll. Dr A. Bertolotti.

raît au moment de la défervescence, 3 à 7 jours après le début des symptômes, avec une augmentation de la perméabilité capillaire parallèlement à l'augmentation de l'hématocrite et une chute du taux de plaquettes. Sur la peau, un syndrome hémorragique peut se révéler à travers un purpura pétéchial punctiforme ou en nappe, mais aussi par une gingivorragie, une épistaxis ou encore un purpura du voile du palais (**fig. 3**). La période de fuite plasmatique cliniquement significative dure généralement de 24 à 48 heures. Le degré d'augmentation de l'hématocrite reflète souvent la gravité de la fuite plasmatique. Un choc se produit lorsqu'un volume critique de plasma est perdu par fuite.



Fig. 3 : Purpura du voile du palais chez un patient présentant une dengue depuis 8 jours avec thrombopénie à 13 Giga/L. Coll. Dr A. Bertolotti.

La dengue sévère est souvent précédée de signes avant-coureurs. L'état de choc peut entraîner une défaillance multiviscérale, une acidose métabolique et une coagulation intravasculaire disséminée. Durant la phase de récupération, une réabsorption progressive du liquide du compartiment extravasculaire a lieu dans les 48 à 72 heures qui suivent. L'état général des patients s'améliore. La bradycardie et les modifications électrocardiographiques sont courantes à ce stade.

La dengue sévère est définie par un ou plusieurs des éléments suivants : une fuite de plasma pouvant entraîner un choc et/ou une accumulation de liquide, avec ou sans détresse respiratoire, et/ou une hémorragie sévère, et/ou une défaillance organique grave. Le diagnostic peut être fait par PCR sanguine, par détection de produits viraux tels que la protéine NS1 sécrétée, ou par sérologie. La protéine NS1 peut être détectée en même temps que l'ARN viral et avant qu'une réponse anticorps n'apparaisse dans les infections primaires. Elle peut s'employer à l'aide d'un test rapide permettant d'avoir un diagnostic en moins de 15 minutes. Par ailleurs, l'interprétation de la sérologie est plus difficile dans les régions du monde où plusieurs Flavivirus circulent en raison de réactions croisées [8].

Actuellement, plusieurs vaccins contre l'infection par le DENV ont été développés et peuvent contenir des virus recombinants chimériques vivants atténués, des virus recombinants vivants atténués, des virus vivants atténués, des virus inactivés, des protéines recombinantes ou des vaccins à ARNm [9]. Dengvaxia, de Sanofi-Pasteur, est un vaccin vivant atténué chimérique-recombinant contre la dengue autorisé dans 20 pays. En France, la Haute Autorité de santé considère que le vaccin peut être proposé aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue confirmée.

Biothérapie et dermatite atopique

Adtralza® (tralokinumab, 150 mg, solution injectable en seringue préremplie) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique ⁽¹⁾. Place dans la stratégie thérapeutique : Adtralza® (tralokinumab) est un traitement systémique de 2^e ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ⁽²⁾.



LEO Pharma présente les résultats d'Adtralza® dans l'étude ECZTRA 3

L'arrivée récente de traitements dans la dermatite atopique donne des alternatives encourageantes pour la prise en charge des patients ⁽³⁾. Les biothérapies actuellement disponibles ciblent les interleukines responsables de la réponse inflammatoire ⁽³⁾ : Adtralza® cible l'IL-13 ⁽⁴⁾. L'étude ECZTRA 3 a évalué l'efficacité et la tolérance d'Adtralza®, un anticorps monoclonal humain sélectif inhibant l'IL-13 en association aux corticostéroïdes topiques ⁽⁴⁾.

Les biothérapies renforcent l'arsenal thérapeutique

L'interleukine-13 (IL-13) est une cytokine de type 2 qui joue un rôle majeur dans la physiopathologie de la dermatite atopique ⁽¹⁾. L'étude ECZTRA 3 est un essai clinique de phase III qui a pour but de déterminer l'efficacité d'Adtralza® (tralokinumab) en association aux corticostéroïdes, une solution injectable en seringue pré-remplie contenant un anticorps monoclonal humain sélectif inhibant l'IL-13, le tralokinumab ⁽⁴⁾.

L'étude ECZTRA 3 ^(4,5)

L'étude ECZTRA 3 a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'Adtralza® (Tralokinumab) en association aux corticostéroïdes topiques par rapport au placebo, chez des patients adultes, atteints de dermatite atopique modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique. ECZTRA 3 est une étude internationale multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par rapport à un placebo. Les patients ont été autorisés à utiliser un traitement de secours*, à partir du premier jour et étaient, dès lors qu'ils en utilisaient, classés comme « non répondeurs ». Après une phase de sélection de 2 à 6 semaines incluant une période de sevrage en fonction du traitement, 2 semaines pour les CST et les autres traitements topiques, 4 semaines pour les traitements systémiques, les patients ont été

randomisés en deux groupes :

- Un groupe recevant une dose initiale de 600 mg de tralokinumab puis 300 mg toutes les deux semaines pendant 16 semaines en association à des corticostéroïdes topiques si besoin
- Un groupe recevant un placebo toutes les deux semaines pendant 16 semaines en association à des corticostéroïdes topiques si besoin

Au bout des 16 semaines, les patients ayant atteint les critères de réponse clinique avec le tralokinumab (score IGA de 0/1 ou 75% d'amélioration de l'indice de surface et de gravité de l'eczéma (EASI** 75)) ont été sélectionnés pour continuer le traitement et re-randomisés en deux groupes :

- Un groupe recevant 300 mg de tralokinumab toutes les deux semaines pendant 16 semaines en association à des corticostéroïdes topiques si besoin
- Un groupe recevant 300 mg de tralokinumab toutes les quatre semaines pendant 16 semaines en association à des corticostéroïdes topiques si besoin

Les patients ayant atteint les critères de réponse clinique avec le placebo ont continué à recevoir le placebo.

Caractéristiques des patients non répondeurs :

- Patients n'atteignant pas un score IGA 0 ou 1 et/ou EASI-75 à S16. Les patients non-répondeurs à S16 ont été transférés dans le bras de traitement en ouvert (Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + corticostéroïdes topiques).

Caractéristiques de la population randomisée (n = 380) ^(2,3)



55%
d'hommes



Ancienneté moyenne de la maladie
28,2 ans



202 score IGA modéré
176 score IGA sévère
17,45 score DLQI moyen



48,1%
atteinte moyenne de la surface corporelle



- Patients ayant recours à un traitement de secours durant la phase de traitement initiale.
- Patients dont les données étaient manquantes.

Critères d'évaluation de l'étude ECZTRA ^(4,5)

Les critères d'évaluation principaux à S16 sont le score IGA de 0 ou 1 (peau blanche ou quasi blanche) et l'EASI-75 (réduction d'au moins 75% du score EASI à la semaine 16).

Les critères d'évaluation secondaires clés à S16 sont la variation des scores SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) et DLQI (Dermatology Life Quality Index) par rapport à l'inclusion ainsi qu'une réduction supérieure ou égale à 4 points du score NRS (Numerical Rating Scale) de prurit maximal quotidien par rapport à l'inclusion (moyenne hebdomadaire).

Les critères de maintenance* à S32** sont un score IGA de 0 ou 1 chez les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 à la semaine 16 et un score EASI-75 chez les patients ayant obtenu un score EASI-75 à la semaine 16.

Les critères de tolérance jusqu'à S32 reposent sur la fréquence des événements indésirables/événements indésirables graves et la fréquence des anticorps anti-médicament.

* Traitements de secours : traitements topiques et systémiques utilisés à la discrétion de l'investigateur pour contrôler les symptômes intolérables de la dermatite atopique. ** Eczema Area and Severity Index *** Patients initialement randomisés dans le bras Adtralza®

Caractéristiques de la population Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + CST (n = 253) ^(2,3)



50,6%
de femmes



Ancienneté moyenne
de la maladie
28 ans



136 score IGA
modéré
116 score IGA
sévére
17,58 score DLQI
moyen



47,6%
atteinte moyenne
de la surface corporelle

Caractéristiques de la population placebo + CST (n = 127) ^(4,5)



66,6%
d'hommes



Ancienneté moyenne
de la maladie
28,7 ans



66 score IGA
modéré
60 score IGA
sévére
17,19 score DLQI
moyen



49%
atteinte moyenne
de la surface corporelle



Critères d'inclusion principaux ^(2,3) :

- >> Patients adultes.
- >> Dermate atopique diagnostiquée depuis au moins un an.
- >> Patients présentant un antécédent récent (dans l'année précédant la visite de sélection) de réponse inadéquate à un traitement topique, ou patients pour lesquels l'utilisation d'un traitement topique était déconseillée, incluant les patients ayant eu recours dans l'année à un traitement systémique pour la prise en charge de leur dermatite atopique.
- >> Atteinte de la surface corporelle (BSA) $\geq$ 10% au moment de la sélection et à l'inclusion.
- >> EASI $\geq$ 12 au moment de la sélection et $\geq$ 16 à l'inclusion.
- >> IGA $\geq$ 3 au moment de la sélection et à l'inclusion.
- >> Score NRS de prurit maximal quotidien $\geq$ 4 points dans la semaine précédant l'inclusion.

Données d'efficacité de l'étude ECZTRA 3 ^(4,5)

Les patients ont présenté une amélioration significative de leurs symptômes d'après les critères d'évaluation principaux et secondaires à S16 :

Critères primaires

- >> Environ 39% des patients étaient blanchis ou quasi blanchis à S16 avec Adtralza® en association à des corticostéroïdes topiques contre 26,2% des patients placebo : 12,4 % (IC 95 % : [2,9 - 21,9] ; p = 0,015).
- >> Plus d'un patient sur 2 (56%) obtient une réponse EASI-75 à S16 avec Adtralza® en association à des corticostéroïdes topiques versus 36% pour les patients placebo : 20,2 % (IC 95 % : [9,8 - 30,6] ; p < 0,001).

Critères secondaires

- Les patients traités par Adtralza® en association aux corticostéroïdes topiques ont présenté une amélioration significative de tous les critères d'évaluation secondaires clés par rapport aux patients ayant reçu le placebo à 16 semaines :
- >> Réduction du score NRS de prurit maximal quotidien à S16 supérieure ou égale à 4

points par rapport à l'inclusion pour 45,4% des patients traités avec Adtralza® contre 34,1% pour les patients placebo soit une différence significative de +11,3% : 11,3 % (IC 95 % : [0,9 - 21,6] ; p = 0,037).

>> Variation du score SCORAD à S16 par rapport à l'inclusion : -37,3 pour les patients traités avec Adtralza® contre seulement -26,8 pour les patients placebo (Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + CST vs placebo + CST à S16 : -10,9 (IC 95 % : [-15,2 - -6,6] ; p < 0,001).

>> Variation du score DLQI à S16 par rapport à l'inclusion : -11,7 pour les patients traités avec Adtralza® contre seulement -8,8 pour les patients placebo (Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + CST vs placebo + CST à S16 : -2,9 (IC 95 % : [-4,3 - -1,6] ; p < 0,001).

Critères de maintenance

Les patients répondeurs à S16 et traités par Adtralza® 300 mg + CST TOUTES LES 2 SEMAINES* sans traitement de secours ont atteint un score IGA 0 ou 1 et un EASI-75 à 32 semaines :

>> IGA 0 ou 1 à 32 semaines : 89,6% des patients répondeurs avec un score IGA 0 ou 1 à S16 (n=43/48) (IC 95 % : [77,8 - 95,5]).

>> EASI 75 à 32 semaines : 92,5% des patients répondeurs au score EASI-75 à S16 (n=62/67) (IC 95 % : [83,7 - 96,8]).

Les patients répondeurs à S16 et traités par Adtralza® 300 mg + CST TOUTES LES 4 SEMAINES* sans traitement de secours ont atteint un score IGA 0 ou 1 et un EASI-75 à 32 semaines :

>> IGA 0 ou 1 à 32 semaines : 77,6% des patients répondeurs avec un score IGA 0 ou 1 à S16 (n=38/49) (IC 95 % : [64,1 - 87,0]).

>> EASI 75 à 32 semaines : 90,8% des patients répondeurs au score EASI-75 à S16 (n=59/65) (IC 95 % : [81,3 - 95,7]).

* Les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 ou EASI-75 à S16 ont été à nouveau randomisés pour recevoir pendant 16 semaines supplémentaires un traitement par Adtralza® 300 mg + CST toutes les deux semaines ou une alternance d'Adtralza® 300 mg + CST et de placebo + CST toutes les deux semaines, afin d'atteindre une durée cumulée de traitement de 32 semaines.

>> Événements indésirables rapportés pendant la période de traitement initial jusqu'à la semaine 16 ⁽⁵⁾

	Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + CST (n = 252)	Placebo + CST (n = 126)
Événements indésirables ou événements indésirables graves, n (%)		
Au moins un événement indésirable	180 (71,4)	84 (66,7)
Au moins un événement indésirable grave	2 (0,8)	4 (3,2)
Sévérité :		
Légère	157 (62,3)	69 (54,8)
Modérée	66 (26,2)	30 (23,8)
Sévère	7 (2,8)	7 (5,6)
Nécessitant l'arrêt du traitement	6 (2,4)	1 (0,8)
Résolution :		
Non résolu	48 (19,0)	13 (10,3)
En cours de résolution	13 (5,2)	7 (5,6)
Résolu	167 (66,3)	78 (61,9)
Résolu avec séquelles	3 (1,2)	0
Événements indésirables fréquents (≥ 5%)		
Infection virale des voies aériennes supérieures	49 (19,4)	14 (11,1)
Conjonctivite	28 (11,1)	4 (3,2)
Céphalée	22 (8,7)	6 (4,8)
Infection des voies aériennes supérieures	19 (7,5)	6 (4,8)
Réaction au site d'injection	17 (6,7)	0
Dermatite atopique	6 (2,4)	10 (7,9)
Événements indésirables d'intérêt particulier		
Troubles oculaires	34 (13,5)	7 (5,6)
- Conjonctivite	33 (13,1)	7 (5,6)
- Kératoconjonctivite	1 (0,4)	0
- Kératite	0	0
Infections cutanées nécessitant un traitement systémique	4 (1,6)	7 (5,6)
Eczéma herpétiforme	1 (0,4)	1 (0,8)
Cancer diagnostiqué après la randomisation	0	0

>> Événements indésirables rapportés pendant la période de traitement d'entretien jusqu'à la semaine 32 ⁽⁵⁾

	Patients répondeurs à S16 Adtralza® + CST		Patients répondeurs à S16 Placebo + CST	Patients non répondeurs à S16 Placebo + CST	Patients non répondeurs à S16 Placebo + CST
	Adtralza® 300 mg 1x/2 sem. + CST (n = 252)	Adtralza® 300 mg 1x/ 4 sem. + CST (n = 69)	Placebo + CST (n = 41)	Adtralza® 300 mg 1x / 2 sem. + CST en ouvert (n = 79)	Adtralza® 300 mg 1x / 2 sem. + CST en ouvert (n = 95)
Événements indésirables ou événements indésirables graves, n (%)					
Au moins un événement indésirable	48 (69,6)	41 (59,4)	26 (63,4)	55 (69,6)	62 (65,3)
Au moins un événement indésirable grave	3 (4,3)	0	1 (2,4)	0	2 (2,1)
Sévérité :					
Légère	41 (59,4)	35 (50,7)	17 (41,5)	41 (51,9)	51 (53,7)
Modérée	16 (23,2)	12 (17,4)	12 (29,3)	25 (31,6)	30 (31,6)
Sévère	2 (2,9)	0	0	2 (2,5)	1 (1,1)
Nécessitant l'arrêt du traitement	0	1 (1,4)	1 (2,4)	2 (2,5)	1 (1,1)
Résolution :					
Non résolu	9 (13,0)	13 (18,8)	5 (12,2)	15 (19,0)	19 (20,0)
En cours de résolution	5 (7,2)	1 (1,4)	2 (4,9)	7 (8,9)	5 (5,3)
Résolu	43 (62,3)	35 (50,7)	22 (53,7)	46 (58,2)	56 (58,9)
	0	1 (1,4)	0	1 (1,3)	2 (2,1)
Événements indésirables fréquents (≥ 5%)					
Infection virale des voies aériennes supérieures	12 (17,4)	9 (13,0)	7 (17,1)	15 (19,0)	20 (21,1)
Conjonctivite	7 (10,1)	3 (4,3)	2 (4,9)	3 (3,8)	6 (6,3)
Céphalée	3 (4,3)	4 (5,8)	1 (2,4)	2 (2,5)	4 (4,2)
Infection des voies aériennes supérieures	5 (7,2)	4 (5,8)	0	2 (2,5)	5 (5,3)
Réaction au site d'injection	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (4,9)	6 (7,6)	8 (8,4)
Dermatite atopique	2 (2,9)	5 (7,2)	1 (2,4)	2 (2,5)	7 (7,4)
	3 (4,3)	4 (5,8)	0	1 (1,3)	3 (3,2)
Événements indésirables d'intérêt particulier					
Troubles oculaires	3 (4,3)	1 (1,4)	2 (4,9)	6 (7,6)	4 (4,2)
- Conjonctivite	3 (4,3)	1 (1,4)	1 (2,4)	6 (7,6)	4 (4,2)
- Kératoconjonctivite	0	0	0	0	0
- Kératite	0	0	1	1 (1,3)	0
Infections cutanées nécessitant un traitement systémique	0	0	0	2 (2,5)	1 (1,1)
Eczéma herpétiforme	0	0	0	1 (1,3)	1 (1,1)
Cancer diagnostiqué après la randomisation	0	1 (1,4)	1 (2,4)	0	0

Avec une efficacité d'après les critères primaires, secondaires et de maintenance de l'étude ; une tolérance prouvée d'après l'étude ectrza 3, Adtralza® est une solution dans le traitement de seconde ligne des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ⁽²⁾

Tolérance générale et données de sécurité ⁽¹⁾

>> Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections des voies respiratoires supérieures (23,4 % ; principalement signalées comme des rhumes ordinaires), des réactions au site d'injection (7,2 %), des conjonctivites (5,4 %) et des conjonctivites allergiques (2,0 %).

>> Liste des effets indésirables observés dans les essais cliniques :

Dans un ensemble de 5 études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo réalisées chez des patients atteints de dermatite atopique (EZCTRA 1, EZCTRA 2, et EZCTRA 3, une étude de recherche de dose et une étude sur la réponse vaccinale), 1 991 patients ont été traités par injections sous-cutanées de tralokinumab, avec ou sans association de corticostéroïdes topiques. Un total de 807 patients a été traité par tralokinumab pendant au moins un an. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Ces fréquences sont basées sur la période de traitement initiale de 16 semaines dans l'ensemble des 5 études portant sur des patients atteints de dermatite atopique.

Effet indésirable par classe de systèmes d'organes MedDRA :

- Infections et infestations : infections des voies respiratoires supérieures (très fréquent) ; conjonctivite (fréquent)
- Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie (fréquent)
- Affections oculaires : conjonctivite allergique (fréquent) ; kératite (peu fréquent)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réactions au site d'injection (fréquent)
- La sécurité à long terme du tralokinumab a été évaluée dans 2 études en monothérapie jusqu'à 52 semaines et dans 1 étude en association aux corticostéroïdes topiques jusqu'à 32 semaines. Le profil de sécurité du tralokinumab à 52 semaines et à 32 semaines, respectivement, correspondait au profil de sécurité observé jusqu'à la semaine 16.



- Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec le tralokinumab. Les réponses en anticorps anti-médicament (Anti-drug-antibody, ADA) n'ont pas eu d'impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du tralokinumab. Dans les études ECZTRA 1, ECZTRA 2, ECZTRA 3 et dans l'étude sur la réponse vaccinale, l'incidence des ADA jusqu'à 16 semaines était de 1,4 % chez les patients traités par tralokinumab et de 1,3 % chez les patients ayant reçu le placebo ; des anticorps neutralisants ont été observés chez 0,1 % des patients traités par tralokinumab et 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Quelles que soient les durées des études, l'incidence des ADA chez les patients traités par tralokinumab était de 4,6 % ; 0,9 % des patients a présenté des ADA persistants et 1,0 % des patients a présenté des anticorps neutralisants.

>> Déclaration des effets indésirables suspectés

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

>> Contre-indications*

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

>> Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*

Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité systémique (immédiate ou retardée), l'administration de tralokinumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec le tralokinumab administré par voie sous-cutanée mais aussi avec les autres traitements biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1^{re} injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée. ⁽²⁾

Conjonctivite

Les patients traités par tralokinumab qui développent une conjonctivite non résolue avec un traitement standard doivent subir un examen ophtalmologique.

* Pour la description de certains effets indésirables, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'Adtralza®.

Infection par des helminthes

Les patients présentant des infections connues par des helminthes ont été exclus des études cliniques. L'influence du tralokinumab sur la réponse immunitaire contre les infections dues à des helminthes, par inhibition de la voie de signalisation de l'IL-13, n'est pas connue. Les patients présentant des infections pré-existantes par des helminthes doivent être traités avant de commencer le traitement par tralokinumab. Si des patients sont infectés au cours du traitement par tralokinumab et ne répondent pas au traitement anti-helminthique, le traitement par tralokinumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection.

Vaccinations

Les vaccins vivants et vivants atténués ne doivent pas être administrés au cours du traitement par tralokinumab, la sécurité et l'efficacité clinique n'ayant pas été établies.

Les réponses immunitaires aux vaccins tétaniques et méningococciques non vivants ont été évaluées. Il est recommandé de s'assurer que les patients sont à jour de leurs vaccinations par des vaccins vivants et vivants atténués conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par tralokinumab.

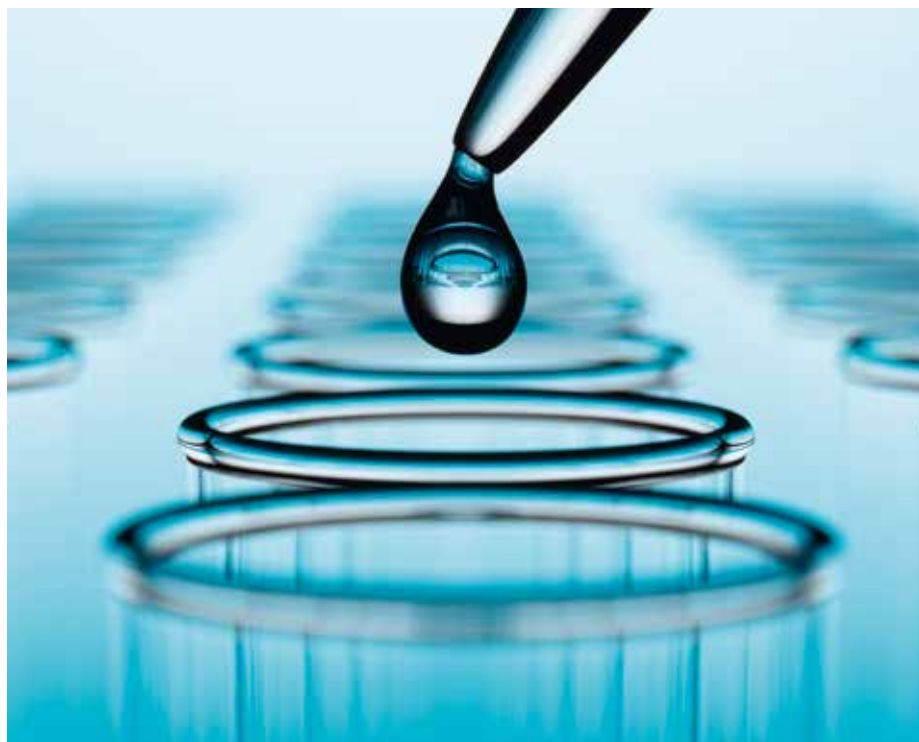
Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 150 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

>> Grossesse, allaitement et fertilité*

Grossesse

Les données sur l'utilisation du tralokinumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tralokinumab, pendant la grossesse.



Allaitement

On ne sait pas si le tralokinumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion.

Une décision doit être prise, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement par tralokinumab, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont montré aucun effet sur les organes de reproduction mâles et femelles, et sur la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit et l'Avis de la Commission de la Transparence **sur la base de données publique des médicaments** en flashant ce QR Code :



ou directement sur le site internet :

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> Ces documents peuvent vous être remis sur simple demande auprès de notre délégué médical.

1- Résumé des Caractéristiques Produit d'Adtralza®. 2- Avis de la commission de la transparence du 27/10/2021. 3- Ahn J. et al. Emerging Systemic Therapeutic Biologics and Small Molecules for Atopic Dermatitis: How to Decide Which Treatment Is Right for Your Patients. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr;9(4):1449-1460. 4- Silverberg JI, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol 2021;184:450-463. **Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.** 5- Clinical Study Report LP0162-1339. Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate-to-severe atopic dermatitis ECZTRA 3 (ECZema TRAlokinumab trial no. 3). 18 février 2020. Pages 133, 134, 137, 201.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en allergologie, en dermatologie ou en médecine interne. Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% et agréé aux collectivités.

Médicament d'exception : Prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

Bien que Dengvaxia soit disponible dans le commerce, il présente une faible efficacité de protection chez les enfants de moins de 9 ans. De plus, il diffère dans sa protection parmi les sérotypes DENV, montrant une efficacité protectrice de 50,3 % contre DENV1, 42,3 % contre DENV2, 74,0 % contre DENV3 et 77,7 % contre DENV4 [10]. Par conséquent, l'utilisation de Dengvaxia en prévention d'une infection par le DENV reste discutable. Un nouveau vaccin efficace contre les quatre sérotypes du DENV est nécessaire. Un vaccin à ARNm est en cours de réévaluation en raison du récent succès de cette biotechnologie contre la Covid-19.

■ Chikungunya

Le chikungunya est un alphavirus (CHIKV) de la famille des Togaviridae transmis par des moustiques et a été décrit pour la première fois à l'occasion d'une flambée dans le sud de la Tanzanie en 1952 [11, 12]. Le nom de *chikungunya* vient d'un verbe de la langue kimakonde qui signifie "devenir tordu/homme courbé", ce qui décrit l'apparence voûtée de ceux qui souffrent de douleurs articulaires.

À la fin 2004, une des plus grandes épidémies de CHIKV jamais enregistrées a eu lieu au Kenya. Au cours de cette épidémie dévastatrice, le virus s'est propagé à un certain nombre d'îles de l'océan Indien, de l'Inde et de certaines parties de l'Asie du Sud-Est, entraînant plus de 6 millions de cas estimés. Depuis l'introduction en 2013 du CHIKV dans les Amériques, des cas sont rapportés dans près de 50 pays.

Le virus peut causer une maladie aiguë, subaiguë ou chronique [13]. L'incubation moyenne est de 3 jours. Les patients atteints d'une infection aiguë par le virus du chikungunya présentent généralement une fièvre élevée, des arthromyalgies sévères ainsi qu'une éruption maculopapuleuse érythéma-

teuse. La gravité de cette dernière peut varier d'une éruption cutanée légère et localisée à une éruption étendue. Avec la fièvre, elles disparaissent généralement en quelques jours et sont parfois suivies d'une éruption palmoplantaire avec desquamation. Le prurit inaugural est fréquent.

Les formes cliniques dermatologiques peuvent être purpuriques, œdémateuses, dyshidrosiques, bulleuses localisées (fig. 4), sous forme d'ulcérations aphthoïdes buccales ou génitales, ou extensives de type Lyell-like. Des dyschromies sont également rapportées dans la littérature et principalement des hyperpigmentations sous le terme de "*chik sign*" (fig. 5). Des symptômes oculaires moins courants comprennent des manifestations telles que conjonctivite, uvéite, épisclérite et rétinite.

La mortalité est faible et survient chez moins d'un individu sur 1 000. Cependant, une infection grave peut se



Fig. 4 : Éruption bulleuse chez un homme de 60 ans apparue lors de la phase aiguë d'un chikungunya. Coll. Dr C. Iborra.



Fig. 5 : Hyperpigmentation de la pointe du nez apparue quelques jours après une infection à chikungunya. Coll. Dr C. Iborra.

manifestar par une encéphalite et une encéphalopathie, une myocardite, une hépatite et une défaillance multiviscérale. La neuro-invasion par le virus du chikungunya, provoquant des convulsions, une altération de l'état mental, une paralysie flasque et même la mort, se produit rarement.

Les arthralgies et arthrites sont généralement symétriques et presque toutes les articulations peuvent être touchées. Une arthralgie persistante survient après la résolution de la phase aiguë de l'infection (7 à 10 jours). Plusieurs articulations sont généralement touchées dans la phase chronique, en particulier les petites articulations des mains, des pieds, des chevilles et des poignets. Certains patients développent des érosions osseuses à la suite d'une arthrite induite par le chikungunya nécessitant l'usage des AINS, une corticothérapie et/ou des antipaludéens de synthèse. La RT-PCR peut généralement être utilisée pour détecter l'ARN viral dans la première semaine après l'apparition des symptômes, tandis qu'un test immunoenzymatique (ELISA) est utilisé comme test sérologique pour la détection des anticorps IgM spécifiques au CHIKV [14].

■ Zika

Le virus Zika est un membre de la famille des Flaviviridae et du genre Flavivirus [15]. Il a été isolé pour la première fois en 1947 chez un singe sentinelle dans la forêt de Zika en Ouganda, en Afrique de l'Est. La première infection humaine confirmée a été signalée en Ouganda en 1962-63. La circulation du virus a été documentée en Afrique pendant 60 ans et en Asie depuis 50 ans, mais peu de cas ont été déclarés.

En 2007, la première épidémie connue de virus Zika s'est produite sur l'île isolée de Yap, dans le Pacifique occidental. Six ans plus tard, une épidémie plus importante s'est produite en Polynésie française, dans le Pacifique Sud, suivie par de plus petites épidémies sur

I Le dossier – Pathologies d'importation

d'autres îles du Pacifique. Le virus a été introduit au Brésil entre 2013 et 2015 et a provoqué une grande épidémie qui a culminé en novembre 2015, se répandant ensuite rapidement dans tout le Brésil et les Amériques. En 2016, le virus Zika est apparu aux États-Unis. La transmission du Zika est principalement liée à l'*Aedes*, mais une transmission sexuelle est également possible. En effet, le virus est capable de persister dans le liquide séminal de l'homme et la muqueuse vaginale de la femme plusieurs semaines après la piqure du moustique [16].

La période d'incubation varie de 3 à 12 jours [17]. On estime à 80 % le nombre d'infections asymptomatiques. Les principaux symptômes sont la fièvre, des arthromyalgies, une asthénie, des céphalées et une hyperhémie conjonctivale très nette. L'éruption cutanée est habituellement maculopapuleuse (**fig. 6**) et prurigineuse [18]. Elle commence à la racine des membres et se propage aux extrémités avec une résolution spontanée dans les 1 à 4 jours suivant le début. Un érythème facial associé à un léger œdème est fréquent. Des signes

plus atypiques tels que des hématomes sous-cutanés, des pétéchie, des aphtes et des ulcérations des muqueuses ont été également décrits [18].

Par ailleurs, des séquelles cliniques graves sont associées au virus Zika : neurologiques (microcéphalie, surdité transitoire, malformations du système nerveux central, méningites, méningo-encéphalites et syndrome de Guillain-Barré) et non neurologiques (hypotension, symptômes génito-urinaires). De rares décès ont été décrits chez des patients infectés avec le virus Zika. Le diagnostic à la phase aiguë repose sur la PCR sanguine et urinaire [15]. La sérologie repose sur la détection d'IgM spécifiques par ELISA, qui détecte les IgM dès 4-5 jours et jusqu'à 12 semaines après l'apparition des symptômes. La surveillance échographique des femmes vivant en zone d'endémie est primordiale à la recherche du syndrome de Zika congénital.

■ Autres arboviroses

>>> Le virus du Nil occidental (*West Nile*) est principalement transmis par le moustique de l'espèce *Culex*. Contrairement à la plupart des arbovirus, qui sont partiellement ou entièrement spécifiques à l'hôte, le virus du Nil occidental est connu pour avoir un large éventail de moustiques vecteurs et d'hôtes, y compris des oiseaux, des chevaux et d'autres mammifères.

Le virus du Nil occidental a été isolé pour la première fois en 1937 chez un patient fébrile dans le district du Nil occidental, au nord de l'Ouganda. L'épidémiologie et l'écologie de la maladie ont été décrites pour la première fois au début des années 1950 puis précisées au début des années 1960, lorsque des épidémies ultérieures se sont produites dans le bassin méditerranéen [19]. Des études ont montré qu'il est devenu endémique dans plusieurs régions d'Afrique, d'Europe, d'Asie, d'Australie et du Moyen-Orient [20].

Une éruption maculopapuleuse survient chez environ la moitié des personnes atteintes par le virus du Nil occidental.

>>> Le virus de l'encéphalite japonaise est l'une des principales causes de méningo-encéphalite virale dans le monde et est principalement transmis par le moustique *Culex* [21]. L'infection humaine par le virus de l'encéphalite japonaise entraîne généralement une maladie fébrile légère, mais environ 1 % des personnes infectées développent une encéphalite, avec un taux de mortalité approchant les 30 % [22]. Les atteintes cutanées ont rarement été décrites dans l'encéphalite japonaise. L'Organisation mondiale de la Santé estime le nombre de cas d'encéphalite japonaise dans le monde à 68 000 par an.

>>> La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale due au virus amaril, transmise par des moustiques du genre *Aedes* [23]. Elle se présente sous des formes variées, de la simple fièvre à l'ictère associé à des hémorragies diffuses avec une mortalité des cas graves allant de 20 à 50 %. Il n'existe pas de traitement spécifique. Le vaccin est sûr et efficace, une seule injection protège pendant plus de 10 ans, voire toute la vie. Plus de 900 millions d'habitants sont concernés dans 45 pays, dont 32 en Afrique et 13 en Amérique. On estime chaque année à 200 000 le nombre de cas et de 30 000 à 60 000 le nombre de décès dus à la fièvre jaune.

La fièvre jaune est présente dans les zones tropicales et subtropicales d'Afrique noire et d'Amérique intertropicale. Elle ne sévit ni en Asie, ni dans le Pacifique, ni dans l'océan Indien. Dans les zones d'endémie, l'hôte naturel du virus amaril – le singe – vit dans les régions forestières. À la faveur d'une conjonction de facteurs, le virus échappe à son cycle selvatique et se transmet aux communautés humaines.

Depuis le lancement de l'Initiative Fièvre jaune en 2006, plus de 100 millions de personnes ont été vaccinées



Fig. 6 : Éruption maculopapuleuse punctiforme du torse 3 jours après le début des symptômes d'un Zika. Coll. Dr A. Bertolotti.

en Afrique, ce qui explique la chute du nombre de cas de fièvre jaune observés en Afrique dans les années 2010. Mais une flambée détectée en Angola fin 2015 a entraîné 7 509 cas suspects et 140 décès confirmés en Angola, en République démocratique du Congo et en Ouganda. En 2019, 191 cas de fièvre jaune ont été confirmés et 4 288 ont été classés cas suspects au Nigeria (taux de létalité de 16,2 %). Depuis décembre 2016, la fièvre jaune sévit aussi au Brésil.

La fièvre jaune est une hépatonéphrite hémorragique évoluant classiquement en deux phases successives. Après une incubation silencieuse de 3 à 5 jours et un début brutal avec fièvre à 40 °C, céphalées et lombalgies, trois phases se succèdent :

- une phase rouge qui dure de 2 à 4 jours avec fièvre à 39-41 °C, masque amaril (visage rouge, vultueux, yeux injectés), céphalées, rachialgies, soif vive, épigastries, vomissements, oligurie ;
- puis une phase de rémission du 3^e au 4^e jour avec chute de la fièvre et arrêt des douleurs ;
- enfin, une phase jaune apparaît avec remontée de la température, ictère, vomissements noirs marc de café (*vomito negro*), hémorragies principalement digestives, oligurie, protéinurie importante, adynamie.

Le diagnostic de confirmation est basé sur la sérologie (avec parfois la nécessité de contrôle de l'évolution de la cinétique des IgM et/ou des IgG) ou sur la PCR.

Les autres arboviroses sont décrites dans le **tableau I**.

■ Conclusion

L'éruption cutanée et le prurit ne sont pas réellement discriminants dans ces arboviroses, mis à part les "îlots blancs" de la dengue et le "*chik sign*" dans le chikungunya. Il convient cependant de mémoriser que, devant une dengue, il faudra rechercher un syndrome hémorragique

entre le 5^e et le 7^e jour des symptômes. Le chikungunya se caractérise par de multiples douleurs articulaires très invalidantes et un risque non négligeable de chronicisation de celles-ci. Enfin, le Zika s'exprimera plus particulièrement par une hyperhémie conjonctivale devant laquelle il faudra penser à informer le patient sur le risque de transmission sexuelle de la maladie, mais également sur le risque de microcéphalie chez les femmes enceintes. Il reste bien entendu nécessaire de toujours évoquer les nombreux diagnostics différentiels devant ces symptômes (toxidermie, primo-infection VIH, rubéole, rougeole, CMV, EBV, ± Covid-19, syphilis secondaire, rickettsioses, toxoplasmose, typhoïde, syndrome de Kawasaki...).

Les moustiques de type *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* couvrent à eux deux des territoires occupés par près de 4 milliards d'êtres humains. En France, l'*Ae. albopictus* a été identifié pour la première fois en 2004 dans le Var. En 2021, il était répertorié dans 67 départements français. En 2010, les premiers cas autochtones de dengue ont été identifiés en France et en Croatie. Depuis, plusieurs cas autochtones sont régulièrement déclarés. Le nombre de cas d'importation est de plus en plus important chaque année et a été majoré par les diverses épidémies de chikungunya, Zika et dengue dans les départements et régions d'outre-mer ces 10 dernières années.

La présence du vecteur et son extension sur le territoire français en lien avec, très probablement, les phénomènes de réchauffement climatique, constituent un risque réel de développement endémique de ces maladies en métropole. Elles sont à prendre en compte sérieusement dans les années à venir à travers nos interrogatoires et examens cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHIPPAUX A. Overview of arboviruses, *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2003;33:377-384.

2. Catalogue of arthropod-borne viruses of the world. The Subcommittee on Information Exchange. The American Committee on Arthropod-borne Viruses. *Am J Trop Med Hyg*, 1970;19: 1082-1084.
3. DELMONT J. Clinical and biological aspects of arbovirus diseases. *Med Mal Infect*, 2003;33:545-548.
4. World Health Organization (WHO). Dengue and severe dengue. 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
5. BHATT, S, GETTING P, BRADY O *et al*. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 2013;496:504-507.
6. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: World Health Organization; 2009.
7. HASAN S, JAMDAR SF, ALALOWI M *et al*. Dengue virus: A global human threat: Review of literature. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2016;6:1-6.
8. SIMMONS CP, FARRAR JJ, NGUYEN VV, WILLS B. Dengue. *N Engl J Med*, 2012;366:1423-1432.
9. PARK J, KIM J, JANG YS. Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection. *J Microbiol*, 2022;60:247-254.
10. VILLAR L, DAYAN GH, ARREDONDO-GARCÍA JL *et al*. CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*, 2015; 372:113-123.
11. World Health Organization (WHO). Chikungunya. 2022. <https://apps.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/index.html>
12. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Chikungunya virus. 2022. <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>
13. BURT FJ, CHEN W, MINER JJ *et al*. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. *Lancet Infect Dis*, 2017; 17:e107-e117.
14. KHONGWICHIT S, CHANSAENROJ J, CHIRATHAWORN C *et al*. Chikungunya virus infection: molecular biology, clinical characteristics, and epidemiology in Asian countries. *J Biomed Sci*, 2021; 28:84.
15. BAUD D, GUBLER DJ, SCHAUB B *et al*. An update on Zika virus infection. *Lancet*, 2017;390:2099-2109.
16. GROBUSCH MP, VAN DER FLUIT KS, STIJNIS C *et al*. Can dengue virus be sexually transmitted? *Travel Med Infect Dis*, 2020;38:101753.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

17. HARAPAN H, MICHIE A, SASMONO RT *et al.* Dengue: A Minireview. *Viruses*, 2020;12:829.
18. PANIZ-MONDOLFI AE, BLOHM GM, HERNANDEZ-PEREZ M *et al.* Cutaneous features of Zika virus infection: a clinicopathological overview. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:13-19.
19. MURGUE B, MURRI S, TRIKI H *et al.* West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci*, 2001; 951;117-126.
20. MACKENZIE JS, GUBLER DJ, PETERSEN LR. Emerging flaviviruses: The spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nat Med*, 2004;10;S98-S109.
21. CAMPBELL GL, HILLS SL, FISCHER M *et al.* Estimated global incidence of Japanese encephalitis: A systematic review. *Bull World Health Organ*, 2011;89:766-774.
22. SOLOMON T, DUNG NM, KNEEN R *et al.* Japanese encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000;68;405-415.
23. World Health Organization (WHO). Yellow fever. 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>

Remerciements: Les auteurs remercient les Dr Christophe Iborra, Dr Patrice Poubeau, Dr Rodolphe Manaquin, Dr Fanny Andry, Dr Yatrika Koumar, Dr Patrick Gérardin, Dr Éric Doussiet, Dr Olivier Maillard, Pr Catherine Marimoutou, Dr Loïc Raffray, Pr Patrick Mavingui, Dr Olivier Meilhac et Pr André Cabié.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

Ulcère de Buruli, leishmanioses cutanées du Nouveau Monde et mycoses rares d'Amazonie

RÉSUMÉ : L'Amazonie est une région du monde qui se caractérise par son climat équatorial, chaud et humide. En plus des maladies ubiquitaires, on observe la présence de risques infectieux spécifiques, notamment dermatologiques ou associés à des manifestations cutanées. On retient en particulier les infections par les arboviroses, les infections par des mycobactéries atypiques comme la lèpre ou l'ulcère de Buruli, les infections parasitaires comme la leishmaniose du Nouveau Monde et les infections mycologiques rares comme la paracoccidioïdomycose, la lobomycose, la chromomycose et l'histoplasmosse.



**A. VALOIS^{1,2}, J. DESTOOP²,
M. BOURNE-WATRIN², C. LAMOUREUX²,
A. DUPONT², R. BLAIZOT², P. COUPPIE²**

¹Service de Dermatologie,
Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne,
TOULON.

²Service de Dermatologie,
Centre hospitalier de CAYENNE (Guyane française).

■ L'ulcère de Buruli

Il s'agit d'une maladie tropicale négligée due à une infection par *Mycobacterium ulcerans*. Cette mycobactérie a été découverte en Australie en 1948. C'est la troisième infection à mycobactérie chez l'immunocompétent en termes de fréquence après la tuberculose et la lèpre.

1. Généralités

Il s'agit d'une mycobactériose atypique environnementale (pas de réservoir humain). *M. ulcerans* sécrète une toxine qui lui procure sa virulence : la mycolactone. Cette dernière entraîne une nécrose dermohypodermique froide et lente qui est généralement non douloureuse sauf en cas de surinfection ou d'infection étendue. Son nom vient d'une région d'Afrique localisée en Ouganda où les premiers cas auraient été décrits fin XIX^e siècle par un explorateur anglais. Suite à son inscription par l'OMS comme maladie tropicale négligée et la constitution d'un groupe de travail en 1998, de nombreux travaux ont été publiés [1].

Des cas ont été signalés dans au moins 33 pays situés dans des régions au climat tropical, subtropical ou tempéré d'Afrique, d'Amérique du Sud et du Pacifique occidental. Les principaux foyers rapportés se situent en Afrique de l'Ouest (Bénin, Côte d'Ivoire, Ghana...), en Australie et en Amérique du Sud [2]. C'est en Guyane que l'on retrouve l'incidence la plus élevée du continent sud-américain (3,49 cas/100 000 habitants/an sur la période de 1969-2013) [3].

La transmission est liée à un environnement hydrotellurique : eau douce stagnante, marécageuse et sol généralement granitique, riche en métaux lourds. La transmission humaine est mal connue mais serait due à une inoculation par voie transcutanée favorisée par une lésion préexistante ou une effraction cutanée. La morsure de punaises d'eau a été incriminée comme hypothèse de transmission pour certains cas [4]. La bactérie n'est pas présente libre dans l'eau mais sur le biofilm des plantes et dans la chaîne alimentaire des insectes. Les facteurs de risque d'infection en zone

Le dossier – Pathologies d'importation

d'endémie sont de vivre ou de travailler à proximité d'étendues d'eau douce (marais, rivières, zones inondables), de pratiquer des activités de loisir, chasser ou pêcher en rivière [5], de recevoir des soins de plaie déficients et de ne pas porter de vêtements couvrants [6-7].

2. La clinique

En Afrique, l'infection touche principalement des enfants de moins de 15 ans (70 % des cas). À l'inverse, en Amérique du Sud et en Australie, ce sont plutôt les adultes qui sont infectés. Il n'y a pas de différence en fonction du sexe ni de l'ethnie. Les lésions sont principalement localisées sur les membres inférieurs mais peuvent également toucher les membres supérieurs [8]. La lésion est unique dans plus de 90 % des cas.

L'infection débute généralement par une phase pré-ulcéralive qui se manifeste par une papule puis un nodule non inflammatoire ou une plaque. Des formes œdémateuses sont décrites lors d'une atteinte circonscrite d'un membre. Puis se développe la phase ulcéralive, provoquée par la mycolactone, avec un ulcère à bords décollés, indolore, chronique, sans altération de l'état général ni adénopathie (**fig. 1**). Une atteinte osseuse par contiguïté ou à distance du foyer cutané est décrite en Afrique. Cela se manifeste par une ostéomyélite, une ostéite ou une ostéoarthrite.



Fig. 1 : Ulcère de Buruli avec décollement des berges. Coll. P. Couppié.

L'évolution est torpide entraînant des cicatrices importantes, des raideurs articulaires, des rétractions tendineuses, des amputations et des énucléations. Il semblerait que la vaccination par le BCG soit un facteur protecteur [9].

3. Le diagnostic

Pour poser le diagnostic, il est nécessaire de tenir compte du contexte épidémiologique, de la clinique et des examens en laboratoire.

L'examen direct coloré au Ziehl permet de mettre en évidence des bacilles acido-alcool-résistants extracellulaires. Le prélèvement se fait soit par un frottis (écouvillon ou bistouri lorsque c'est ulcéré), soit par une ponction à l'aiguille fine lorsque les lésions sont fermées. Il est positif dans environ 50 % des cas.

La culture sur milieu de Löwenstein est possible soit sur une biopsie sur une zone qui commence à décoller, soit sur un frottis. Elle est optimale à 30° sur milieu de Löwenstein en 6 à 12 semaines. Elle est positive dans moins de 20 % des cas.

La PCR est faite sur une biopsie cutanée dans un tube sec le plus souvent, mais elle peut être réalisée sur une ponction à l'aiguille fine. Elle est positive dans plus de 70 % des cas. C'est la technique la plus sensible d'autant plus qu'on fait plusieurs biopsies.

L'examen anatomopathologique sur biopsie cutanée montre une nécrose à éosinophile massive dermohypodermique avec présence de BAAR extracellulaires à la coloration de Ziehl dans

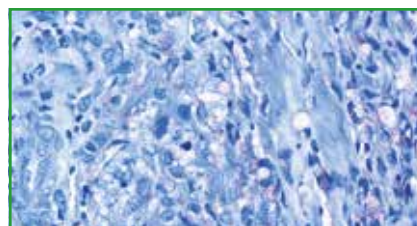


Fig. 2 : Présence de BAAR en coloration de Ziehl d'une biopsie d'un ulcère de Buruli. Coll. K. Drak Alsibai.

50 % des cas permettant de poser le diagnostic (**fig. 2**).

4. Le traitement [10]

Le traitement est resté longtemps non codifié. Initialement, la chirurgie était recommandée mais avec un flou technique. Les marges de résection étaient empiriques entre 2 et 4 cm. La chirurgie pouvait être complétée d'une thermothérapie, la mycobactérie étant sensible à la chaleur. Le traitement médicamenteux est recommandé depuis 2004. Il comprenait initialement une association de streptomycine et de rifampicine. Depuis 2011, pour les cas survenant en Guyane, le traitement recommandé par l'OMS repose sur l'association de rifampicine (10 mg/kg/j) et de clarithromycine (7,5 mg/kg 2x/j) pour une durée de 8 semaines [11].

Des réactions paradoxales sont observées au début du traitement. Elles se manifestent par une aggravation (apparition d'une ulcération ou augmentation de taille de l'ulcération) au début du traitement antibiotique. La rifampicine étant bactéricide, il y a une destruction de la mycobactérie et donc l'arrêt de production de la mycolactone. Cette dernière inhibant les réactions inflammatoires, il va y avoir une réaction inflammatoire au début du traitement, entraînant une extension transitoire de la nécrose [12].

5. La prévention

La prévention consiste en l'éducation des personnels de santé et de la population pour un diagnostic précoce, la vaccination BCG et la kinésithérapie pour éviter les raideurs associées aux cicatrices.

La leishmaniose cutanée du Nouveau Monde

La leishmaniose du Nouveau Monde est une infection liée aux parasites du genre *Leishmania* survenant sur le continent

américain et qui peut entraîner deux maladies selon les espèces :

– la leishmaniose cutanéomuqueuse ou cutanée stricte sans manifestation systémique ;

– la leishmaniose viscérale, une maladie systémique qui associe la triade clinique : fièvre, splénomégalie et pâleur. Elle touche préférentiellement les immunodéprimés. Elle est présente au Brésil.

1. Généralités

C'est en 1901 que William Leishman découvre le parasite en Inde chez un patient décédé d'une leishmaniose viscérale. Actuellement, de nombreuses espèces sont décrites mais elles ne sont pas toutes pathogènes pour l'homme.

Le cycle est similaire quelle que soit l'espèce. Cependant, il existe une spécificité des espèces de *Leishmania* à la fois pour des espèces de mammifères réservoirs et pour les espèces de phlébotomes vecteurs. Ainsi, *Leishmania guyanensis-Lutzomyia umbratilis* (une espèce de phlébotome)-le paresseux à deux doigts (*Choloepus didactylus*) forme le principal complexe pathogène de la leishmaniose cutanée en Guyane. Le parasite est présent sous forme amastigote dans le réservoir et promastigote dans l'intestin du phlébotome. La transmission se fait lors d'un repas sanguin.

Dans le monde, il existe trois grands foyers de leishmaniose cutanée : au Moyen-Orient, au Maghreb et en Amérique du Sud. En Amérique du Sud, une complication possible est l'atteinte de la muqueuse nasale. Elle survient sur tout le continent en dehors des régions en altitude [13]. En Guyane française, on recense environ 150-200 cas/an pour 300 000 habitants, avec un pic des cas au début de la saison des pluies. On note cependant des variations annuelles [14]. Il s'agit d'une maladie tropicale négligée relativement fréquente. Les 5 espèces présentes en Guyane française sont *Leishmania guyanensis* (85 % des infections), *L. braziliensis* (10 %), *L. amazoniensis*, *L. lainsoni* et *L. naiffi*.

2. La clinique

La présentation typique est un ulcère dans 85 % des cas avec des bords surélevés peu douloureux pouvant s'associer à plusieurs lésions suivant le trajet lymphatique (fig. 3). Cette lymphangite froide peut s'accompagner de nodules. L'ulcère est généralement propre. Il y a également les formes nodulaires ou sèches. La leishmaniose cutanée se surinfecte rarement car le parasite fabrique des peptides antibactériens.

La forme muqueuse touche 1 % des cas en Guyane contrairement au reste de l'Amérique du Sud où cela est plus fréquent. Elle est plus fréquente avec *L. braziliensis* mais cela est également possible avec *L. guyanensis* et *L. amazoniensis*. Dans le monde, 90 % des cas surviennent au Brésil, au Pérou et en Bolivie. Un examen ORL est indispensable pour tous les patients infectés par *L. braziliensis*. L'atteinte muqueuse non traitée peut entraîner une destruction complète de la pyramide nasale. La découverte d'une lésion muqueuse ne modifie pas le traitement mais permet un suivi de la guérison.

La forme diffuse est rare en Guyane. Elle est due à *L. amazoniensis*. Elle se manifeste par des nodules anergiques diffus sans ulcération qui ressemblent à une lèpre

lépromateuse. Il n'y a pas de localisation muqueuse. Cette forme est due à un déficit de l'immunité cellulaire qui entraîne une charge parasitaire importante. Elle est chronique et résistante au traitement.

La forme disséminée est définie par la présence de plus de 10 lésions sur au moins deux zones du corps différentes. Cela touche préférentiellement les adultes jeunes et les patients VIH. Les lésions sont souvent ulcérées, nécrotiques avec des atteintes muqueuses mais il y a une faible charge parasitaire. Elles ont une bonne réponse au traitement.

3. Le diagnostic [15]

Le diagnostic microbiologique est recherché par l'examen direct d'un frottis du bord de l'ulcération apposé sur lame coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui est l'examen le plus simple et le plus rapide. La sensibilité est un peu supérieure à 50 % avec une bonne spécificité qui dépend du médecin faisant le prélèvement et du biologiste faisant la lecture. Il montre la présence de corps de Leishman dans les macrophages (fig. 4). Ces derniers sont également visibles à l'examen anatomopathologique.

La culture à 27 °C d'une biopsie cutanée sur un milieu à base de sérum de veau fœtal est possible à partir d'une biopsie cutanée et présente une sensibilité de l'ordre de 60-70 %. Les leishmanies sont visibles après une culture mais son interprétation peut être limitée par des contaminations bactériennes et fongiques



Fig. 3 : Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde à *L. guyanensis*. Coll. J. Destoop.

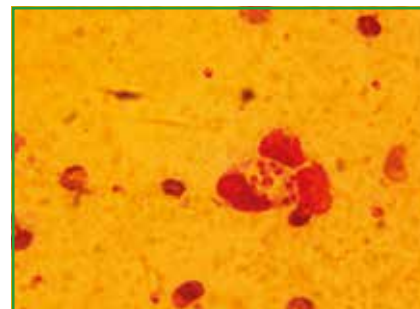


Fig. 4 : Corps de Leishman dans un macrophage au frottis cutané. Coll. P. Couppié.

Le dossier – Pathologies d'importation

fréquentes. Le résultat définitif n'est disponible qu'après 1 à 3 semaines. S'il est positif, il est possible de réaliser une PCR ou un MALDI-TOF (spectrométrie de masse) qui permettront de faire un diagnostic d'espèce. La PCR peut également être faite à partir d'écouvillons secs. C'est la technique la plus sensible même en cas de contamination. La conservation est plus facile. Le résultat est rendu en une journée pour la positivité et le diagnostic d'espèce est possible en 10 jours avec le séquençage [16].

4. Le traitement [17]

Compte tenu du nombre élevé d'atteintes muqueuses en Amérique du Sud, les traitements systémiques sont privilégiés par rapport aux traitements locaux. Le choix de la molécule dépend du diagnostic d'espèce.

>>> Pour *L. guyanensis*, le traitement de première intention est le diisétionate de pentamidine à la posologie de 4 mg/kg IV avec 3 injections à 48 h d'intervalle. Il est également possible de proposer une dose unique en intramusculaire à la posologie de 7 mg/kg. Une réévaluation est nécessaire à 1 mois. Si la guérison est partielle, il peut être discuté la réalisation d'une deuxième cure ou de poursuivre uniquement une surveillance. S'il n'y a aucune amélioration, il est nécessaire d'administrer le traitement des *L. braziliensis*.

>>> Pour *L. braziliensis*, le traitement de première intention est l'amphotéricine B liposomale par voie intraveineuse à la posologie de 20 mg/kg à administrer sur 4 ou 5 jours. En cas d'inefficacité, il est possible de proposer soit un traitement par miltefosine à la posologie de 50 mg 3 fois par jour *per os* pendant 28 jours mais ce traitement est en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), soit la méglumine antimoniate 75 mg/kg/j pendant 21 jours en intramusculaire [18].

>>> Les infections à *L. naiffi* étant plus bénignes, l'abstention thérapeutique peut être proposée ou un traitement par diisétionate de pentamidine.

>>> Pour *L. amazoniensis*, il est préconisé un traitement soit par diisétionate de pentamidine, soit par amphotéricine B liposomale.

Les mycoses rares d'Amazonie

1. La paracoccidioïdomycose ou blastomycose sud-américaine [19]

Elle est due à deux champignons du genre *Paracoccidioides* : *Paracoccidioides brasiliensis* et *Paracoccidioides lutzii*. Le premier cas a été décrit en 1955. Elle survient surtout en Amérique du Sud et centrale mais avec 80 % des cas mondiaux au Brésil. Entre 1980 et 1995, elle a provoqué plus de 3 000 décès.

>>> Généralités

Le *Paracoccidioides* est un champignon thermodimorphique qui se présente sous forme filamenteuse, végétative dans le milieu extérieur et sous forme de levure, parasitaire dans les lésions humaines ou animales. Son habitat naturel est le sol de zones forestières et humides et les plantations agricoles. Son principal réservoir connu est le tatou à neuf bandes. L'homme se contamine par voie aérienne par inhalation de spores lors de la manipulation de la terre. Cela touche surtout les agriculteurs, les gens du BTP et les orpailleurs. La forme filamenteuse va se transformer dans le poumon en cellules léviriformes à partir des macrophages alvéolaires.

Comme dans la tuberculose, il existe le plus souvent une latence de plusieurs années avant que se développe la forme la plus fréquente de la maladie qui survient alors sur un mode chronique (90 %). Une forme plus aiguë est possible, surtout chez les enfants. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

>>> La clinique

La forme chronique évolue pendant plusieurs mois et, en l'absence de lésions



Fig. 5 : Paracoccidioidomycose. Coll. P. Couppié.

cutanéomuqueuses, le diagnostic de tuberculose est évoqué en premier lieu [20]. Une association entre la paracoccidioidomycose et la tuberculose est présente dans 10 à 15 % des cas. L'atteinte est disséminée avec un tropisme pulmonaire qui se manifeste par de la toux, une dyspnée, une hémoptysie, des adénopathies superficielles et profondes souvent de taille importante et des lésions cutanées et muqueuses. Le tropisme des lésions muqueuses est surtout labio-bucco-pharyngo-laryngé sous forme d'ulcérations chroniques parfois végétantes. L'atteinte cutanée peut se manifester par des lésions ulcérées, végétantes, nodulaires, kératosiques prédominant à la face, au cou et aux extrémités (fig. 5). Les manifestations cutanées sont associées à un tableau systémique avec de la fièvre.

La forme aiguë ou subaiguë évolue sur quelques semaines. Cela touche surtout les adultes jeunes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans. Le patient développe une altération de l'état général brutale avec un amaigrissement et de la fièvre. À l'examen clinique, on note une adénomégalie, une hépatosplénomégalie, une atteinte cutanée et muqueuse et une atteinte multiviscérale (hépatique, digestive, surrénalienne, osseuse...). Dans les formes avec atteintes cutanéomuqueuses, le diagnostic différentiel avec la leishmaniose cutanéomuqueuse se pose. Deux grandes différences cependant : dans la leishmaniose avec atteinte muqueuse, les lésions débutent généralement à la cloison nasale et il n'y a pas

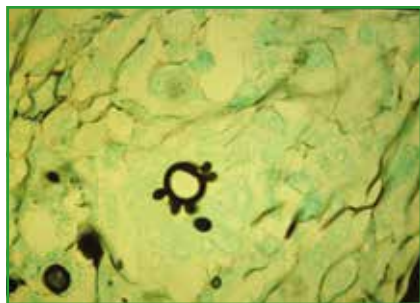


Fig. 6 : Cellule en roue de timonier, coloration au Gomori-Grocott. Coll. P. Couppié.

d'atteinte systémique, donc pas de fièvre et pas d'amaigrissement.

>>> Le diagnostic

Il est nécessaire de faire un prélèvement sur la zone atteinte. L'examen direct réalisé sur un frottis en MGG montre un aspect de levure réfringente à type de bourgeonnement en "oreilles de Mickey" ou en "roue de timonier" (**fig. 6**). L'aspect est pathognomonique. Cela est également visible en histologie. La culture est difficile et peu spécifique. La PCR est possible.

>>> Le traitement

Le traitement de première ligne est l'itraconazole 200 mg ou l'amphotéricine B liposomale pour les formes sévères. Une corticothérapie peut être indiquée en cas d'inflammation lors d'une atteinte cérébrale ou ganglionnaire. Le traitement de deuxième ligne est le cotrimoxazole. La durée de traitement est d'environ 1 an. Il faut contrôler la consommation de tabac et d'alcool qui sont statistiquement associés à un risque de récurrence.

2. La lobomycose [21]

La lobomycose est une infection fongique due à *Lacazia loboi*. Le premier cas a été décrit par Jorge Lobo au Brésil en 1931. Depuis, 550 cas ont été publiés dans le monde avec une augmentation progressive du nombre de cas. La lobomycose est présente dans les aires forestières humides d'Amérique latine.

Le cycle fongique est mal connu. On ne connaît pas le réservoir ni le vecteur. Il semblerait qu'il y ait un lien avec l'environnement, notamment aquatique. Il y a probablement une effraction cutanée antérieure. Les facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge moyen de 18 ans, la profession exposée aux milieux forestiers et aquatiques. L'incubation est de plusieurs mois à années. Longtemps considéré comme une algue, la biologie moléculaire a démontré qu'il s'agissait d'un champignon proche phylogénétiquement de *Paracoccidioides*.

>>> La clinique

La forme la plus fréquente est la forme pseudo-chéloïdienne (**fig. 7**) qui peut être prurigineuse mais qui est le plus souvent indolore. Il est possible qu'il y ait une adénopathie associée. Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (32 %), les oreilles (25 %) et les membres supérieurs (22 %). Il n'y a pas d'atteinte systémique. Plus rarement, il existe des formes atypiques qui peuvent être verruciformes, ulcéraires, gommeuses ou infiltratives.

>>> Le diagnostic

Le diagnostic est fait à partir d'un frottis ou d'une biopsie cutanée. L'examen direct avec ou sans coloration et/ou l'examen anatomopathologique établissent le diagnostic en mettant en évidence de grosses levures d'une dizaine de microns disposées en chaînettes reliées par des ponts. La culture n'est pas possible. La



Fig. 7 : Lobomycose du coude. Coll. J. Destoop.

PCR à partir de la biopsie permet aussi d'établir le diagnostic. En histologie, les éléments lévuriformes sont bien colorés par la coloration de Gomori-Grocott.

>>> Le traitement

Il y a peu de données. Le traitement chirurgical est le plus efficace mais il peut être délabrant. Des cas d'efficacité de traitement par itraconazole, posaconazole et voriconazole sont ponctuellement décrits [22]. Récemment, une série brésilienne a montré une relative efficacité des multithérapies antilépreuses (clofazimine, dapsone et rifampicine) [23].

3. La chromomycose ou chromoblastomycose [24]

La chromomycose est une infection due à des champignons dématés du sol appartenant à deux genres : *Fonsecaea* et *Cladophiala*. La répartition géographique se situe dans les zones tropicales humides notamment à Madagascar mais également en Afrique de l'Ouest, en Amérique du Sud et au Japon. La chromomycose survient dans les zones rurales. Il s'agit d'une contamination par inoculation à la suite d'un traumatisme avec des végétaux, ce qui explique qu'elle touche principalement des agriculteurs. L'incubation est longue, plus d'un mois.

>>> La clinique

Classiquement, la lésion initiale se manifeste par une plaque squameuse, kératosique, lentement extensive et indolore (**fig. 8**). Les localisations préférentielles sont les membres inférieurs (80 % des cas) et les membres supérieurs (20 %). L'infection débute au site d'inoculation du champignon dans la peau, favorisée par une effraction cutanée d'origine végétale, puis évolue progressivement avec une augmentation de taille de la lésion initiale, et dans les années suivantes possiblement une dissémination cutanée, une ulcération, une surinfection.

Le dossier – Pathologies d'importation



Fig. 8 : Chromomycose récidivante de la cheville. Coll. P. Couppié.

tion puis des cicatrices atrophiques. Une transformation maligne peut survenir au-delà de 10 ans d'évolution.

>>> Le diagnostic

L'examen direct des squames épaisses éclaircies par du chlorure de potassium ou l'examen anatomopathologique d'une biopsie cutanée mettent en évidence des cellules fumagoïdes. Ce sont des cellules fongiques naturellement brunes car le champignon synthétise une mélanine qui lui est spécifique. En culture, les colonies ont un aspect noir. Le diagnostic d'espèce est facilité par le MALDI-TOF. L'histologie retrouve des spores intraépidermiques et du granulome dermique contenant des spores.

>>> Le traitement

Le traitement chirurgical est recommandé pour les formes modérées (lésion unique ou de petite taille) : exérèse avec des marges de 5 mm. En deuxième intention ou dans les formes plus étendues, il est préconisé de traiter par un antifongique systémique : en première intention soit la terbinafine (250 à 1 000 mg/j), soit l'itraconazole (200 à 400 mg/j). L'alternative est un traitement par flucytosine (100 à 200 mg/j) ou une association d'itraconazole et flucytosine, ou itraconazole et terbinafine. À tous les stades, il est recommandé d'y associer un traitement physique comme la cryothérapie, une thermothérapie, un traitement par laser CO₂ ou de la photothérapie dynamique. Le traitement doit être prolongé pendant au moins 6 à 12 mois.

4. L'histoplasmose

Comme la paracoccidioïdomycose, l'histoplasmose est due à un champignon dimorphique (forme filamenteuse dans le sol infestant et forme de levure dans le corps humain). Il existe deux variétés différentes d'histoplasmose :

- la première est prédominante sur le continent américain et est due à *H. capsulatum* var. *capsulatum* ;
- la seconde, très rare, concerne l'Afrique et est due à *H. capsulatum* var. *duboisii*.

H. capsulatum var. *capsulatum* est retrouvé dans le sol enrichi par les déjections aviaires ou de chauves-souris des régions d'endémie. L'infestation se fait par inhalation d'aérosols chargés des microsporidies issues des fructifications de la forme mycélienne environnementale. Il n'y a pas de contamination interhumaine ou *via* les animaux.

>>> Généralités

La première description a été rapportée en 1906 au Panama par Darling. Il s'agissait d'une infection généralisée avec mise en évidence au microscope de "protozoaires" dans les prélèvements hépatiques, spléniques et ganglionnaires d'un homme décédé d'une forme disséminée de la maladie. Avant les années 1930, il y a peu de cas décrits. Le champignon est isolé pour la première fois en culture en 1934 par Monbreun sur une description autopsique. Les régions d'endémie sont les États-Unis (États du Centre, du Nord et de l'Est), l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie) [25].

>>> La clinique

Chez l'immunocompétent en cas d'exposition faible, la primo-infection peut être, bien que rarement, pauci-symptomatique. La découverte est souvent fortuite sur des anomalies à la radiographie pulmonaire. Un traitement n'est indiqué qu'en cas de rare dissémination. En cas

d'exposition forte (dans une grotte ou dans un poulailler), cela peut entraîner une pneumopathie aiguë avec un syndrome pseudo-grippal. La radiographie thoracique montre alors de multiples foyers alvéolaires. Le traitement n'est préconisé qu'en cas de forme sévère.

Chez les patients porteurs de pathologie pulmonaire chronique, le tableau est similaire à celui de la tuberculose avec des exacerbations de la toux et des hémoptysies. Il y a généralement une douleur thoracique avec une asthénie mais sans syndrome inflammatoire [26]. La radiographie thoracique montre un épaississement pleural et une caverne de l'apex mais sans adénopathie médiastinale.

En cas d'immunodéficience généralisée, surtout de déficit de l'immunité cellulaire (VIH, anti-TNF, hémopathies), on observe une histoplasmose disséminée due à une dissémination. La présentation est proche de celle d'une tuberculose disséminée mais certains éléments permettent de les distinguer [27]. À l'examen clinique, les patients peuvent présenter à des degrés divers une fièvre, une altération de l'état général, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie et des cytopénies. La radiographie pulmonaire retrouve une miliaire et des polyadénopathies.

Une étude rétrospective sur 30 ans chez les patients avec une rétrovirose et infectés par l'histoplasmose en Guyane française a montré que les principaux symptômes sont la fièvre (89 %), des symptômes abdominaux (70 %), des adénopathies (65 %) et des symptômes pulmonaires (48 %) [28]. Les signes cutanés surviennent plus rarement, dans 9 % des cas. Au bilan biologique, il y a généralement une cytolysé hépatique (avec des ASAT > ALAT) et une cholestase, une anémie avec des stigmates de syndrome d'activation macrophagique. Au scanner thoracique, les présentations les plus fréquentes sont des syndromes nodulaires ou interstitiels dont le princi-



Fig. 9 : Histoplasmose dissiminée associée à une rétrovirose. Coll. P. Couppié.

pal diagnostic différentiel est la miliaire tuberculeuse.

Chez l'immunocompétent, les complications pulmonaires et médiastinales après la guérison primaire sont liées à une inflammation non contrôlée. L'histoplasmose constitue ainsi un mode de cicatrisation bénigne des lésions médiastinales et thoraciques sous forme de calcifications pouvant faire suspecter un cancer. La médiastinite granulomateuse peut entraîner une sténose ou une compression des vaisseaux ou des bronches et se compliquer de fibrose médiastinale.

L'histoplasmose cutanée est polymorphe (**fig. 9**) et survient à un stade avancé du sida [29]. Les manifestations cutanées surviennent sur le visage dans 88 % des cas, sur le tronc dans 63 % et sur les membres dans 44 %. Le tableau le plus fréquent comporte des papulo-nodules disséminés. Il peut y avoir également des lésions orales (érosion hémorragique, plaque ulcéro-végétante) [30].

>>> Le diagnostic

Le diagnostic microbiologique standard repose sur la mise en évidence à l'examen direct et en anatomopathologie d'histoplasmes sous forme de levures dans les prélèvements (lavage broncho-alvéolaire, hémoculture fongique, biopsie cutanée, myélogramme, etc.). L'examen direct en coloration standard, au MGG ou au PAS montre des petites levures de 3 à 4 microns, bordées en périphérie d'une pseudo-capsule, qui

peuvent être intra- ou extra-macrophagiques. La culture est réalisée sur milieu de Sabouraud à 25-30 °C et peut prendre jusqu'à 6 semaines pour se positiver. Hautement contagieuse pour le personnel de laboratoire (forme filamenteuse), elle doit être faite sous hotte de sécurité dans les laboratoires agréés.

Les résultats de l'examen anatomopathologique dépendent de l'expérience de l'anatomopathologiste. Ils peuvent retrouver une vascularite avec infiltrat lymphocytaire et macrophagique, un granulome épithélioïde géantocellulaire avec ou sans nécrose centrale et une lyse des macrophages. Les moyens de diagnostic indirects peuvent donner des faux positifs et des faux négatifs. Il y a la sérologie qui se positive en 4-6 semaines chez l'immunocompétent mais qui reste généralement négative chez l'immunodéprimé, les tests antigéniques et la PCR. Actuellement se développe un test antigénique urinaire rapide dont la sensibilité et la spécificité supérieures sont à 90 % dans les formes disséminées. Les réactions peuvent croiser avec les autres mycoses endémiques.

>>> Le traitement

Les formes nécessitant un traitement sont les infections sévères chez les patients immunocompétents ainsi que les infections chez les immunodéprimés, notamment les patients au stade sida. Selon le degré de sévérité, peuvent être utilisés : l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg/j en IV), qui est fongicide et d'action immédiate, ou l'itraconazole *per os*, qui nécessite une dizaine de jours pour atteindre les taux plasmatiques optimaux.

La prévention est complexe en pays d'endémie. Des activités soulevant de la poussière sont à risque et nécessitent le port d'un masque FFP2. L'information des voyageurs est essentielle pour éviter les activités à risque. Une prophylaxie primaire par itraconazole 200 mg/j est proposée lorsque les CD4 sont inférieurs à 150/mm³.

BIBLIOGRAPHIE

1. CONVERSE PJ, NUERMBERGER EL, ALMEIDA DV *et al.* Treating Mycobacterium ulcerans disease (Buruli ulcer): from surgery to antibiotics, is the pill mightier than the knife? *Future Microbiol*, 2011; 6:1185-1198.
2. World Health Organization, 2021a. Buruli ulcer—number of new reported cases global health observatory data repository. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection)).
3. DOUINE M, GOZLAN R, NACHER M *et al.* Mycobacterium ulcerans infection (Buruli ulcer) in French Guiana, South America, 1969-2013: an epidemiological study. *Lancet Planet Health*, 2017;1: e65-e73.
4. MULETA AJ, LAPPAN R, STINEAR TP *et al.* Understanding the transmission of Mycobacterium ulcerans: A step towards controlling Buruli ulcer. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021;15:e0009678.
5. ELGUERO E, BROUTIN H, NACHER M *et al.* Environment risk factors of Buruli ulcer. A case-control study in French Guiana. In: Second International Conference on Buruli Ulcer, Cotonou, Benin, March 30–April 3, 2009
6. JACOBSEN KH, PADGETT JJ. Risk factors for Mycobacterium ulcerans infection. *Int J Infect Dis*, 2010;14:e677-681.
7. LANDIER J, BOISIER P, FOTSO PIAM F *et al.* Adequate wound care and use of bed nets as protective factors against Buruli Ulcer: results from a case control study in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011;5:e1392.
8. MORRIS A, GOZLAN R, MARION E *et al.* First detection of Mycobacterium ulcerans DNA in environmental samples from South America. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014;8:e2660.
9. ISHWARLALL TZ, OKPEKU M, ADENIYI AA *et al.* The search for a Buruli Ulcer vaccine and the effectiveness of the Bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Acta Trop*, 2022;228:106323.
10. YOTSU RR, RICHARDSON M, ISHII N. Drugs fortreating Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans disease). *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;8:CD012118.
11. World Health Organization, 2021b. Buruli ulcer (Mycobacterium ulcerans infection), World Health Organisation.
12. SAMBOURG E, DUFOUR J, EDOUARD S *et al.* Réponses et réactions paradoxales au cours du traitement médicamenteux de l'infection à Mycobacterium ulcerans

Le dossier – Pathologies d'importation

- (ulcère de Buruli). Quatre observations en Guyane française. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:413-418.
13. HERRERA G, BARRAGÁN N, LUNA N *et al*. An interactive database of Leishmania species distribution in the Americas. *Sci Data*, 2020;7:110.
 14. LOISEAU R, NABET C, SIMON S *et al*. American cutaneous leishmaniasis in French Guiana: an epidemiological update and study of environmental risk factors. *Int J Dermatol*, 2019;58:1323-1328.
 15. ESPIR TT, GUERREIRO TS, NAIFF MDE F *et al*. Evaluation of different diagnostic methods of American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Amazon. *Exp Parasitol*, 2016;167:1-6.
 16. VEASEY JV, ZAMPIERI RA, LELLIS RF *et al*. Identification of Leishmania species by high-resolution DNA dissociation in cases of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*, 2020;95:459-468.
 17. PINART M, RUEDA JR, ROMERO GAS *et al*. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020;8: CD004834.
 18. SENCHYNA A, SIMON S, Cissé H *et al*. American cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a retrospective comparison between liposomal amphotericin B and meglumine antimoniate. *Br J Dermatol*, 2020;183:389-391.
 19. SHIKANAI-YASUDA MA, PÔNCIO MENDES R, LOPES COLOMBO A *et al*. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2017;50:715-740.
 20. GUERY R, MERAT C, BLANCHET D *et al*. Coinfection with tuberculosis and paracoccidioidomycosis in French Guiana: a common misdiagnosis. *Int J Dermatol*, 2015;54:e436-439.
 21. FLORIAN MC, RODRIGUES DA, DE MENDONÇA SBM *et al*. Epidemiologic and Clinical Kaiabi Indians, Brazil, 1965-2019. *Emerg Infect Dis*, 2020;26:930-936.
 22. PASQUALOTTO AC, JASKULSKI FILHO SD *et al*. Posaconazole for lobomycosis. *Braz J Infect Dis*, 2021;25:101576.
 23. GONÇALVES FG, ROSA PS, DE FARIAS FERNANDES BELONE A *et al*. Multidrug Therapy for Leprosy Can Cure Patients with Lobomycosis in Acre State, Brazil: A Proof of Therapy Study. *Am J Trop Med Hyg*, 2020;104:634-639.
 24. DE BRITO AC, BITTENCOURT MJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*, 2018;93:495-506.
 25. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie. Histoplasmoses [Internet]. Université médicale virtuelle francophone; 2016 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/histoplasmoses/site/html/>
 26. KENNEDY CC, LIMPER AH. Redefining the Clinical Spectrum of Chronic Pulmonary Histoplasmosis. *Medicine*, 2007;86:252-258.
 27. ADENIS A, NACHER M, HANF M *et al*. Tuberculosis and histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected patients: a comparative study. *Am J Trop Med Hyg*, 2014;90:216-223.
 28. COUPPIÉ P, HERCEG K, BOURNE-WATRIN M *et al*. The Broad Clinical Spectrum of Disseminated Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A 30 Years' Experience in French Guiana. *J Fungi (Basel)*, 2019;5:115.
 29. COUPPIÉ P, AZNAR C, CARME B *et al*. American histoplasmosis in developing countries with a special focus on patients with HIV: diagnosis, treatment, and prognosis. *Curr Opin Infect Dis*, 2006;19:443-449.
 30. COUPPIÉ P, CLYTI E, NACHER M *et al*. Acquired immunodeficiency syndrome-related oral and/or cutaneous histoplasmosis: a descriptive and comparative study of 21 cases in French Guiana. *Int J Dermatol*, 2002;41:571-576.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

Actualités en infections sexuellement transmissibles

RÉSUMÉ: Les infections sexuellement transmissibles (IST) concernent plusieurs millions de personnes et doivent être recherchées chez les patients revenant de voyage. Parmi les IST les plus fréquentes, on note la syphilis, les infections à *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* ou encore l'HPV. Le bilan de dépistage doit être adapté au patient et à ses pratiques sexuelles notamment. Ces infections sont souvent asymptomatiques, mais avec des conséquences parfois importantes en l'absence de traitement.



A. BERTOLOTI, E. JOLY
ET LE GrDIST (Groupe infectiologie
Dermatologique et Infections Sexuellement
Transmissibles)

Service de Maladies infectieuses – Dermatologie –
CeGIDD, CHU de la Réunion site SUD,
LA RÉUNION.

Les infections sexuellement transmissibles (IST) concernent plus d'un million de personnes chaque jour sur la planète selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Tous les ans sont rapportés plus de 6 millions de cas de syphilis, 78 millions d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* (NG), 131 millions d'infections à *Chlamydia trachomatis* (CT), 142 millions d'infections à *Trichomonas vaginalis*, 291 millions de femmes porteuses de papillomavirus humains (PVH) génitaux et 500 millions d'atteintes d'herpès génital. La grande majorité des infections par les IST sont asymptomatiques, cependant leur impact peut avoir des conséquences graves, notamment sur la fertilité.

Lorsqu'un patient consulte au retour d'un voyage pour suspicion d'IST, le bilan doit au moins comprendre des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) pour le CT et le NG en urogénital, les sérologies VIH 1-2 et un test tréponémique (TT). La réalisation de la sérologie de l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti HBc, Ac anti HBs) dépendra du statut vaccinal du patient et celle de l'hépatite C sera indiquée en cas de facteurs de risque spécifiques (tatouages, transfusion à l'étranger, toxicomanie...). Le dépistage

de *Mycoplasma genitalium* (MG) est discuté selon la présence de symptôme. Le dépistage anal et pharyngé systématique de CT et NG est actuellement proposé si les patients rapportent des pratiques sexuelles à risque.

■ Chlamydia trachomatis

Le CT est une bactérie intracellulaire. L'infection est très souvent asymptomatique, mais peut entraîner des urétrites et des cervicites dans la semaine suivant le rapport à risque. Elles peuvent se compliquer d'épididymite chez l'homme, d'endométrite, de salpingite, de pelvipéritonite et d'infertilité chez la femme. Le diagnostic repose sur la biologie moléculaire à l'aide de TAAN, chez les hommes sur le premier jet d'urine et chez les femmes de préférence par auto-prélèvement vaginal. La sérologie CT n'a pas d'intérêt.

Le traitement des infections non compliquées à CT consiste en 7 jours de doxycycline 100 mg 2 x/j *per os* ou d'azithromycine 1 g en dose unique *per os* en cas de crainte de non-observance. Le risque d'émergence de résistance à l'azithromycine pour le MG est également un

Le dossier – Pathologies d'importation

élément important à prendre en compte dans la stratégie antibiotique à employer tout en y intégrant le risque d'inobservance des 7 jours de doxycycline dans certaines populations (patients mineurs par exemple) [1]. Concernant les infections asymptomatiques anorectales à CT, Peuchant *et al.* ont rapporté, au sein d'un essai clinique randomisé, une efficacité supérieure de la doxycycline (94 %) comparativement à l'azithromycine (85 %) [2].

■ *Neisseria gonorrhoeae*

Le NG est une bactérie à Gram négatif. La période d'incubation dure 2 à 7 jours. Chez l'homme, on observe principalement une urétrite antérieure aiguë, cependant l'infection génitale asymptomatique existe également. Chez la femme, l'infection est le plus souvent asymptomatique mais elle peut aussi entraîner une cervicite. Le dépistage du NG se fait de manière couplée avec CT selon les

mêmes modalités que pour ce dernier. De plus, devant une augmentation croissante des souches de gonocoques multi-résistants, la recherche du NG en culture lors d'écoulement doit être accompagnée d'un antibiogramme [3].

En 2020, Unemo *et al.* [4] préconisaient sur le plan européen que le traitement du NG soit l'association de 1 g de ceftriaxone à 2 g d'azithromycine systématiquement. Après concertation entre les sociétés

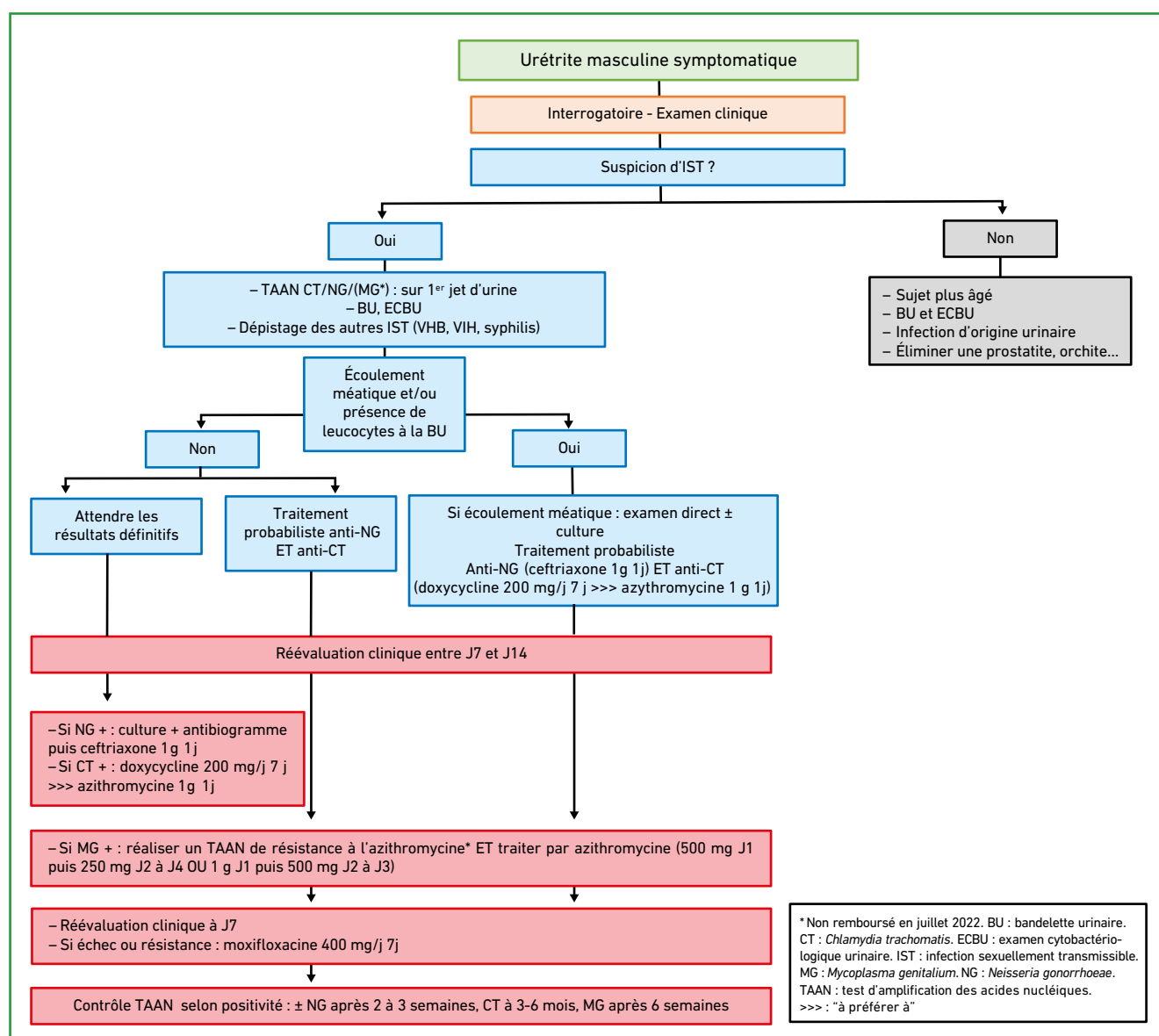


Fig. 1 : Algorithme de prise en charge d'une urétrite.

savantes françaises, Fouéré *et al.* [5] ont proposé que les infections non compliquées urogénitales à NG soient traitées uniquement par ceftriaxone 1 g en dose unique. Dans l'oropharynx, où la diffusion des antibiotiques est mauvaise, si la réalisation d'un antibiogramme est impossible, le même traitement est préconisé (**fig. 1**).

Dans le cas contraire, si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ceftriaxone est $> 0,125$ mg/L on pourra, selon leurs CMI respectives, ajouter 2 g d'azithromycine ou substituer par 500 mg de ciprofloxacine. Il est important de noter que le taux d'infection multisite n'est pas négligeable. En effet, l'étude d'Allen *et al.* [6], menée à Melbourne parmi près de 35 000 patients, a rapporté qu'une infection oropharyngée était associée à une infection urogénitale chez 29 % des hommes ($n = 50$) et 46 % des femmes ($n = 115$) ($p = 0,001$).

Syphilis

Le *Treponema pallidum subsp. Pallidum* est à l'origine de la syphilis. Son incidence se majore depuis les années 2000. Tsuboi *et al.* [7] ont estimé sa prévalence mondiale chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) à travers 275 études à 7,5 % (de 1,9 % en Australie à 10,6 % en Amérique latine et dans les Caraïbes). Cependant, cette population n'est pas la seule exposée. Ainsi, à La Réunion, Delfosse *et al.* [8] rapportaient une prévalence de 7,5 % dans la population générale mais l'analyse multivariée étudiant les populations mineures, précaires, locales et féminines laissait entrevoir une recrudescence de syphilis congénitales.

Les modalités précises de transmission syphilitique restent peu claires. Towns *et al.* [9] rapportaient l'identification fréquente chez des patients atteints de

syphilis de la bactérie sur des produits de rinçage buccal, des frottis anaux, des prélèvements d'urine et de sperme.

Le diagnostic de syphilis repose sur la positivité d'un TT (ELISA, EIA, TPHA...) et d'un test non tréponémique (TNT) (VDRL, RPR). La nouvelle stratégie pour le dépistage biologique édictée en 2017 ne propose désormais que le TT. En cas de positivité de ce dernier, un TNT est alors réalisé [10]. En cas de chancre/ulcération génitale une PCR *Treponema pallidum* pourrait permettre d'aider le clinicien, mais elle n'est actuellement pas remboursée.

Le traitement recommandé est la benzathine pénicilline G. En cas de contre-indication ou de rupture de stock, la doxycycline 200 mg *per os* pendant 14 jours est proposée. Un essai clinique randomisé (ECR) multicentrique français (NCT04838717) est en cours de

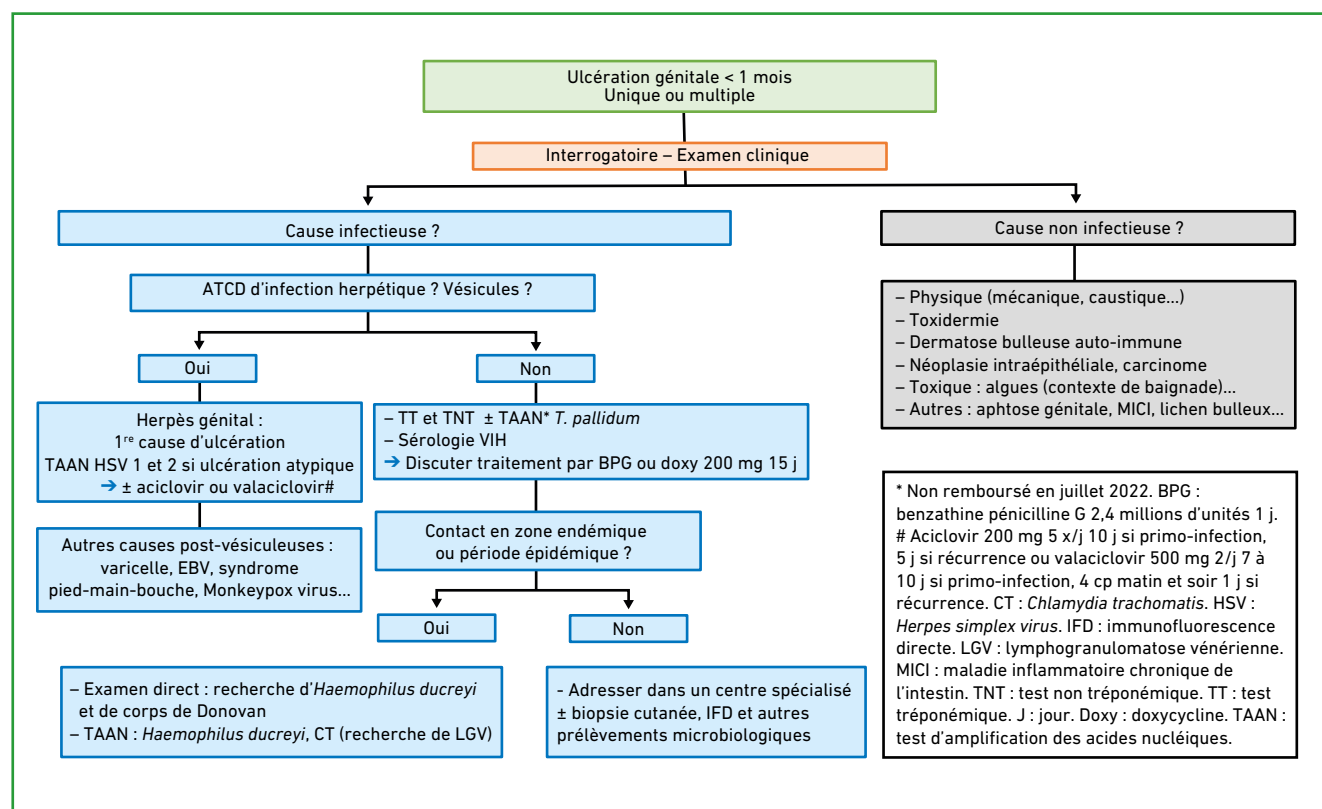


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge d'une anorectite.

Le dossier – Pathologies d'importation

réalisation sur le sujet. Concernant le traitement probabiliste des cas contacts sexuels d'une syphilis chez les HSH, Richardson *et al.* [11] suggèrent de le limiter aux cas contacts sexuels symptomatiques, VIH ou ayant un antécédent de syphilis (fig. 2).

Les Papillomavirus humains

On distingue :

- les PVH à haut risque oncogène à l'origine de carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus, de l'anus, des muqueuses génitales et du pharynx ;
- les PVH à faible risque oncogène à l'origine des condylomes.

Dans un contexte de retour de voyage, il n'y a pas lieu de réaliser spécifiquement un dépistage des PVH sans signes

cliniques évocateurs. Il existe divers traitements employés par le médecin (chirurgie, acide trichloroacétique, laser CO₂, cryothérapie et électrochirurgie) ou auto-administrés par le patient (podo-phyllotoxine, imiquimod) proposés pour le traitement des condylomes. Les traitements destructeurs (chirurgie, électrochirurgie, laser CO₂) semblent sur le long terme les plus efficaces, mais il existe un risque cicatriciel et ils nécessitent un minimum de matériel et d'organisation de l'acte. La potasse caustique et le 5-fluorouracile en crème ainsi que les associations thérapeutiques sembleraient aussi intéressants à proposer [12-14].

La vaccination contre le PVH est insuffisamment employée en France (< 30 % des jeunes filles). De nombreuses données de pharmacovigilance dans les pays vaccinant depuis plus de 10 ans

sont rassurantes [15, 16]. Une plus ample couverture vaccinale contre le PVH en prévention primaire permettrait une nette réduction des infections et cancers PVH-induits [17]. L'efficacité de la vaccination en prévention secondaire pour les condylomes est actuellement évaluée par un ECR français (NCT03296397).

Trichomonas vaginalis

Le *Trichomonas vaginalis* est un parasite. Il est symptomatique dans 15-20 % des cas chez la femme et principalement asymptomatique chez l'homme. Les patientes présentent un prurit majeur avec dyspareunie, urétrite ainsi que des leucorrhées malodorantes abondantes. Même si la culture est la technique de référence, la PCR est de

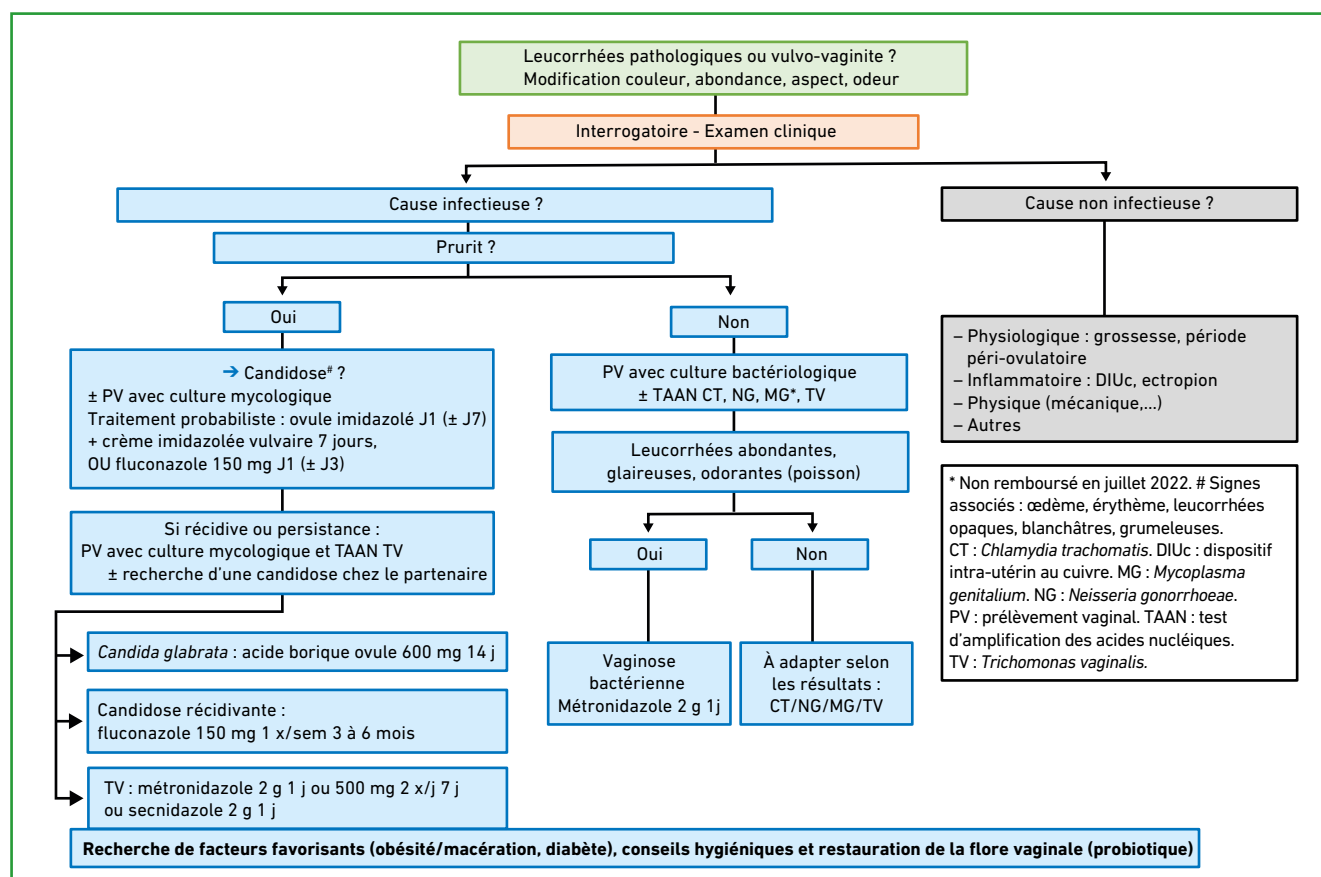


Fig. 3 : Algorithme de prise en charge d'une leucorrhée.

plus en plus utilisée dans les laboratoires. Le traitement repose sur du secnidazole ou du métronidazole 2 g *per os* en dose unique (**fig. 3**).

■ Le *Mycoplasma genitalium*

Le MG est la deuxième cause d'urétrite non gonococcique après le CT. Il serait à l'origine également de cervicites, salpingites, endométrites, troubles de la fertilité chez la femme, anorectites chez les HSH et vraisemblablement d'arthrites réactionnelles [18]. Il est identifié par PCR selon les mêmes modalités que CT. Il est sujet à l'émergence importante de résistances à l'azithromycine et progressivement aux fluoroquinolones [19].

Les dernières recommandations européennes de 2021 [20] proposent de rechercher le MG :

- chez l'homme en cas d'urétrite/d'orchépididymite si patient < 50 ans ou d'anorectite si NG et CT sont négatifs ;
- chez la femme en cas de cervicite/métrorragies/anorectite si NG et CT sont négatifs ou de dysurie non expliquée ;
- lors du dépistage des femmes enceintes avant un avortement instrumental.

Jensen *et al.* [20] recommandent de réaliser une recherche de résistance aux macrolides pour tout prélèvement MG + et de tester les partenaires des personnes dépistées MG +. Le traitement repose, pour les infections non compliquées à MG sensible aux macrolides, sur l'azithromycine 500 mg J1 puis 250 mg/j de J2 à J4 ou Josacine 500 mg 3 fois par jour pendant 10 jours (proposition par certains auteurs d'azithromycine 1 g J1 puis 500 mg J2 et J3). En deuxième intention ou en cas de résistance aux macrolides, c'est la moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours qui est proposée. L'antibiorésistance semble, selon certaines équipes, différente en fonction du genre et du type de sexualité questionnant, entre autres, sur le dépistage des femmes asymptomatiques en âge de procréer.

■ Les autres mycoplasmes

Ureaplasma spp. n'est pathogène que très rarement et ne doit pas être recherché par culture. Seule une PCR quantitative spécifique dans un laboratoire spécialisé permet d'identifier les très rares urétrites à *U. urealyticum*. Elle doit quantifier l'*U. urealyticum* et le distinguer de l'*U. parvum*, ce que la culture ne peut faire. Chez la femme, il est présent dans la flore commensale et ne doit pas être traité dans le cadre d'une infection génitale basse, comme *Mycoplasma hominis* qui n'est pas considéré comme pathogène chez l'homme.

■ Le chancre mou

Le chancre mou est induit par *Haemophilus ducreyi*. On estime sa prévalence à 5 millions. Il est principalement présent sur les continents africain, asiatique et de l'Océanie. Il concerne majoritairement les travailleurs du sexe. En Afrique, certaines études estiment qu'il représente 10 % des ulcères génitaux. L'incubation est de 3 à 7 jours [21]. Cliniquement, apparaît une papule devenant douloureuse puis des pustules s'ulcérant progressivement. Il est associé à une adénopathie. Le diagnostic se fait par PCR. Une rémission spontanée est possible dans 30 % des cas [22].

L'azithromycine 1 g en dose unique est le traitement le plus employé, mais des alternatives thérapeutiques telles que l'érythromycine 500 mg 4 x/j ou la ciprofloxacine 500 mg en dose unique sont possibles. Chez les patients porteurs du VIH, il semble préférable d'allonger la durée du traitement. Il est important de rappeler aussi que l'*Haemophilus ducreyi* est également en cause dans de nombreuses ulcérations cutanées des membres inférieurs, principalement chez les enfants, dans certaines régions du monde [23].

■ Donovanose

Klebsiella granulomatis comb. nov. est une bactérie à Gram négatif à l'origine

de la donovanose. Elle est principalement décrite dans certaines régions tropicales et subtropicales du monde (Inde, Papouasie Nouvelle-Guinée, Afrique du Sud...). La transmission est avant tout sexuelle avec une durée d'incubation variable (jusqu'à plusieurs semaines) [24]. L'ulcération génitale granulomateuse avec une bordure papuleuse, indolore et d'évolution chronique est la présentation clinique la plus fréquente. D'autres localisations sont possibles, notamment périanales ou inguinales, expliquant le terme de "granulome inguinal" retrouvé dans la littérature.

Le diagnostic repose sur l'examen direct sur frottis de l'ulcération avec la mise en évidence des corps de Donovan par coloration au Giemsa ou à l'histologie.

Le traitement de première intention est l'azithromycine *per os* (plusieurs schémas d'administration sont possibles en prise quotidienne ou hebdomadaire) pendant au moins 3 semaines. Le traitement systématique des partenaires sexuels asymptomatiques n'est pas recommandé. Du fait de saignements localisés fréquents, le risque de transmission du VIH est augmenté. Un dépistage doit donc être réalisé de l'ensemble des autres IST [25].

■ Lymphogranulomatose vénérienne

La lymphogranulomatose vénérienne (LGV), aussi appelée maladie de Nicolas-Favre, est due aux sérovars L1-L2-L3 de CT. Il s'agit initialement d'une maladie endémique de plusieurs pays tropicaux (Afrique, Inde, Asie du Sud-Est...) mais présente sous forme de petites épidémies chez les populations HSH, en Europe notamment [26]. La forme clinique la plus observée est l'anorectite associant une douleur rectale, un ténesme et parfois un écoulement mucopurulent. Il apparaît secondairement une adénopathie unilatérale douloureuse la plus

Le dossier – Pathologies d'importation

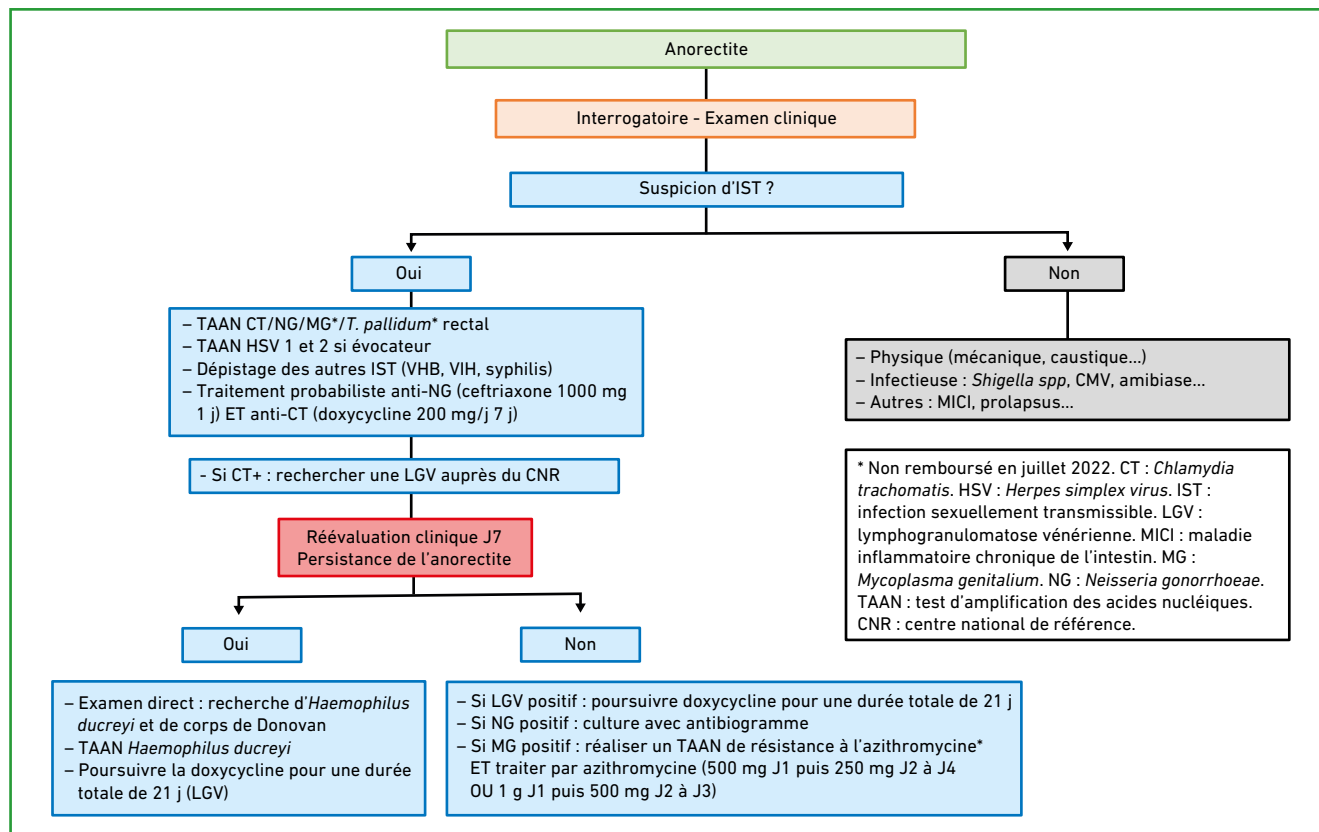


Fig. 4 : Algorithme de prise en charge d'une ulcération génitale.

souvent inguinale, associée à des signes systémiques et pouvant évoluer vers un bubon ou une extension locorégionale. Plus de 25 % des patients peuvent être asymptomatiques.

Le diagnostic repose sur la TAAN du site infecté puis le génotypage de CT pour déterminer le sérovar. La sérologie peut être réalisée en cas de bilan étiologique d'une ulcération génitale/rectite évoquant une LGV. Le traitement recommandé en première intention est la doxycycline 100 mg 2 x/j pendant 21 jours [27]. Les partenaires sexuels doivent être dépistés et traités de façon systématique (fig. 4).

VIH

Le VIH reste un problème majeur de santé publique avec plus de 37 millions

de personnes atteintes dans le monde (soit 0,5 % de l'ensemble de la population). Malgré une baisse importante de la mortalité depuis plusieurs années, le nombre de nouveaux cas continue d'augmenter dans les pays en développement, mais également en Europe et aux États-Unis [28]. De retour de voyage, il est important de rechercher la consommation de drogues intraveineuses, même si la transmission par voie sexuelle reste prédominante.

Les manifestations cutanées liées au VIH varient selon la durée d'évolution de l'infection et le niveau d'immunodépression. Le stade précoce est caractérisé par un exanthème maculopapuleux avec une atteinte des muqueuses possible. L'ensemble des signes dermatologiques peuvent être classés en plusieurs catégories : infectieuses (fongiques, bactériennes...), papulo-squameuses

(dermatite séborrhéique, prurit, folliculite à éosinophiles, dermatose eczématiforme...) et sont pour la plupart non spécifiques au VIH.

Le diagnostic se base sur la sérologie avec test ELISA combiné (anticorps anti-VIH1 et 2 et antigène P24), qui en cas de positivité est confirmée par Western Blot. Des autotests et tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont aujourd'hui disponibles avec des résultats obtenus en moins de 30 minutes.

Malgré de nombreux débats sur la mise en place de la PrEP, sa prescription a été élargie à l'ensemble des spécialistes, notamment libéraux, depuis 2021 en France. Le traitement du VIH repose toujours sur les antirétroviraux mais avec de nouveaux rythmes d'administration, notamment mensuel ou bimensuel [29]. Pour les partenaires sexuels ayant eu des

rapports datant de moins de 72 heures avec un patient VIH+, un traitement post-exposition est recommandé.

■ Conclusion

Les IST sont fréquentes et il est nécessaire de savoir les rechercher lors des consultations avec des patients revenant de voyage, mais aussi chez des migrants. En effet, l'étude de Padovese *et al.* [30] détectait jusqu'à 11 % d'IST dans une population de migrants. Il semble important, avec la reprise des voyages, dans les suites de la crise sanitaire Covid-19, d'être sensibilisé à de nouveaux facteurs de risque identifiés tels que le chemsex ou encore la pratique du lavement rectal. Il faut également rester vigilant au tourisme sexuel et l'emploi d'une PrEP au VIH dans cette indication légitime aux yeux des patients la non-utilisation du préservatif. La consultation lors de la prescription d'un tel médicament est primordiale, mais O'Halloran *et al.* [31] évaluaient à près de 10 % déjà l'usage de ces derniers à travers la vente libre sur internet.

Les IST restent un sujet de préoccupation importante en termes de santé publique. D'une part, l'antibiorésistance nécessite une mise à jour régulière de nos pratiques thérapeutiques; d'autre part, des agents infectieux émergents tels que le Zika ou encore le Monkeypox sont aussi transmissibles par voie sexuelle.

Il est fondamental de retenir les trois dogmes suivants :

- toute découverte d'une IST nécessite de dépister les autres IST;
- toute découverte d'une IST chez un patient doit conduire au dépistage des cas contacts;
- en raison du risque de difficulté de suivi dans cette population, une forte suspicion d'IST incite à réaliser un traitement probabiliste immédiat avant la consultation de remise du résultat biologique définitif.

BIBLIOGRAPHIE

1. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med*, 2005;353:487-497.
2. PEUCHANT O, LHOMME E, MARTINET P *et al.* Doxycycline versus azithromycin for the treatment of anorectal Chlamydia trachomatis infection in women concurrent with vaginal infection (CHLAZIDOX study): a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis*, 2022;22:1221-1230.
3. JEFFERSON A, SMITH A, FASINU PS *et al.* Sexually Transmitted Neisseria gonorrhoeae Infections-Update on Drug Treatment and Vaccine Development. *Medicines* (Basel), 2021;8:11.
4. UNEMO M, ROSS J, SERWIN A *et al.* 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*, 2020;956462420949126.
5. FOUÉRE S, CAZANAVE C, HELARY M *et al.* Update on French recommendations for the treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections. *Int J STD AIDS*, 2021;32:1081-1083.
6. ALLEN C, FAIRLEY CK, CHEN MY *et al.* Oropharyngeal gonorrhoea infections among heterosexual women and heterosexual men with urogenital gonorrhoea attending a sexual health clinic in Melbourne, Australia. *Clin Microbiol Infect*, 2021;27:1799-1804.
7. TSUBOI M, EVANS J, DAVIES EP *et al.* Prevalence of syphilis among men who have sex with men: a global systematic review and meta-analysis from 2000-20. *Lancet Glob Health*, 2021;9:e1110-e1118.
8. DELFOSSE A, BOUSCAREN N, DUPIN N *et al.* High prevalence of syphilis in women, minors and precarious patients: a cross-sectional study in a Reunion Island sexually transmitted infection clinic, 2017-2020. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2287-2292.
9. TOWNS JM, LESLIE DE, DENHAM I *et al.* Treponema pallidum detection in lesion and non-lesion sites in men who have sex with men with early syphilis: a prospective, cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*, 2021;21:1324-1331.
10. NASSIM B. Haute Autorité de santé 2017;26.
11. RICHARDSON D, PICKERING A, NICHOLS K *et al.* Factors associated with testing positive for syphilis among MSM who present as sexual contacts of syphilis from a clinic-based population. *Sex Transm Infect*, 2022;98:136-138.
12. BERTOLOTTI A, FERDYNUS C, MILPIED B *et al.* Local Management of Anogenital Warts in Non-Immunocompromised Adults: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther*, 2020;10:249-262.
13. BERTOLOTTI A, MILPIED B, FOUÉRE S *et al.* Local Management of Anogenital Warts in Non-immunocompromised Adults: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Dermatol Ther*, 2019;9:761-774.
14. THURGAR E, BARTON S, KARNER C *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for the treatment of anogenital warts: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2016;20:v-vi, 1-486.
15. PHILLIPS A, HICKIE M, TOTTERDELL J *et al.* Adverse events following HPV vaccination: 11 years of surveillance in Australia. *Vaccine*, 2020;38:6038-6046.
16. MAURO AB, FERNANDES EG, MIYAJI KT *et al.* Adverse events following Quadrivalent HPV vaccination reported in Sao Paulo State, Brazil, in the first three years after introducing the vaccine for routine immunization (March 2014 to December 2016). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2019;61:e43.
17. HALL MT, SIMMS KT, LEW JB *et al.* The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health*, 2019;4:e19-e27.
18. JENSEN JS, CUSINI M, GOMBERG M *et al.* 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1650-1656.
19. FERNÁNDEZ-HUERTA M, BARBERÁ MJ, SERRA-PLADEVALL J *et al.* Mycoplasma genitalium and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS*, 2020;31:190-197.
20. JENSEN JS, CUSINI M, GOMBERG M *et al.* 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:641-650.
21. GONZÁLEZ-BEIRAS C, MARKS M, CHEN CY *et al.* Epidemiology of Haemophilus ducreyi Infections. *Emerg Infect Dis*, 2016;22:1-8.
22. JANOWICZ DM, OFNER S, KATZ BP *et al.* Experimental infection of human volunteers with Haemophilus ducreyi: fifteen years of clinical data and experience. *J Infect Dis*, 2009;199:1671-1679.
23. HOUNEY W, GODORNES C, KAPA A *et al.* Haemophilus ducreyi DNA is detecta-

Le dossier – Pathologies d'importation

- ble on the skin of asymptomatic children, flies and fomites in villages of Papua New Guinea. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017;11:e0004958.
24. CAUMES E, JANIER M, DUPIN N *et al.* [Donovanosis (granuloma inguinale)]. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143: 739-740.
 25. VELHO PENF, SOUZA EM DE, BELDA JUNIOR W. DONOVANOSIS. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*, 2008;12: 521-525.
 26. COLE MJ, FIELD N, PITT R *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;96:137-142.
 27. CICCARESE G, DRAGO F, REBORA A *et al.* Updates on lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1606-1607.
 28. GOVENDER RD, HASHIM MJ, KHAN MA *et al.* Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*, 2021;11:296-301.
 29. KIM YS. Long-Acting Injectable Antiretroviral Agents for HIV Treatment and Prevention. *Infect Chemother*, 2021;53:686-695.
 30. PADOVESE V, FARRUGIA A, ALMABROK ALI GHATH S *et al.* Sexually transmitted infections' epidemiology and knowledge, attitude and practice survey in a set of migrants attending the sexual health clinic in Malta. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:509-516.
 31. O'HALLORAN C, CROXFORD S, MOHAMMED H *et al.* Factors associated with reporting antibiotic use as STI prophylaxis among HIV PrEP users: findings from a cross-sectional online community survey, May-July 2019, UK. *Sex Transm Infect*, 2021;97:429-433.

Remerciements: Les auteurs remercient les membres du GrDIST, dont les Dr Sébastien Fouéré, Pr Béatrice Bercot, Dr Bertille De Barbeyrac, Pr François Aubin, Dr Jean-Noël Dauendorffer, Dr Johan Chanal, Dr Adrien Sanchez, Pr Nicolas Dupin, Dr Florian Herms, Pr Cécile Bebear, Pr Éric Caumes, Pr Michel Janier et Pr Olivier Chosidow.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Le dossier – Pathologies d'importation

Conseils aux voyageurs en 2022, à la reprise du tourisme dans un monde post-pandémique

RÉSUMÉ : Les voyages internationaux sont en augmentation en 2022, sans retrouver les niveaux de la période précédant la pandémie de Covid-19. Cette pathologie a déstabilisé les systèmes sanitaires, permettant une recrudescence des cas de paludisme et de fièvre jaune en Afrique subsaharienne. La consultation pré-voyage devra s'attacher à véhiculer les messages de prévention antivectorielle et à mettre à jour les calendriers vaccinaux, y compris lors des voyages en Europe. Une attention particulière devra être portée aux maladies à transmission sexuelle, notamment le VIH en proposant la PrEP si nécessaire et, plus récemment, le virus Monkeypox circulant de manière inédite dans la communauté homosexuelle.



V. BÉROT, G. MONSEL
Service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, PARIS.

Si l'année 2022 représente un moment d'espoir à la sortie de 2 ans marqués par la pandémie de Covid-19 et les restrictions sanitaires, elle est aussi une période à risque pour les médecins du voyage. D'après le baromètre mondial du tourisme, le premier trimestre 2022 a ainsi vu une augmentation de 182 % des arrivées internationales par rapport à la même période en 2021, sans toutefois retrouver les niveaux de 2019 [1]. Parallèlement à cette reprise des flux de voyageurs, les États allègent les restrictions sanitaires à leurs frontières et sur leur sol.

Ce sentiment de liberté rendu aux touristes ne doit toutefois pas faire baisser la vigilance quant aux pathologies du voyageur. La période pandémique a en effet déstabilisé les systèmes de soins, mettant en difficulté les efforts mis en place pour lutter contre les maladies transmissibles, notamment le paludisme [2]. À l'heure où nous écrivons ces lignes, une épidémie de cas de variole du singe survient hors de zones historiquement endémiques de ce virus [3]. La pandé-

mie de Covid-19 n'est quant à elle pas terminée, bien que les efforts mondiaux de vaccination aient permis de réduire les risques individuel et populationnel de l'infection à SARS-CoV-2.

Le praticien doit ainsi adresser son patient aspirant au voyage à une consultation dédiée avant son départ et lui remettre lui-même les premiers conseils de prévention. La dernière édition hors-série du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) dédiée aux conseils pour le voyageur, source principale de cet article en l'absence de mention complémentaire, sera une référence lors de ces consultations [4]. Cette revue aura pour but d'actualiser les connaissances des lecteurs sur les grandes étapes de la consultation pré-voyage à la lumière de la situation sanitaire en juin 2022.

■ Vaccinations

La mise à jour du calendrier vaccinal sera un des motifs d'entrée dans le

■ Le dossier – Pathologies d'importation

parcours de soins avant le voyage. Les vaccinations liées au voyage (hépatite A, typhoïde, méningocoques...) seront visées, sans oublier les vaccinations recommandées ou obligatoires (DTP/Ca, ROR...) ou adaptées au risque sexuel (cf. infra). Le rappel antitétanique est ainsi primordial avant de partir en voyage dans une zone ne bénéficiant pas d'un système de santé permettant d'accéder à une vaccination ou à des immunoglobulines spécifiques.

Le schéma vaccinal proposé prendra en considération l'épidémiologie des maladies infectieuses des zones visitées, le type de séjour (saisonnalité, durée du séjour, mode d'hébergement) et les antécédents vaccinaux et médicaux du patient, notamment d'allergies sévères et d'immunosuppression.

La situation épidémiologique de la fièvre jaune s'est globalement détériorée en 2021, notamment en Afrique subsaharienne en raison de la perturbation des systèmes de soin par la pandémie de Covid-19 [5]. Le Laos, les Philippines et la Libye sont toutefois considérés comme désormais indemnes de risque de cette maladie. Même en l'absence d'obligation administrative d'une vaccination contre la fièvre jaune, celle-ci reste donc fortement recommandée pour tout voyage en zone endémique intertropicale et il est licite de déconseiller le voyage en cas de contre-indication médicale à la vaccination par un vaccin vivant atténué (immunosuppression hors déficit isolé en IgA, allaitement, grossesse, maladies thymiques). Cette vaccination est accessible dans les centres de vaccination agréés par les agences régionales de santé et notifiée sur carnet international de vaccination : sa validité est portée à vie depuis la recommandation OMS du 11 juillet 2016. Un rappel pourra être proposé si la vaccination initiale date de plus de 10 ans chez les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH ou immunodéprimées selon les conditions préconisées

par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ou les voyageurs se rendant en zone de circulation active du virus.

L'année 2022 voit par ailleurs s'étendre la zone de recommandation de la vaccination contre l'encéphalite japonaise à l'ensemble de la Papouasie-Nouvelle Guinée. Cette vaccination est toujours recommandée dans une grande partie de l'Asie du Sud-Est.

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques de sérotypes A, C, Y et W reste obligatoire pour l'obtention des visas pour le pèlerinage du *hajj* en Arabie Saoudite et sera notifiée sur le carnet international de vaccination avec la mention suivante écrite en anglais *Meningococcal conjugate tetravalent ACYW vaccine* portant validité du certificat à 5 ans (validité rapportée à 3 ans en l'absence de celle-ci).

Une vaccination antirabique en préexposition pourra être proposée en cas de voyage prolongé ou de séjour en zone isolée dans une région d'endémie de rage. Le schéma accéléré avec le vaccin Rabipur effectué par 3 doses à J0, J3, J7 en intramusculaire pourra être envisagé en cas de départ imminent. Même chez les sujets vaccinés en préexposition, la mise en place d'une vaccination post-exposition devra être discutée en centre antirabique après tout contact, y compris le léchage d'une zone excoriée notamment chez de jeunes enfants avec un chien présumé enragé (propriétaire inconnu, comportement inhabituel), ou après une morsure de chauve-souris, le plus souvent indolore et repérée *a posteriori* par une importante hémorragie locale par deux pertuis formés.

La progression du tourisme intra-européen remémore que certains vaccins restent recommandés pour les voyageurs séjournant en Europe, notamment celui de l'encéphalite à tiques, recommandé pour les séjours en zone rurale jusqu'à 1 500 mètres d'altitude, du printemps à l'automne dans certaines zones comme

les régions méridionales d'Allemagne, les États baltes ou l'Europe centrale.

Enfin, divers États exigent en 2022 une preuve de vaccination contre la Covid-19, plus ou moins assortie d'une obligation de test virologique négatif avant entrée sur leur territoire. Il sera ainsi nécessaire de vérifier les conditions d'entrée sur le site d'informations aux voyageurs du ministère des Affaires étrangères et de vérifier la validité des schémas vaccinaux (liste de vaccins autorisés, nombre de doses ou d'infections documentées) avant le voyage.

■ Prévention palustre

À l'instar de la fièvre jaune, les perturbations des organisations de santé en période pandémique ont résulté d'une augmentation des cas et des décès associés au paludisme, notamment en Afrique subsaharienne, en raison de la chute des distributions de moustiquaires imprégnées et de traitements à base d'artémisinine. On notera toutefois une éradication du paludisme réussie en Chine en 2021 [2].

Les dernières recommandations de l'OMS [6] amènent deux changements majeurs dans la prévention du paludisme chez les voyageurs. La première concerne la sortie des recommandations de l'imprégnation des vêtements par des dérivés de la perméthrine en l'absence d'efficacité prouvée de cette technique en prévention palustre, contrastant avec la potentielle carcinogénicité d'une exposition cumulée ou avec la toxicité neuropsychiatrique suspectée d'expositions ponctuelles chez des femmes enceintes ou de jeunes enfants. Ces nouvelles recommandations ne remettent pas en cause la place centrale des moustiquaires imprégnées, pierre d'angle de la prophylaxie antivectorielle, et des répulsifs cutanés à base de DEET, efficaces dans une moindre mesure comparés aux moustiquaires.

réalités

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

En ouverture des 17^{es} JIRD,
le laboratoire dermatologique **BIODERMA**,
en partenariat avec
**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie**,
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la retransmission de la webconférence interactive

L'acné en 2022: prescrire un traitement... mais pas que

Modératrice : Pr Brigitte Dréno, Nantes



Revue de la littérature "les articles qu'il faut avoir lus en 2022"

Pr Brigitte Dréno, Nantes



Nouveaux visages de l'acné à partir de 3 cas cliniques commentés

Dr Sandra Ly, Gradignan



Impact psychologique de l'acné sur les adolescents du XXI^e siècle

Dr Olivier Revol, Lyon



Innovation kératolytique et duo hygiène/soin : l'approche Bioderma

Élodie Valin, PhD, Aix-en-Provence

Directrice de la valorisation scientifique Naos



<https://bioderma.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

■ Le dossier – Pathologies d'importation

L'autre modification majeure des dernières recommandations est l'exclusion de la chloroquine de l'arsenal thérapeutique de la chimioprophylaxie anti-palustre (CPAP), en raison de bénéfices escomptés trop faibles au regard de la prévalence croissante de la chloroquinorésistance et des possibles effets secondaires cardiaques et de la fœtotoxicité de la molécule. La CPAP soit par atovaquone-proguanil, soit par doxycycline – la méfloquine ayant une place marginale dans cette indication chez l'adulte en raison de ses effets secondaires psychiatriques – sera proposée en cas de voyage en zone de forte incidence du paludisme à *P. falciparum* (Afrique subsaharienne ou Papouasie) ou lors de séjours "non conventionnels" en zone rurale hors des circuits touristiques d'Amérique du Sud ou d'Asie du Sud-Est, en se référant à la cartographie précise proposée dans les recommandations du BEH.

Lors de la discussion sur les possibilités de CPAP, il faudra également évoquer le sujet des préparations (tisanes, gélules, etc.) non pharmaceutiques dérivées de la plante *Artemisia*, vendues en ligne comme traitement préventif, voire curatif, "naturel" du paludisme. Des cas de paludisme d'importation ont ainsi été rapportés en France depuis 2016 chez des voyageurs l'utilisant comme seule prophylaxie bien que l'efficacité de ces produits n'ait pas été démontrée [7, 8].

Aucune de ces méthodes ou leur association ne peut toutefois garantir une prévention totale du paludisme et il peut être proposé de décaler le voyage en zone d'endémie palustre chez des sujets à haut risque de paludisme grave (enfants de moins de 6 ans, femmes enceintes, patients immunodéprimés).

Le traitement présomptif d'un accès palustre doit rester l'exception, seulement si le voyageur se trouvant en zone de forte endémie ne peut avoir accès à un centre médical doté des capacités d'un diagnostic parasitologique dans les 12 heures suivant le début de la fièvre. Un traitement curatif par dérivés de l'artémi-

sinine (artéminol-dihydropipéraqune ou artémether-luméfantrine) est l'option de premier choix en l'absence de contre-indication à cette classe, notamment l'allongement de l'intervalle QT qui fera préférer la prescription d'atovaquone-proguanil. Cette automédication ne dispense toutefois pas d'une consultation rapide, non pour confirmer le diagnostic palustre par test antigénique pouvant rester positif plusieurs jours après traitement mais surtout pour éliminer tout autre diagnostic différentiel de cette fièvre.

■ Prévention vectorielle

Même en l'absence d'endémie palustre, la prévention antivectorielle devra être rappelée au voyageur contre diverses infections vectorielles. La transmission de maladies considérées comme tropicales comme la leishmaniose cutanée ou viscérale, voire de dengue autochtone [9, 10], peut ainsi survenir sur le pourtour méditerranéen, y compris dans les départements français du Var ou des Bouches-du-Rhône. Elle peut être prévenue par l'utilisation de moustiquaires imprégnées la nuit, le port de vêtements amples et couvrants et par l'application de répulsifs cutanés (à privilégier en crème ou lotion par rapport à la formulation en spray en raison du risque d'inhalation) et disposant d'une AMM: DEET 30 à 50 %, IR3535 20 à 35 %, ce dernier pouvant être utilisé à la concentration de 20 % chez les femmes enceintes et les enfants à partir de 6 mois.

Les diffuseurs d'insecticide intérieurs comme extérieurs (serpentins) restent des moyens d'appoint. Les bracelets dits "anti-insectes", d'huiles essentielles ou d'appareils à ultrasons entre autres ne doivent pas être recommandés comme prophylaxie.

■ Prévention du risque féco-oral

La prévention de la diarrhée du voyageur repose sur des règles d'hygiène: lavage

des mains à l'eau et au savon avant tout repas et après tout passage aux toilettes, éviter les jus artisanaux, les glaçons et la cuisine de rue sauf si le repas est servi fumant avec une viande cuite à cœur. L'utilisation de pailles filtrantes et d'une désinfection par DCCNa (dichloroisocyanurate de sodium) pourra être proposée en cas de consommation d'eau trouble, en l'absence d'eau en bouteille capsulée ou, à défaut, bouillie.

En cas de diarrhée, la réhydratation orale devra se faire par alternance de liquides salés et sucrés afin d'optimiser l'apport d'osmoles. En cas de syndrome dysentérique ou d'une diarrhée limitant les activités quotidiennes, une antibiothérapie empirique par azithromycine pendant 3 jours, permettant de couvrir les entérobactéries résistantes aux fluoroquinolones prévalentes en Asie du Sud-Est, peut être utilisée en automédication.

■ Prévention du risque sexuel

Au-delà des risques vectoriel et féco-oral bien connus de la consultation pré-voyage, il faudra s'attacher à aborder avec le (ou la) patient(e) le sujet des infections sexuellement transmissibles (IST). On rappellera que si certaines de ces maladies sont curables comme la syphilis ou les infections à *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* – avec de potentielles séquelles neurologiques ou sur la fertilité – d'autres ne connaissent actuellement pas de traitement radical. Ainsi, une étude monocentrique parisienne récente rapportait, sur la période de 2008 à 2016, 36 séroconversions au VIH chez 84 patients séronégatifs à leur départ et consultant au retour de voyage pour des symptômes compatibles avec une IST [11].

Une ordonnance pour des préservatifs masculins sera remise et la prophylaxie préexposition (PrEP) par ténofovir disoproxil/emtricitabine devra être discutée, sous réserve d'une fonction rénale correcte, en cas de voyage en forte endémie

pour le VIH comme l'Afrique subsaharienne ou l'Asie du Sud-Est. Elle devra être intégrée dans une prévention plus complète des IST impliquant à chaque rapport l'utilisation du préservatif féminin ou masculin.

Le schéma continu ou discontinu de prise de PrEP pourra être proposé aux hommes selon leur convenance tandis que seul le schéma continu pourra être proposé aux femmes sous réserve d'un délai de 7 jours entre la première prise et l'efficacité de la PrEP. Cette consultation sera l'occasion d'un dépistage des autres infections sexuellement transmissibles (syphilis, hépatites B et C, infections à *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae*) et d'un rappel ou d'une primo-vaccination contre l'hépatite B si nécessaire et chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) contre les papillomavirus oncogènes avant 26 ans ou contre l'hépatite A en l'absence d'indication à cette prophylaxie associée au risque féco-oral de la destination de voyage.

Le rôle du médecin sera également de sensibiliser le candidat au voyage de la possibilité d'une transmission par gouttelettes mais avant tout par contact cutané ou sexuel du *Monkeypoxvirus*, virus responsable de la "variole du singe", responsable d'une épidémie de cas autochtones hors de la zone habituellement endémique de ce virus depuis mai 2022, en particulier parmi la population des HSH : une information sera remise sur les symptômes de cette pathologie et la contagiosité des lésions [3, 12, 13].

Une vaccination préventive en deux doses espacées de 28 jours (une seule dose en cas de vaccination antivaricelleuse antérieure et 3 en cas d'immunosuppression) par le vaccin antivaricelleux à vecteur viral atténué de 3^e génération Imvanex pourra être réalisée en centre habilité en cas de voyage à haut risque d'acquisition (croisières communautaires, participation à des Marches des

Fiertés...), en précisant l'absence de données en vie réelle disponibles en date d'août 2022 concernant l'épidémie actuelle et sur la possible immunité acquise seulement au bout de 14 jours suivant la deuxième injection.

■ Risques liés à l'environnement

L'hémisphère Nord fut marqué lors de l'été 2022 par des vagues de chaleur d'une ampleur et d'une fréquence historiques. Les aléas climatiques et environnementaux devront également être mentionnés, notamment pour prévenir les dermatoses associées au voyage, sources de morbidité importante durant les séjours de tourisme [14] :

- risque de déshydratation, voire d'hyperthermie maligne, en cas de chaleur intense pouvant être prévenu par une acclimatation progressive et par la limitation des efforts physiques. Tout déplacement en zone isolée lors d'une période sèche en zone tropicale ou l'été en zone tempérée, y compris en Europe, devra être anticipé par la constitution d'un stock d'eau potable et par le repérage de points de ravitaillement, ainsi que par une protection contre l'ensoleillement excessif : couvre-chefs ou couvertures de survie avec la face dorée vers soi ;
- *a contrario*, prévenir les signes d'hypothermie en cas de voyage en zone polaire : engelures, frissons, engourdissement des extrémités ;
- rappel sur le rôle délétère de l'exposition solaire prolongée : il n'existe pas de bronzage sain ;
- prescrire des masques FFP2 ou N95 en cas de voyage en métropoles fortement polluées, en insistant sur le caractère partiel de cette protection ne filtrant pas les gaz toxiques (NOx, SO₂, O₃,...), en privilégiant en cas d'antécédents respiratoires ou cardiovasculaires des sorties brèves, hors des heures de fort trafic, et l'arrêt au moins temporaire du tabagisme actif ;
- éviter les baignades prolongées en eaux douces en prévention de la bilharziose ou de la leptospirose ;

- éviter de marcher ou de s'allonger à même le sable en prévention de l'anquilostomose animale ou de la tungose ;
- repasser le linge après l'avoir étendu en Afrique occidentale en prévention des myiases à *C. anthropophaga*.

■ Aspects administratifs

Un dernier aspect de la consultation de préparation au voyage devra finalement s'attacher aux considérations administratives : souscription d'une assurance rapatriement sanitaire parfois proposée par les cartes bancaires ou les banques jusqu'à un certain plafond de dépenses, demande d'une carte européenne d'assurance maladie (CEAM) pour un voyage dans un pays de l'espace Schengen ou d'une assurance de prise en charge des frais médicaux pour les voyages hors de l'Union européenne, voire d'une souscription à l'Assurance Maladie des Français de l'étranger en cas de séjour supérieur à 6 mois.

Les patients suivis pour maladie chronique devront demander une ordonnance rédigée en anglais afin de satisfaire aux contrôles douaniers et, en cas de traitement par médicaments stupéfiants, devront contacter les agences régionales de santé pour obtenir une autorisation de transport de stupéfiants, sous réserve de la validité de ce document dans le pays de destination.

■ Trousse à pharmacie

Une liste "type" de produits ainsi qu'une ordonnance de médicaments seront remises au patient en fin de consultation. La liste devra contenir au minimum : gel hydroalcoolique, produits antiseptiques cutanés, crème solaire, masques, pansements, préservatifs, produits d'imprégnation de moustiquaires, répulsifs anti-moustiques.

Les médicaments devront être recueillis dans une pharmacie en Europe en rai-

Le dossier – Pathologies d'importation

son du grand nombre de médicaments de contrefaçon distribués dans les pays en voie de développement: paracétamol, antidiarrhéique antisécrétoire (racécadotril), antihistaminique voire stylo auto-injecteur d'adrénaline en cas d'antécédent d'anaphylaxie et, selon les cas, antibiothérapie et chimioprophylaxie, voire traitement antipalustre.

Conclusion

La consultation de préparation au voyage s'intègre dans une démarche de prévention et reste d'actualité malgré la profusion d'informations accessibles aux candidats au départ. Elle requiert un interrogatoire soigneux sur l'historique médical et sur les projets du patient, sans éluder de potentielles relations sexuelles à risque. La majorité des pathologies du voyageur peut être prévenue par un schéma vaccinal à jour vis-à-vis de l'épidémiologie locale et par des règles d'hygiène simples. La morbidité des piqûres de moustiques et d'arthropodes est évitable par une prophylaxie antivectorielle soigneuse faisant appel aux moustiquaires et aux répulsifs cutanés qui devront être contenus dans la trousse à pharmacie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tourism Recovery Gains Momentum as Restrictions Ease and Confidence Returns. Accessed June 13, 2022. <https://www.unwto.org/news/tourism-recovery-gains-momentum-as-restrictions-ease-and-confidence-returns>
2. World Health Organization. World Malaria Report 2021. World Health Organization; 2021. Accessed June 13, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>
3. SORIANO V, CORRAL O. International outbreak of monkeypox in men having sex with men. *AIDS Rev*, 2022;24:101-103.
4. SPF. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2 juin 2022, n°Hors-série Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 (à l'attention des professionnels de santé). Accessed June 12, 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-2-juin-2022-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2022-a-l-attention-des-professionnels>
5. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Global yellow fever update, 2020 – Mise à jour sur la fièvre jaune dans le monde, 2020. Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2021;96:377-392.
6. Organization WH. WHO guidelines for malaria, 13 July 2021. Published online 2021. Accessed June 13, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/343751>
7. ARGEMI X, HOUZE S, NOEL H *et al*. Imported Plasmodium falciparum malaria following non-pharmaceutical forms of Artemisia annua prophylaxis. *J Travel Med*, 2019;26:taz073.
8. LAGARCE L, LEROLLE N, ASFAR P *et al*. A non-pharmaceutical form of Artemisia annua is not effective in preventing Plasmodium falciparum malaria. *J Travel Med*, 2016;23.
9. SUCCO T, LEPARC-GOFFART I, FERRÉ JB *et al*. Autochthonous dengue outbreak in Nîmes, South of France, July to September 2015. *Euro Surveill*, 2016;21.
10. VERMEULEN TD, REIMERINK J, REUSKEN C *et al*. Autochthonous dengue in two Dutch tourists visiting Département Var, southern France, July 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001670.
11. NOUCHI A, CABY F, PALICH R *et al*. Travel-associated STI amongst HIV and non-HIV infected travellers. *J Travel Med*, 2019;26:taz090.
12. ANTINORI A, MAZZOTTA V, VITA S *et al*. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance*, 2022;27:2200421.
13. DE NICOLAS-RUANES B, VIVANCOS MJ, AZCARRAGA-LLOBET C *et al*. Monkeypox virus case with maculopapular exanthem and proctitis during the Spanish outbreak in 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e658-e660.
14. HERBINGER KH, SIESS C, NOTHDURFT HD *et al*. Skin disorders among travellers returning from tropical and non-tropical countries consulting a travel medicine clinic. *Trop Med Int Health*, 2011;16:1457-1464.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le dossier – Pathologies d'importation

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Dermatologie tropicale en France métropolitaine

- Devant un exanthème fébrile au retour des tropiques, il faut se protéger, isoler le malade, et évaluer rapidement les critères de gravité et le risque épidémique, en n'omettant pas d'éliminer une toxidermie.
- Le prurit est un motif fréquent de consultation qui peut révéler une (ecto-)parasitose, s'associer à l'exanthème des arboviroses ou bien être causé par des pathologies cosmopolites.
- Devant une lymphangite nodulaire au retour de Guyane, on évoquera une leishmaniose du Nouveau Monde.
- Face à une dermatose rampante, on fera la distinction entre *larva migrans* ankylostomiennes (zones de contact avec le sable, grands sillons eczématisés, lentement mobiles) et *larva currens* à anguillule (périnée, sillons trapus urticariformes, fugaces).
- La recherche d'une hypoesthésie, d'une hyposudation, d'une dépilation devant un placard hypochrome chez un migrant sera systématique afin d'éliminer une lèpre.

Actualités dermatologiques des arboviroses

- La dengue est composée d'une phase fébrile initiale, suivie d'une phase critique qui apparaît du 3^e au 7^e jour avec une thrombopénie avec risque de forme hémorragique et un phénomène de fuite capillaire.
- L'infection par le chikungunya se présente habituellement avec une fièvre élevée, des arthromyalgies sévères ainsi qu'une éruption maculopapuleuse érythémateuse. Une arthralgie persistante peut survenir après la résolution de la phase aiguë et persister pendant plusieurs années.
- L'infection par le virus Zika est le plus souvent asymptomatique mais peut se révéler par une fièvre, des arthromyalgies, une asthénie, des céphalées et une hyperhémie conjonctivale. La recherche du syndrome de Zika congénital est proposée en cas d'infection en cours de grossesse.
- Le diagnostic des arboviroses repose habituellement sur la PCR à la phase initiale et la sérologie à partir de J5.

Ulcère de Buruli, leishmanioses cutanées du Nouveau Monde et mycoses rares d'Amazonie

- L'ulcère de Buruli, la leishmaniose du Nouveau Monde cutanéomuqueuse et les mycoses rares d'Amazonie sont des infections tropicales négligées.
- L'ulcère de Buruli est dû à *M. ulcerans* qui produit la mycolactone, entraînant une nécrose dermohypodermique peu douloureuse à l'origine d'un ulcère avec un décollement des berges. Le traitement recommandé par l'OMS repose sur l'association de rifampicine et de clarithromycine pour une durée de 8 semaines.
- La leishmaniose du Nouveau Monde se caractérise par le risque d'atteinte muqueuse, ce qui nécessite un traitement systémique (le diisétionate de pentamidine, l'amphotéricine B liposomale, la miltéfosine, la méglumine antimoniate).
- Les mycoses rares d'Amazonie (paracoccidioïdomycose, lobomycose, chromomycose, histoplasmosse) se diagnostiquent sur les biopsies cutanées et/ou le frottis cutané.

Le dossier – Pathologies d'importation

Actualités en infections sexuellement transmissibles

- Le bilan d'IST systématique comprend : TAAN CT et NG en urogénital, sérologies VIH 1-2, test tréponémique, ± sérologies VHB et VHC. Il sera adapté au patient et à ses pratiques sexuelles.
- En cas de diagnostic d'une IST chez un patient, indication à rechercher d'autres IST associées, informer sur les risques de recontamination, proposer le dépistage des partenaires et leur traitement si nécessaire.
- L'antibiorésistance nécessite une mise à jour régulière de nos prises en charge diagnostiques mais aussi de certains traitements probabilistes.

Conseils aux voyageurs en 2022, à la reprise du tourisme dans un monde post-pandémique

- L'année 2022 voit une aggravation sanitaire nette concernant le paludisme, la fièvre jaune ou les infections au virus Monkeypox.
- La prophylaxie antivectorielle est simplifiée par la sortie des recommandations de l'imprégnation des vêtements par la perméthrine, renforçant le rôle des moustiquaires imprégnées dans la lutte antipalustre.
- La chimioprophylaxie antipalustre est simplifiée par l'exclusion de la chloroquine dans cette indication, laissant l'alternative doxycycline ou atovaquone-proguanil.
- La prévention des risques sexuels par préservatifs mais aussi PrEP et vaccination devra être abordée à la consultation.
- Les risques environnementaux, notamment liés à l'aggravation des vagues de chaleur, seront précisés.

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ **oui**, je m'abonne à *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :



■ Revues générales

Comment prendre en charge un lymphome B cutané ?

RÉSUMÉ : Il y a longtemps, les lymphomes B cutanés (LBC) étaient considérés invariablement secondaires, suite à une dissémination de lymphomes B ganglionnaires au niveau de la peau. Aujourd'hui, les LBC, dont le site primitif est la peau, sont bien reconnus. Ce sont des cancers rares de la peau, représentant 20 % de tous les lymphomes cutanés. Selon la dernière classification de l'OMS-EORTC de 2018, il existe principalement trois groupes dont deux sont indolents :

- lymphomes B centro-folliculaires (LBC CF) ;
- lymphomes B de la zone marginale (LBC ZM) ;
- lymphomes B diffus à grandes cellules, de type membre inférieur (LBC DGC-MI), un groupe d'évolution plus agressive.

Le diagnostic est clinico-histologique, et toujours complété par un bilan d'extension par imagerie et biologie standard. Il est important de les distinguer des lymphomes systémiques avec atteinte cutanée secondaire puisque le pronostic et le traitement sont différents. Le traitement est surtout local pour les LBC indolents (chirurgie et radiothérapie locale) et systémique pour les LBC agressifs (protocole R-CHOP).



J. AL-HAGE, M. BAGOT
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS

Les lymphomes B cutanés (LBC) sont des cancers rares développés à partir des lymphocytes B normalement présents dans la peau. Ils représentent environ 20 à 25 % de tous les lymphomes cutanés, avec moins de 1 pour 100 000 nouveaux cas diagnostiqués par an en France [1]. Il faut les différencier des lymphomes B systémiques développés à partir des ganglions avec atteinte cutanée secondaire puisque leur évolution et leur traitement sont différents. En effet, dans la majorité des cas, l'évolution des LBC primitifs est indolente, mais le pronostic peut être intermédiaire, voire mauvais dans certains cas.

La classification la plus récente de l'OMS-EORTC de 2018 définit principalement trois groupes de LBC :

- les lymphomes B cutanés centro-folliculaires (LBC CF) ;

- les lymphomes B cutanés de la zone marginale (LBC ZM) ;
- les lymphomes B cutanés diffus à grandes cellules de type membre inférieur (LBC DGC-MI).

La fréquence de ces types est de 11 %, 9 % et 4 % de tous les lymphomes cutanés, respectivement. Les deux premiers sont caractérisés par une évolution indolente, alors que les LBC DGC-MI ont une évolution plus agressive [2].

Le présent article ne traitera que ces trois entités, sachant que d'autres sous-types existent mais sont extrêmement rares : les lymphomes B intravasculaires à grandes cellules, qui sont souvent associés à une atteinte extracutanée, et les ulcères mucocutanés EBV+ qui se présentent sous forme d'ulcères de la peau et des muqueuses chez des patients très

Revue générale

immunodéprimés. Ces sous-types font partie d'entités provisoires de la classification EORTC de 2018.

Recommandations disponibles pour la prise en charge des LBC

Des recommandations pour la prise en charge des LBC ont été publiées avec des consensus d'experts de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et de l'International Society for Cutaneous Lymphoma (ISCL) en 2008 [3], puis avec le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) en 2010 [4].

Le diagnostic d'un LBC se base sur les données cliniques, anatomopathologiques et éventuellement moléculaires (**tableau 1**).

Examen clinique

La topographie, le nombre et l'extension des lésions cutanées sont importants à définir pour différencier les types de LBC. La présence d'adénopathies palpables ainsi que l'existence de signes B (amaigrissement, asthénie importante et sueurs nocturnes) pourraient orienter vers un lymphome ganglionnaire ou systémique.

L'interrogatoire doit aussi rechercher une histoire de morsures de tique dans une zone endémique de borréliose, une introduction récente de médicaments ou la présence d'autres facteurs susceptibles d'induire une prolifération lymphocytaire réactionnelle voire atypique par stimulation antigénique chronique.

Voici la présentation clinique de chacun des trois types de LBC les plus fréquents :

>>> Les LBC CF

Les LBC CF représentent la majorité des lymphomes B cutanés (60 % des cas). Les malades sont le plus souvent des adultes et la présentation est celle d'une papule, d'une plaque infiltrée ou d'un nodule érythémato-violacé avec localisation prédominante au niveau du cuir chevelu, du visage ou du tronc. La lésion est le plus souvent unique. Au niveau du cuir chevelu, le LBC CF peut se présenter sous forme de plaques alopéciques ou télangiectasiques (**fig. 1**).

Une régression spontanée est possible.

>>> Les LBC ZM

Ils atteignent surtout le sujet adulte, mais il existe des cas pédiatriques rapportés. La présentation clinique est souvent une ou plusieurs lésions pouvant être des

papules, plaques, nodules ou tumeurs érythémato-violacées, plus ou moins infiltrées. Typiquement, ces lésions prédominent aux membres supérieurs ou inférieurs et/ou au tronc et sont généralement non ulcérées (**fig. 2**).

Les lésions peuvent occasionnellement régresser spontanément, laissant parfois des cicatrices anéodermiques.

>>> Les LBC DGC-MI

Ils représentent environ 10 à 20 % des LBC et touchent surtout les femmes âgées. La présentation clinique est souvent celle d'une ou de plusieurs lésions localisées sur un ou deux membres inférieurs, mais d'autres sites peuvent aussi être atteints dans 10-15 % des cas. Ces lésions sont souvent douloureuses, parfois nécrotiques, d'évolution rapide progressant de plaques ou de nodules vers des lésions tumorales pouvant s'ulcérer (**fig. 3**).

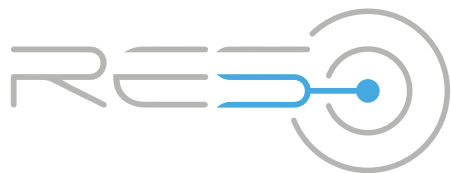
Biopsie cutanée

Une biopsie cutanée reste toujours nécessaire et devra être profonde, réalisée si possible en fuseau au bistouri, emportant une bonne partie de l'hypoderme.

Idéalement, deux petits fragments de prélèvements devraient être immédiate-

	Topographie fréquente	Nombre de lésions	Histologie : architecture	Taille des cellules tumorales	Immunophénotypage	Anomalie moléculaire
LBC CF (indolent)	Cuir chevelu, visage, dos	Solitaire	Folliculaire, folliculaire à diffuse, ou diffuse	Petits ou grands centrocytes	BCL6+ CD 10± BCL2–	t(14,18) (q32;q21) absente dans les LBC CF primitifs
LBC ZM (indolent)	Membres, tronc	Plusieurs	Folliculaire	Petites	BCL2+ BCL6– CD10– Lambda ou kappa	-
LBC DGC-MI (agressif)	Membres inférieurs	Une ou plusieurs	Diffuse	Grands centroblastes	BCL2++ BCL6± CD10– IRF4/MUM1+ FOXP1++ cMYC+	MYD88 CD79B CARD11 TNFAIP3/A20

Tableau 1 : Tableau résumant les critères clinico-histologiques des LBC les plus fréquents.



La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIFFÉRÉ

RESO, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
vous invite à voir ou revoir la retransmission
de la **7^e édition** de

Soirée d'automne

Diffusion **EN DIFFÉRÉ**



Le programme

Comité scientifique : Dr Édouard Begon, Dr Inès Zaraa, Dr François Maccari

- **Introduction**
Dr Édouard Begon
- **Verneuil : les dix articles les plus importants à retenir en 2022**
Dr Anne-Claire Fougerousse
- **L'œil et la dermatologie : point sur les conjonctives atopiques et celles induites par le dupilumab**
Dr Serge Doan
- **DA, prurigo nodulaire, pemphigoïde bulleuse et urticaire chronique spontanée : ce qui les relie sur la physiopathologie et les médicaments les ciblant**
Dr Édouard Begon et Dr Parna Djalali Moghadam



<https://soireeautomne.realites-dermatologiques.com>

Cette diffusion est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de



et



Revue générale



Fig. 1 : Présentations diverses de cas de LBC CF.



Fig. 2 : Présentations diverses de cas de LBC ZM.



Fig. 3 : Présentation diverse de cas de LBC-DGC.MI.

ment congelés, l'un servant à l'étude de la clonalité B et l'autre conservé dans le cadre d'une tumorotheque sanitaire. Le fragment principal est fixé de préférence

dans du formol, puis inclus dans un bloc de paraffine et ensuite examiné en coloration standard (HES) et complété par une étude immunohistochimique détaillée [5].

Examen anatomopathologique avec immunophénotypage

L'examen histologique permet de définir l'architecture de l'infiltrat d'extension souvent dermohypodermique et d'identifier la prolifération de cellules lymphocytaires atypiques, de taille petite ou grande, exprimant classiquement les marqueurs de différenciation B : CD19, CD20, CD75a et PAX5.

D'autres marqueurs utiles à réaliser sont les marqueurs de différenciation des centres folliculaires (CD10 et protéine de prolifération BCL6), la protéine pro-apoptotique BCL2, les chaînes légères d'immunoglobuline en cas de différenciation plasmocytaire (lambda et kappa), le proto-oncogène c-MYC et les marqueurs post-centre germinatif oncogènes MUM1/IRF4 et FOXP1 (*tableau I*).

Le marqueur de prolifération Ki67 peut également être utile pour distinguer des structures folliculaires bénignes ou néoplasiques.

1. Les LBC CF

En histopathologie, il existe une prolifération lymphoïde d'architecture folli-

culaire, folliculaire et diffuse, ou diffuse, respectant habituellement le derme superficiel.

L'infiltrat est constitué de cellules B de taille petite à moyenne centrocytiques, avec quelques centroblastes, et de cellules dendritiques réactionnelles rappelant l'histologie des lymphomes folliculaires nodaux. Cependant, il existe des variants de LBC CF à grandes cellules centrocytiques souvent d'architecture diffuse, difficiles à interpréter sans l'immunophénotypage.

En immunohistochimie, les cellules B néoplasiques des centres folliculaires expriment les marqueurs CD19+, CD20+, CD79a+, PAX5+ et BCL6+, sont CD10± variable et n'expriment pas BCL2-.

Une co-expression de BCL2+ et de CD10+ doit inciter à rechercher un lymphome ganglionnaire centrofolliculaire systémique avec atteinte cutanée secondaire.

Les marqueurs IRF4/MUM1 et FOXP1 sont négatifs dans les LBC CF, ce qui permet de les distinguer des LBC DGC-MI, quand ils se présentent avec des grandes cellules centrocytiques.

2. Les LBC ZM

En histopathologie, il existe des formations de follicules à centre germinatif réactif avec en périphérie la zone marginale constituée d'un infiltrat B atypique. Ce dernier est constitué de petits lymphocytes B de type centrocytique, de lymphoplasmocytes, et de plasmocytes, ainsi que des lymphocytes T réactionnels. Des éosinophiles peuvent être présents dans environ 25 % des cas.

En immunophénotypage, ces lymphocytes atypiques expriment les marqueurs CD20+, CD79a+ et BCL2+, et sont négatifs pour BCL6- et CD10-. Ils ont également une expression cytoplasmique monotypique des chaînes légères des immunoglobulines (monotypie lambda ou kappa).

3. Les LBC DGC-MI

Au plan anatomopathologique, on observe un infiltrat dense et diffus du derme et de l'hypoderme, respectant habituellement le derme superficiel, avec parfois la présence d'ulcérations.

L'infiltrat est constitué d'une population monomorphe de larges cellules atypiques confluentes ressemblant à des centroblastes avec des cellules rondes immunoblastiques. Les figures mitotiques sont fréquentes et les cellules T réactionnelles périvasculaires sont moins abondantes que pour les autres LBC.

Le marquage immunohistochimique permet d'identifier les cellules tumorales qui sont positives pour CD20+, CD79a+, PAX5+, BCL2++ (intense), BCL6± variable, IRF4/MUM1+ et FOXP1+, et négatives pour CD10. Elles ont également une expression de cMYC+ dans 75 % des cas. Une double positivité cMYC+ BCL2+ est fortement évocatrice du diagnostic. L'index de prolifération Ki-67 % est élevé à 60-90 %.

Étude de clonalité et analyses moléculaires

La place des analyses moléculaires dans les LBC primitifs est discutée.

>>> La première indication est posée en cas de discordance entre une suspicion clinique de lymphome cutané et des résultats histologiques non concluants. Dans ces cas, la recherche d'une population monoclonale par PCR est requise. L'étude de clonalité est idéalement réalisée sur un fragment congelé. En l'absence de ce prélèvement, celle-ci pourra être réalisée sur un prélèvement fixé et inclus en paraffine. Il s'agit de la recherche d'un réarrangement dominant des gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Cette PCR a une spécificité élevée, mais une sensibilité moins bonne.

>>> Dans une deuxième indication, en cas de doute entre un LBC CF et une localisation cutanée secondaire d'un lymphome folliculaire systémique, une recherche par FISH ou PCR de la translocation t(14;18) (q32;q21) dans la tumeur (extrêmement rare dans les formes cutanées) est indiquée. En effet, dans les LBC CF, la surexpression de BCL6 réprime la protéine anti-apoptotique BCL2, les cellules tumorales étant donc BCL6+ BCL2-. Mais dans les lymphomes folliculaires systémiques, l'acquisition de la translocation t(14;18) (q32;q21) va permettre au promoteur du gène *IGH*, ainsi juxtaposé à BCL2, de provoquer la surexpression dérégulée de BCL2, les cellules tumorales exprimant ainsi BCL6+ et BCL2+ [6].

Finalement, les études moléculaires dans le domaine des LBC ont surtout concerné les lymphomes B à grandes cellules. Ainsi, elles permettent de distinguer les LBC DGC-MI des autres types de LBC, en particulier les LBC CF à grandes cellules centrocytiques, par la recherche de la mutation MYD88 L265P. Celle-ci existe uniquement dans les LBC DGC-MI dans 60-70 % des cas et est associée à une survie spécifique plus courte quel que soit le traitement reçu [7]. Cette mutation MYD88 est également présente dans certains lymphomes B diffus à grandes cellules systémiques et dans les maladies de Waldenström, d'où l'importance de compléter le diagnostic de LBC DGC-TJ par une TDM d'extension, même en présence de cette mutation. D'autres mutations dans la voie de signalisation NF-κB ont aussi été identifiées dans les LBC DGC-MI, comme dans les gènes *TNFAIP3/A20*, *CD79B* et *CARD11*. Ces mutations (en particulier CD79B) sont associées à un mauvais pronostic [8].

Bilan d'extension

Comme précisé précédemment, il existe des marqueurs histologiques et moléculaires pouvant orienter vers une locali-

Revue générale

sation cutanée secondaire et la présence d'un lymphome ganglionnaire systémique. Cependant un bilan d'extension est indispensable devant tout diagnostic de LBC : un prélèvement sanguin et un bilan par imagerie s'imposent afin de compléter le diagnostic initial et d'éliminer un lymphome systémique ou ganglionnaire.

Le bilan biologique initial comporte : hémogramme (NFS), bilan hépatique, sérologies virales et borréliennes, électrophorèse des protéines sériques, dosage de la b2-microglobuline, et le taux de LDH. Une analyse de clonalité lymphocytaire B sanguine peut aussi être recherchée par cytométrie de flux ou par PCR.

Le recours à des techniques habituelles d'imagerie telles que la TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste est nécessaire. La place du TEP-scan dans la prise en charge des LBC reste discutable, bien que certaines études prospectives, à faibles effectifs, semblent montrer un avantage de cette technique en termes de sensibilité. Le TEP-scan n'a un intérêt que dans le cas de lymphomes d'évolution agressive.

En cas d'adénopathies, une biopsie à l'aiguille ou une biopsie classique excisionnelle est indiquée.

L'analyse de la moelle osseuse par une biopsie ostéo-médullaire (BOM) est très rarement réalisée. Elle peut être envisagée au cas par cas, devant un diagnostic de LBC GC-MI chez les sujets jeunes ou d'âge moyen bien que cela ne modifie pas vraiment le choix thérapeutique. La BOM n'est pas recommandée en cas de diagnostic de LBC ZM en l'absence d'atteinte ganglionnaire ou viscérale, puisque l'atteinte médullaire isolée est souvent très focale et ne semble modifier ni le taux de survie ni le traitement [9]. Une atteinte viscérale ou ganglionnaire a été détectée chez 11 % des patients présentant des lésions cutanées de type LBC ZM [10].

POINTS FORTS

- Il existe principalement trois groupes de lymphomes B cutanés : LBC CF, LBC ZM et LBC DGC-MI.
- Un bilan d'extension est toujours nécessaire pour éliminer un lymphome systémique (souvent ganglionnaire) avec atteinte cutanée secondaire.
- Un traitement local par chirurgie ou radiothérapie est souvent suffisant pour les LBC indolents (LBC CF et LBC ZM), alors qu'un traitement par chimiothérapie R-CHOP adapté à l'âge est indiqué dans les LBC DGC-MI.
- Une surveillance clinique est nécessaire, car le taux de récurrence est élevé quel que soit le traitement.

Évolution

Le taux de survie spécifique à 5 ans dans le cas de LBC CF, de LBC ZM et de LBC DGC-MI est de l'ordre de 99 %, 95 % et 56 %, respectivement. Une localisation de LBC CF au niveau des jambes est corrélée à un pronostic plus défavorable. Les LBC DGC-MI sont les plus agressifs d'autant plus si les lésions sont multiples au niveau des membres inférieurs [11].

Le suivi est avant tout clinique et peut être partagé entre un service hospitalier spécialisé et un dermatologue libéral. Il se fait tous les 3 à 6 mois pendant 2-3 ans, puis de façon annuelle jusqu'à 5 ans au moins. L'examen clinique de suivi cherche à évaluer l'apparition de nouvelles lésions cutanées, de signes généraux et/ou d'adénopathies. Il peut être complété par un hémogramme systématique tous les 6 mois pendant 2-3 ans.

Dans le cas des LBC indolents (LBC CF et LBC ZM), le taux de récurrence est fréquent dans 50 % des cas environ, mais une atteinte systémique extracutanée reste exceptionnelle, ainsi que la transformation en lymphome de haut grade. Une imagerie n'est donc requise que dans le suivi de LBC DGC-MI, puisque le risque d'extension extracutanée reste élevé dans ces cas, même après rémis-

sion complète. Dans ce cas, un TEP-scan semblerait avoir une meilleure spécificité que la tomomodensitométrie (TDM) pour la détection de maladie extracutanée après traitement [12].

Traitement

1. Traitement des LBC indolents (LBC CF ou LBC ZM)

Une fois l'atteinte systémique éliminée, le traitement des LBC indolents dépend du nombre, de l'étendue et de la topographie des lésions [3-5] (*fig. 4*).

>>> Abstention thérapeutique et surveillance

En cas de lésions de petite taille asymptomatiques, une attitude d'abstention-surveillance peut être envisageable. Un traitement des lésions par dermocorticoïdes ou injections intralésionnelles de corticoïdes peut être réalisé à la demande.

>>> Exérèse chirurgicale

En cas de lésions uniques ou localisées, un traitement par exérèse chirurgicale complète est possible mais les récurrences sont fréquentes.

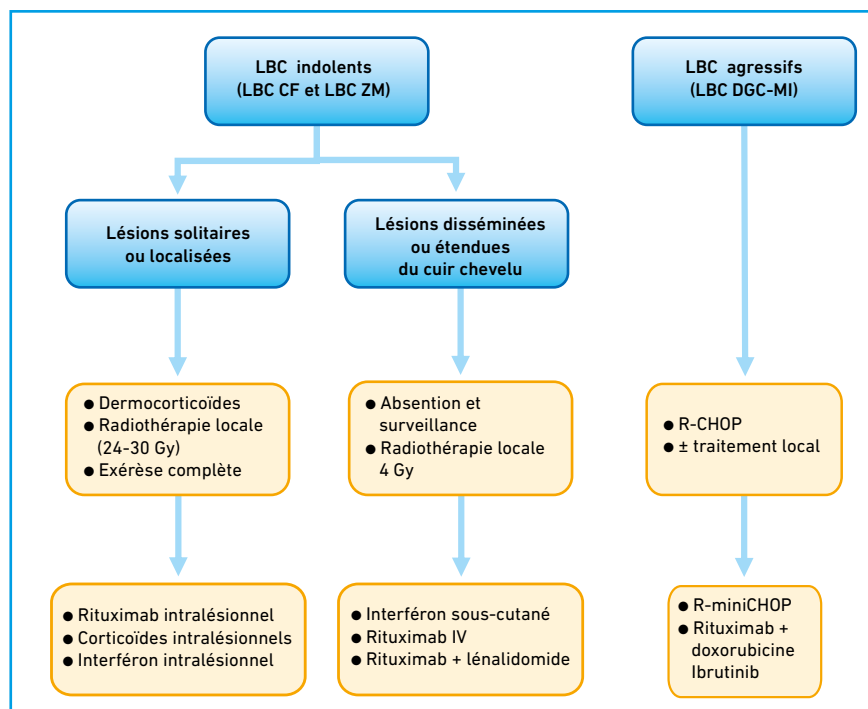


Fig. 4 : Diagramme de traitement des LBC primitifs.

>>> Radiothérapie locale

La radiothérapie locale est considérée comme le traitement de référence des LBC indolents localisés et permet une rémission complète quasiment à 100 %. La Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande des doses standard de 24 à 30 gray de radiation, délivrées en 3 à 4 semaines, avec des marges de 1 à 3 cm [13].

L'utilisation de doses beaucoup plus faibles de l'ordre de 4 gray à visée palliative pourrait être suffisante en cas de lésions diffuses, ou pour les lésions symptomatiques à la demande lorsqu'une stratégie de surveillance est proposée.

L'avantage de la radiothérapie à doses standard est l'extrême rareté de récurrence en zone irradiée. Les effets indésirables locaux restent importants, ainsi que le risque d'alopécie cicatricielle en cas de lésions du cuir chevelu et le taux de récurrence proche de 50 %.

>>> Interféron alpha

Des injections d'INF-alpha en sous-cutané peuvent être proposées dans le cas de lésions disséminées mais le niveau de preuve est faible vu le petit nombre de patients rapportés ayant reçu ce traitement. Dans une étude rétrospective de 15 cas de LBC indolents traités, le taux de réponse était de 66,7 % avec une réponse retardée jusqu'à plus de 12 mois en moyenne et un taux de récurrence assez élevé à 90 % après 40 mois de suivi. L'interféron alpha en intralésionnel pourrait aussi être envisagé pour des lésions localisées, à des doses variant d'un à 6 millions d'unités 3 fois par semaine.

>>> Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20)

Lorsque les lésions sont disséminées et évolutives, ou étendues au niveau du cuir chevelu avec risque d'alopécie, un traitement par rituximab par voie intraveineuse est le meilleur choix thé-

rapeutique, avec 4 perfusions à une dose hebdomadaire de 375 mg/kg, et dans certains cas jusqu'à 8 perfusions. Le taux de réponse est plus élevé pour les LBC CF que pour les LBC ZM (77 *versus* 43 %), mais le taux de récurrence est de moins d'un tiers des cas dans les LBC indolents.

Un traitement par rituximab en intralésionnel peut aussi être proposé en cas de lésions uniques ou localisées difficilement traitables par la radiothérapie ou par l'exérèse, comme dans le cas de lésions du visage ou du cuir chevelu.

>>> Rituximab + lénalidomide

En cas de LBC indolents réfractaires ou récidivants, un traitement combinant rituximab et lénalidomide pourrait permettre une survie sans progression nettement plus élevée qu'avec une monothérapie [14].

>>> Autres immunothérapies

Des injections intralésionnelles d'adénovirus vecteur d'interféron gamma [15], ou des anticorps monoclonaux couplés à des radio-isotopes cytotoxiques [16], ont été testés dans les LBC indolents disséminés avec une bonne efficacité. Ces derniers sont plutôt utilisés dans le traitement des lymphomes B systémiques et leur application jusqu'à ce jour reste très limitée dans le traitement des LBC indolents.

2. Traitement des LBC DGC-MI

Contrairement aux autres types de LBC, les LBC DGC-MI sont agressifs et peuvent engager rapidement le pronostic vital. Un traitement intensif est donc recommandé, mais il est parfois difficile à envisager car les patients atteints sont souvent âgés avec plusieurs comorbidités. Dans ce cas, une évaluation pluridisciplinaire impliquant des hématologues et des oncogériatres est souhaitable afin de proposer une chimiothérapie adaptée à l'âge [17].

Revue générale

>>> Rituximab + chimiothérapie (R-CHOP)

Le traitement de référence pour ces LBC agressifs est le rituximab associé à la chimiothérapie de type R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), permettant une amélioration du pronostic de façon significative avec un taux de réponse complète à 92 % et un taux de survie à 3 ans à 87 %.

En cas d'intolérance ou chez les sujets fragiles, une réduction de la dose ou la suppression d'anthracyclines peuvent être envisagées (R-miniCHOP ou R-CVP).

>>> Autres traitements systémiques

Des perfusions de rituximab intraveineux dans le traitement des LBCDGC-MI ont été insuffisantes dans la majorité des cas rapportés. Les monochimiothérapies classiques (doxorubicine liposomale pégylée-doxorubicine) ne permettent généralement pas de contrôler l'évolution de ces lymphomes agressifs. Ces traitements restent donc discutables au cas par cas.

L'association rituximab + doxorubicine a été réalisée dans quelques cas avec de bonnes réponses [18].

En cas d'échec au traitement par R-CHOP, un traitement par ibrutinib (inhibiteur de bruton tyrosine kinase, ou BTK) pourrait être envisagé surtout si ces lymphomes sont associés à une mutation génétique de mauvais pronostic telle que le *CD79B* (sous condition de l'absence des mutations *CARD11* et *PIM1* qui sont associées à une résistance à l'ibrutinib) [19].

>>> Traitement local

Un traitement local, par chirurgie ou radiothérapie locale à doses standard dans les LBCDGC-MI, est uniquement à visée symptomatique et permet de soulager les patients surtout en cas de lésion unique et ulcérée. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de les

valider comme traitement de première intention, même en cas de lésions isolées, car ils sont très souvent insuffisants avec des taux de récurrence élevés en zone irradiée et à distance.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOBOS G, MILADI M, MICHEL L *et al.* Recent advances on cutaneous lymphoma epidemiology, *La Presse Médicale*, 2022; 51:104108.
2. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
3. SENFF N, NOORDIJK EM, KIM YH *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008;112:1600-1609.
4. Grange F, D'incan M, Ortonne N *et al.* Prise en charge des lymphomes B cutanés: recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. *Ann Dermatol Vénereol*, 2010; 137:523-531.
5. Dumont M, Battistella M, Ram-Wolff C *et al.* Diagnosis and treatment of primary cutaneous b-cell lymphomas: State of the art and perspectives. *Cancers*, 2020;12:1497.
6. RUI L, SCHMITZ R, CERIBELLI M *et al.* Malignant pirates of the immune system. *Nature Immunol*, 2011;12:933-940.
7. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*, 2014;11:1173-1179.
8. PHAM-LEDARD A, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M, ANDRIQUE L *et al.* Multiple genetic alterations in primary cutaneous large B-cell lymphoma, leg type support a common lymphomagenesis with activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol*, 2014;27:402-411.
9. SENFF N, NANCY J, HANNEKE C *et al.* Results of bone marrow examination in 275 patients with histological features that suggest an indolent type of cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2008;142:52-56.
10. BATHELIER E, THOMAS L, BALME B *et al.* Asymptomatic bone marrow involvement in patients presenting with cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Br J Dermatol*, 2008;159:498-500.
11. BEYLOT-BARRY M, COURVILLE P, MAUBEC E *et al.* Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinico-pathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*, 2007;143:1144-1150.
12. KUO, PHILLIP H, BRUCE L *et al.* FDG-PET/CT in the evaluation of cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Imaging Biol*, 2008; 10:74-81.
13. WILLEMZE R, HODAK E, ZINZANI PL *et al.* Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018;29:iv30-iv40.
14. LEONARD JP, TRNENY M, IZUTSU K *et al.* AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*, 2019;37:1188-1199.
15. DUMMER R, EICHMÜLLER S, GELLRICH S *et al.* Phase II clinical trial of intratumoral application of TG1042 (Adenovirus-interferon-gamma) in patients with advanced cutaneous T-cell lymphomas and multilesional cutaneous B-cell lymphomas. *Mol Ther*, 2010;18: 1244-1247.
16. MAZA S, GELLRICH S, ASSAF C *et al.* Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: First results of a prospective, monocentre study. *Leuk Lymphoma*, 2008;49:1702-1709.
17. GRANGE F, MAUBEC E, BAGOT M *et al.* Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol*, 2009;145: 329-330.
18. FABBRI A, CENCINI E, ALTERINI R *et al.* Rituximab plus liposomal pegylated doxorubicin in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphomas. *Eur J Haematol*, 2014;93:129-136.
19. WILSON WH, YOUNG RM, SCHMITZ R *et al.* Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*, 2015;21:922-926.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Revues générales

Réactions cutanées au vaccin anti-Covid

RÉSUMÉ : Les vaccins anti-Covid ont été mondialement distribués et en France, en octobre 2022, plus de 53 millions de Français étaient entièrement vaccinés. Une attention spéciale a été portée sur leurs effets secondaires.

Des réactions cutanées diverses au site d'injection, nommées Covid-arm, ont ainsi rapidement été décrites. Des réactions cutanées surtout retardées connues avec les vaccins telles que l'urticaire, les exanthèmes maculopapuleux mais aussi des réactions non connues, comme des syndromes Sweet-like et des placards inflammatoires multiples, ont été rapportées. Des exacerbations des dermatoses chroniques ont été notées dans les suites de la vaccination. Les pseudo-engelures rapportées suite à l'infection par le virus Covid-19 ont peu été décrites avec le vaccin anti-Covid.

Alors que les mécanismes inducteurs de ces réactions cutanées post-vaccinales ne sont pas connus, la tolérance des doses de vaccin suivantes est bonne et la contre-indication au vaccin anti-Covid reste rare.



A.-S. DARRIGADE

Service de dermatologie, Hôpital Saint-André,
CHU de BORDEAUX.

■ Les vaccins anti-Covid

Le principe de la vaccination est de simuler une infection par l'agent pathogène, en administrant une forme atténuée ou inactivée d'un agent infectieux (ou certains de ses composants) afin de provoquer une réaction du système immunitaire qui produira alors les anticorps nécessaires pour prévenir ou diminuer les risques d'infection, de dissémination du pathogène ou encore réduire la dangerosité d'une infection.

Dans le cadre du SARS-CoV-2, la protéine utilisée pour la réponse vaccinale est la protéine S (Spike), responsable de l'infection des cellules par le virus. En France, nous avons disposé de deux vaccins avec une technologie ARNm (Comirnaty, laboratoire Pfizer et Spikevax, laboratoire Moderna) et de deux vaccins avec une technologie à vecteur viral (Vaxzevria, laboratoire AstraZeneca et vaccin anti-Covid d26, COV2.S, laboratoire Janssen). Plus récemment, le vaccin NVX-CoV2373

Nuvaxovid (laboratoire Novavax), contenant la protéine de spicule et un adjuvant, de technologie "classique", a été proposé. Environ 30 000 doses ont été réalisées en France.

■ Les réactions cutanées au vaccin anti-Covid

Au début de la vaccination, les réactions cutanées immédiates, à type d'urticaire et angioedème, étaient majoritairement rapportées (84,2 % des cas), alors que les réactions retardées au site d'injection étaient présentes chez 0,8 à 1 % des vaccinés après la première dose et 0,2 à 1,1 % après la seconde [1, 2]. Par ailleurs, les réactions cutanées généralisées sévères ont une incidence estimée inférieure à 0,3 % [3].

Dans cet article, nous décrivons les réactions cutanées dites "retardées", définies comme apparaissant 8 jours après l'injection de vaccin. Ces réactions prédominent chez les femmes (60 %), souvent

Revue générale

après la première injection de vaccin (56 %) avec seulement 4 % de récurrence à la deuxième dose de vaccin. Chez 68 % des patients, la réaction a lieu dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin, 26 % entre 7 et 14 jours et 6 % après 14 jours [4].

1. Les réactions cutanées localisées

Des réactions cutanées localisées sur le bras ayant reçu l'injection ont rapidement été rapportées car elles représentaient plus d'un tiers des réactions cutanées au vaccin anti-Covid [5]. Cette réaction a été nommée Covid-arm par le Centre américain de contrôle des maladies et de prévention (CDC, Center for Disease Control and Prevention). Il s'agit d'une lésion érythémato-œdémateuse large, débordant du site d'injection, sur le bras ayant reçu l'injection (**fig. 1**) [2, 6, 7]. La réaction Covid-arm peut apparaître soit dans les 2-3 jours après l'injection avec une réaction urticarienne mal limitée accompagnée de douleur, œdème

local et prurit, soit plus tardivement entre 7 et 10 jours après la première injection mais le délai est plus court pour la deuxième dose (2-4 jours) [2, 3].

Le diagnostic différentiel est la cellulite. Cependant, la distinction est rapidement faite sur l'absence de fièvre mais la présence d'un prurit, la chronologie post-vaccinale, l'absence de progression des symptômes, la résolution spontanée en 4-5 jours ou la réponse rapide aux dermocorticoïdes. Dans la série américaine de McMahon *et al.* rapportant 218 cas de Covid-arm, le vaccin Spikevax prédominait (94 % des cas). Cette réaction a été initialement rapportée avec les vaccins ARNm puis avec le vaccin à vecteur viral Vaxzevria [5, 6, 8]. Elle nécessite souvent peu ou pas de traitement. Certains auteurs proposent un traitement par dermocorticoïdes et antihistaminiques oraux pour diminuer le délai de guérison [2]. La réaction disparaît en quelques jours. Bien qu'elle ne contre-indique pas la dose suivante de vaccin, il est proposé de faire l'injection dans l'autre bras [2, 6].

2. Les réactions cutanées généralisées

>>> Les réactions de type urticaire et rash morbilliforme

Dans toutes les études rapportant les réactions cutanées au vaccin anti-Covid, les urticaires (8 à 28 %) et éruptions morbilliformes (6 à 9 %)

prédominent (**fig. 2**) [4, 6, 9]. Le délai médian de survenue après la première dose est de 5 à 7 jours, avec deux temps de réaction, soit 1 à 3 jours après l'injection, soit 7 à 8 jours [4, 6, 9]. Le délai de survenue après la deuxième dose de vaccin est plus court, dans les 24 heures de l'administration. Ce type de réaction urticarienne ou morbilliforme peut survenir après la première dose mais également après les doses suivantes, cependant seuls 4 à 16 % des patients récidivent lors des injections ultérieures. Il n'y a donc pas de contre-indication aux vaccins. Le mécanisme reste identique à celui des autres vaccins.

>>> Les réactions cutanées post-vaccin identiques à celles de l'infection Covid

Alors que des réactions cutanées spécifiques ont été rapportées pendant l'infection Covid-19, notamment les pseudo-engelures, ces réactions ont également été décrites suite aux vaccins anti-Covid. Des cas de pseudo-engelures ont été rapportés dans l'étude américaine de McMahon *et al.* : 8 cas sur 414, dont 3 cas suite à la première dose de Spikevax, (soit 1,1 % des cas vaccinés par Spikevax), 3 cas suite à la première dose de Comirnaty (soit 8,8 % des cas vaccinés avec Comirnaty) et 2 cas (5 %) après la deuxième dose. Également dans l'étude italienne de Grieco *et al.* 2 % des patients ont présenté des pseudo-engelures (**tableau I**).



Fig. 1 : Patient ayant présenté un Covid-arm inclus dans l'étude COVAC-SKIN.



Fig. 2 : A : patient ayant présenté une urticaire inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **B :** patient ayant présenté un exanthème maculopapuleux inclus dans l'étude COVAC-SKIN.

Certains supposent que les rash morbilliformes induits par les vaccins ARNm sont similaires aux éruptions retrouvées avec l'infection virale de la Covid-19. Cette supposition repose notamment sur l'analyse histologique des lésions, retrouvant des vési-

cules remplies de cellules de Langerhans, aboutissant à des lésions semblables à une acantholyse, la présence de microthrombi, un infiltrat périvasculaire et intraépidermique lymphocytaire de type CD8+ et une expression accrue de MxA [10, 11].

>>> Les exacerbations de dermatoses

Le vaccin contre le virus Covid-19 peut agir comme un trigger susceptible d'exacerber une dermatose connue, active ou quiescente. Dans toutes les cohortes

	Étude américaine McMahon <i>et al.</i> publiée en avril 2021	Étude espagnole Català <i>et al.</i> publiée en juillet 2021	Étude italienne Grieco <i>et al.</i> publiée en août 2021	Étude française COVAC-SKIN Darrigade <i>et al.</i> publiée en octobre 2022
n =	414	405	50	192
Vaccin reçu (%)				
Spikevax (Moderna)	83	36	32	16,1
Comirnaty (Pfizer)	17	40	60	72
Vaxzevria (AstraZeneca)	0	24	8	11,4
Ad26.COV2.S (Janssen-Johnson & Johnson)	0	0	0	0,5
Sexe (%)				
Femmes	90	80	60	62,4
Hommes	10	20	40	37,6
Âge médian (années)	44	51	47	54
Patients ayant reçu les 2 doses (%)				
Réaction 1 ^{re} dose	180 (16 %)	165 (53 %)	50 (100 %)	135 (69,6)
Réaction 2 ^e dose	38 (21 %)	145 (47 %)	28 (56 %)	58 (29,9)
Réaction 3 ^e dose				1 (0,5)
Absence de réaction à la dose suivante	38/67			
Réaction aux 2 doses	29/67	14 (8,5 %)	20 (40 %)	79 (43,4 %)
Réaction identique	8 (28 %)	7	2 (4 %)	38 (20,9 %)
Réaction atténuée	8 (28 %)	0	ND	9 (27,3 %)
Réaction augmentée	13 (45 %)	0	ND	13 (39,4 %)
Réaction différente		7	ND	11 (33,3 %)
				7 (17,5 %)
Type de réaction				
Réaction localisée/Covid-arm	42 %	32 %	24 %	11 %
Types de réactions généralisées	Urticaire n = 34 Éruption morbilliforme n = 27 Érythromélagie n = 14 Poussée de dermatose connue n = 15 Dermatose vésiculeuse n = 10 Pseudo-engelure n = 8 Réaction au produit de comblement n = 9 Herpès, zona n = 10 PRG-like n = 4 Érythème polymorphe n = 3 Vascularite n = 3 Dermatose de contact n = 6 Pétéchie n = 4 Autres n = 20	Urticaire (15 %) Éruption morbilliforme (9 %) Éruption papulovésiculeuse (6 %) PRG-like (5 %) Purpura (4 %) Herpès, zona (14 %)	Urticaire (28 %) Prurit généralisé (10 %) Érythème toxique (8 %) Érythème polymorphe (6 %) PRG-like (6 %) Autres (18 %)	Urticaire n = 45 Exanthème maculopapuleux n = 30 Eczéma n = 34 Livedo n = 2 Pseudo-engelure n = 2 Purpura vasculaire n = 7 Réaction au produit de comblement n = 3 Herpès, zona n = 2 PEAG n = 7 Lupus n = 2 Pemphigoïde bulleuse n = 4 Psoriasis ou lésions psoriasiformes n = 7 Pityriasis rosé-like n = 7 Lichen n = 6 Prurigo n = 6 Pityriasis lichénoïde n = 3 Rosacée n = 2 Érythème polymorphe n = 2 Lymphœdème n = 1 Érythème noueux n = 1 Pemphigoïde cicatricielle n = 1
Délai de réaction moyen (jours)				
Délai < 7 jours	7	5	ND	2,6
Délai entre 7-14 jours	ND	ND	34 (68 %)	ND
Délai > 14 jours	ND	ND	13 (26 %)	ND
	ND	ND	3 (6 %)	ND
ND: non disponible				

Tableau I : Comparaison des réactions cutanées suite aux vaccins contre la Covid-19 selon les études internationales.

Revue générale

rapportées dans la littérature, des cas de poussées de dermatite atopique, de psoriasis, de lichen plan ou de vascularite urticarienne ont été rapportés [4, 6, 9, 12]. On note également des réactivations virales par herpès simplex ou des zonas suite au vaccin [6, 9, 12]. La prise en charge est donc dictée par le type de dermatose.

Par ailleurs, des dermatoses *de novo*, à l'instar des cas de pemphigoïde bulleuse ou de vascularite urticarienne, ont été rapportés dans les suites des vaccins contre le virus Covid-19 comme avec d'autres vaccins [13]. Dans l'étude COVAC-SKIN, des poussées de psoriasis, eczéma, prurigo, pemphigoïde bulleuse, rosacée ont été rapportées. De même, des pityrias lichénoïdes et lichens *de novo* étaient secondaires au vaccin anti-Covid.

>>> Les autres réactions cutanées retardées

En marge des réactions cutanées les plus fréquentes, des réactions variées sont rapportées. Des cas d'éruptions vésiculeuses ont été rapportés par McMahon *et al.* et dans l'étude espagnole de Català *et al.* (**tableau I**) [9].

Des éruptions étiquetées "pityrias rosé de Gibert-like" représentent environ 5 % des éruptions cutanées généralisées [4, 6, 9, 12].

Des cas de toxidermie à type d'érythème pigmenté fixe ou érythème polymorphe ou pustulose exanthématique généralisée (PEAG) sont décrits dans les suites des vaccins anti-Covid [4, 12, 14, 15]. Ces réactions ont déjà été décrites avec d'autres vaccins et le lien avec les vaccins ARNm n'est pas confirmé [6, 14-16].

Des cas d'éruptions purpuriques secondaires aux vaccins peuvent toucher jusqu'à 4 % des patients dans les cohortes rapportées [9, 12].

Des réactions aux produits de comblement sont rapportées suite à l'injection du vaccin, avec une rémission complète

sous corticothérapie systémique le plus souvent [12, 15].

3. Les analyses clinico-histologiques des réactions cutanées après vaccin anti-Covid

Récemment, l'étude nationale française COVAC-SKIN a recueilli les cas de réactions cutanées secondaires au vaccin Covid vus par les dermatologues. Cette étude a retrouvé les mêmes typologies cliniques que les études internationales précédentes mais a souligné la présence

de deux nouveaux patterns clinico-pathologiques :

- d'une part, des cas de syndrome de Sweet-like avec une clinique similaire au syndrome de Sweet, une histologie de syndrome de Sweet "classique" ou de syndrome de Sweet histiocytoïde (**fig. 3**) [12];
- d'autre part, des plaques très inflammatoires, bien limitées et diffuses cliniquement, associées histologiquement à un infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel composé de polynucléaires éosinophiles évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (**fig. 4**).

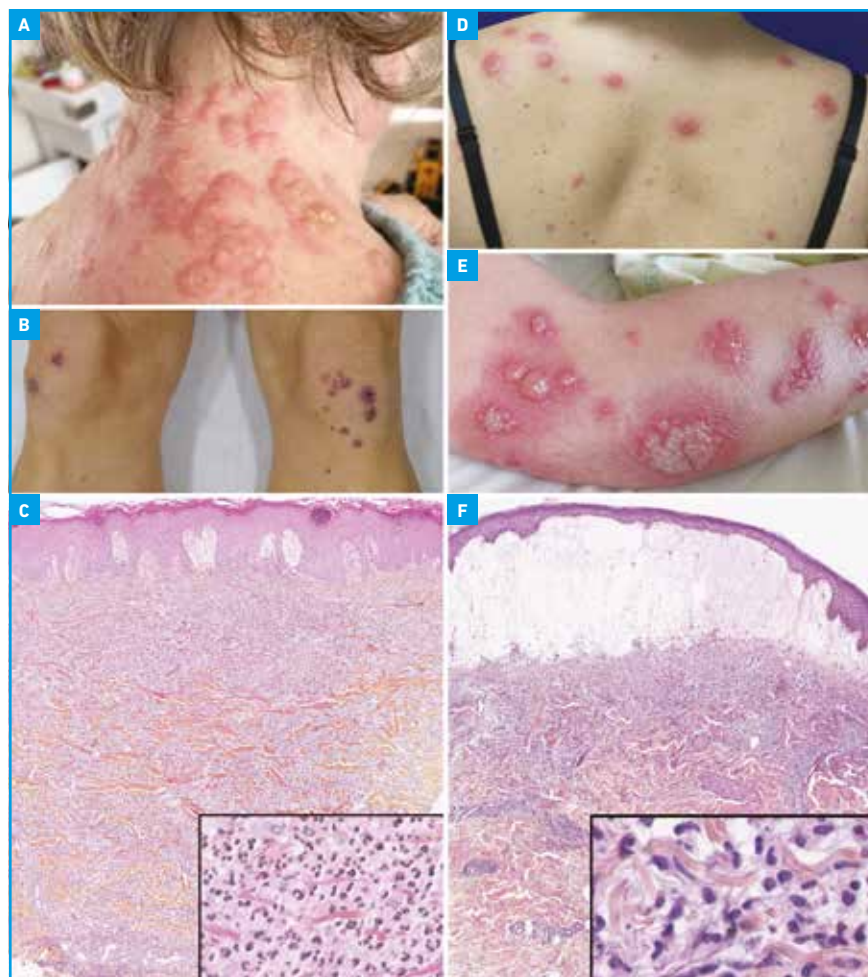


Fig. 3 : Sweet-like syndrome induit par le vaccin anti-Covid-19 inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **A, B, D et E :** patients ayant présenté un syndrome de Sweet inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **E :** biopsie cutanée du patient présenté en **(B)** retrouvant un syndrome de Sweet classique avec un œdème du derme papillaire et un infiltrat dense de neutrophiles matures dans l'ensemble du derme (HES x 40). **F :** biopsie cutanée du patient présenté en **(E)** retrouvant un syndrome de Sweet histiocytoïde avec un important œdème bulleux du derme, un infiltrat dense dans le derme superficiel et moyen composé de cellules mononucléées avec noyaux allongés et cytoplasmes éosinophiliques mimant de petits histiocytes (HES x 25).

POINTS FORTS

- Les réactions cutanées au vaccin anti-Covid concernent tous les types de vaccin anti-Covid.
- Dans les jours suivant le vaccin, la réaction cutanée qui prédomine est le Covid-arm.
- Ces réactions peuvent être variées, diffuses, et apparaître plusieurs jours ou semaines après le vaccin.
- Elles n'entraînent que très rarement une contre-indication au vaccin anti-Covid.

Concernant l'analyse histologique des réactions cutanées suite au vaccin anti-Covid, une série de 58 cas a proposé une classification en 13 patterns différents mais un pattern regroupant 15 patients qu'ils ont nommé V-REPP, proposant un spectre évolutif de spongieuse et de réaction de l'interface :

- la forme sévère retrouvait une spongieuse à éosinophiles marquée, des vésicules intraépidermiques ;
- la forme modérée montrait une spongieuse modérée plus importante qu'une atteinte de l'interface et moins d'éosinophiles ;
- la forme légère retrouvait une légère spongieuse mais une atteinte plus importante de l'interface et moins d'éosinophiles [17].

Cependant, le tableau clinique associé était très varié.

4. Les récurrences lors des injections suivantes

Dans l'étude américaine de McMahon *et al.*, sur 67 patients ayant réagi à la première dose de vaccin, 29 ont eu

une nouvelle réaction à l'injection suivante (43,3 %) et 13 d'entre eux (45 %) ont présenté une réaction cutanée plus importante. Dans l'étude COVAC-SKIN, sur les 117 patients ayant reçu une injection suivante et ayant été recontactés, 38 (20,9 %) ont eu une récurrence de leur réaction cutanée, 11 d'entre eux (33,3 %) une réaction plus sévère que la première fois et 7 une réaction différente. Les contre-indications au vaccin anti-Covid sont rares, la poursuite du schéma vaccinal est à encourager en l'absence de réaction sévère (*tableau I*).

Conclusion

Les vaccins anti-Covid les plus largement utilisés en France ont été les vaccins à ARNm. De nombreuses réactions cutanées retardées ont été rapportées avec ces vaccins mais également avec les vaccins à vecteur viral. Les réactions cutanées retardées localisées sont nommées Covid-arm. Les réactions cutanées retardées généralisées sont plus fréquentes que les réactions localisées et sémiologiquement très variées. De nouveaux patterns clinico-pathologiques ont été récemment rapportés par l'étude française. Alors que les mécanismes physiopathologiques sont encore inconnus, la réalisation de la seconde injection en cas de réaction à la première injection est souvent possible, avec peu de risque de récurrence. Elle reste recommandée pour la majorité des cas.

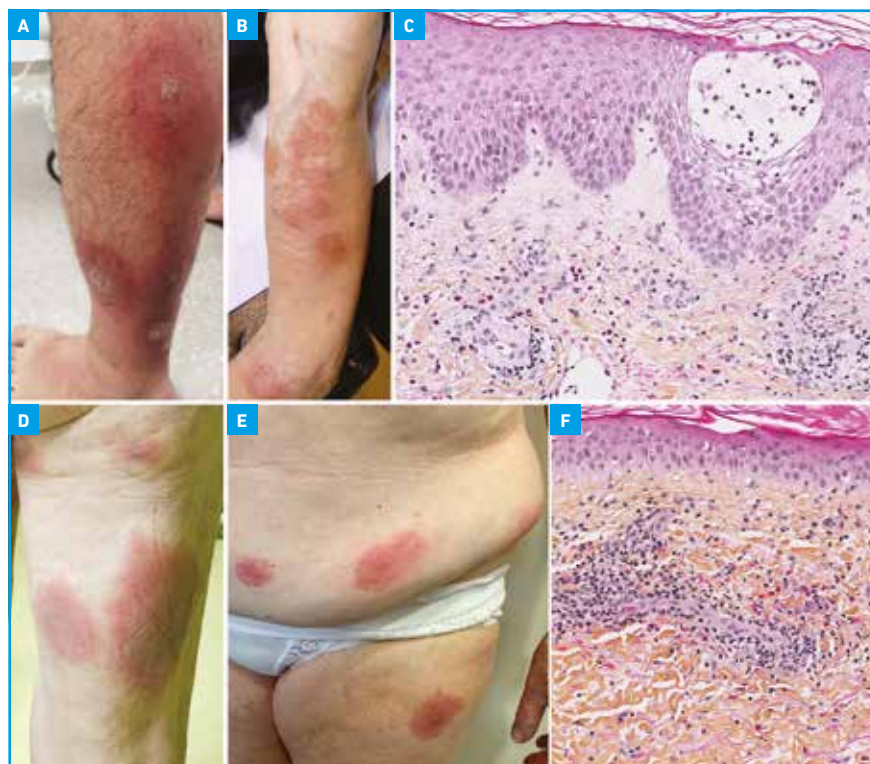


Fig. 4 : Plaques diffuses de type Covid-arm induites par le vaccin anti-Covid-19 inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **A, B, D et E :** patients ayant présenté des plaques multiples diffuses inflammatoires nommées de type Covid-arm inclus dans l'étude COVAC-SKIN. **C :** biopsie cutanée du patient présenté en (A) montrant une spongieuse et un infiltrat modéré périvasculaire ainsi qu'un infiltrat interstitiel inflammatoire dans le derme superficiel (HES x 25). **F :** biopsie cutanée du patient présenté en (E) montrant un infiltrat inflammatoire du derme associé à des lymphocytes périvasculaires et quelques éosinophiles (HES x 200).

Revue générale

BIBLIOGRAPHIE

1. BADEN LR, EL SAHLY HM, ESSINK B *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 2021;384:403-416.
2. HOFF NP, FREISE NF, SCHMIDT AG *et al.* Delayed skin reaction after mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2: a rare clinical reaction. *Eur J Med Res*, 2021;26:98.
3. NIEBEL D, NOVAK N, WILHELMI J *et al.* Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. *Vaccines* (Basel), 2021;9:944.
4. GRIECO T, MADDALENA P, SERNICOLA A *et al.* Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2,740 Italian subjects: an observational study. *Dermatol Ther*, 2021;34:e15153.
5. SAMARAKOON U, ALVAREZ-ARANGO S, BLUMENTHAL KG. Delayed Large Local Reactions to mRNA Covid-19 Vaccines in Blacks, Indigenous Persons, and People of Color. *N Engl J Med*, 2021;385:662-664.
6. McMAHON DE, AMERSON E, ROSENBAUM M *et al.* Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85:46-55.
7. BLUMENTHAL KG, FREEMAN EE, SAFF RR *et al.* Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 2021;384:1273-1277.
8. SPRUTE R, SCHUMACHER S, PAULS M *et al.* Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reaction to Vaxzevria (ChAdOx1-S) Vaccine against SARS-CoV-2. *Drugs RD*, 5 août 2021;21:371-374.
9. CATALÀ A, MUÑOZ-SANTOS C, GALVÁN-CASAS C *et al.* Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*, 2022;186:142-152.
10. CHOPRA S, KIM Y, FLAMM A. Cutaneous skin manifestation following messenger RNA Moderna SARS-CoV-2 vaccine with dermal hypersensitivity reaction histopathology. *JAAD Case Rep*, 2021; 16:24-25.
11. OHSAWA R, SANO H, IKEDA M *et al.* Clinical and histopathological views of morbilliform rash after COVID-19 mRNA vaccination mimic those in SARS-CoV-2 virus infection-associated cutaneous manifestations. *J Dermatol Sci*, 2021;103:124-127.
12. DARRIGADE AS, OULÈS B, SOHIER P *et al.* Sweet-like syndrome and multiple COVID arm syndrome following COVID-19 vaccines: "specific" patterns in a series of 192 patients. *Br J Dermatol*, 2022;187:615-617.
13. LARSON V, SEIDENBERG R, CAPLAN A *et al.* Clinical and histopathological spectrum of delayed adverse cutaneous reactions following COVID-19 vaccination. *J Cutan Pathol*, 2022;49:34-41.
14. ANNABI E, DUPIN N, SOHIER P *et al.* Rare cutaneous adverse effects of COVID-19 vaccines: a case series and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e847-850.
15. SECHI A, PIEROBON E, PEZZOLO E *et al.* Abrupt onset of Sweet syndrome, Pityriasis Rubra Pilaris, Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, and Erythema multiforme unraveling a possible common trigger: Covid-19 vaccine. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:437-440.
16. MINTOFF D, PISANI D, BETTS A *et al.* SARS-CoV-2 mRNA vaccine-associated fixed drug eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:e560-e563.
17. McMAHON DE, KOVARIK CL, DAMSKY W *et al.* Clinical and pathologic correlation of cutaneous COVID-19 vaccine reactions including V-REPP: A registry-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:113-121.

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

Reso, en partenariat avec
**Réalités thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie**,
vous invite à voir ou revoir,
la retransmission de la
6^e édition de **SpeedOuest**
Diffusion **EN DIFFÉRÉ**

SPEEDOUEST
6^e ÉDITION

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Laurent Misery, Dr Caroline Jacobzone, Dr Anne-Claire Fougerousse et Dr François Maccari

Programme scientifique

- **Nouveautés dans le prurigo**
Pr Laurent Misery, Brest
- **Dupilumab chez l'enfant atopique**
Dr Catherine Droitcourt, Rennes
- **Eczéma des mains : de la physiopathologie au traitement**
Dr Inès Zaraa, Paris
- **Nouveaux topiques dans le psoriasis et la DA : ils arrivent ?**
Dr Hélène Aubert, Nantes
- **Rapport bénéfice/risque des JAKi dans la DA : où en sommes-nous ?**
Dr Anne-Claire Fougerousse, Saint-Mandé
- **Asthme et polypose nasale : pourquoi faut-il connaître ces comorbidités dans la DA ?**
Dr Cécile Rochefort-Morel, Rennes
- **Lichen plan diffus : le point sur la prise en charge**
Dr Caroline Jacobzone, Lorient
- **Questions/réponses**

<https://speedouest.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.





" LES KA* N'ONT PLUS KA SE MONTRER ! "

*KÉRATOSES ACTINIQUES

ZYCLARA®
Imiquimod 3,75% crème



Traitement local des kératoses actiniques (KA) cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.¹

Médicament de 2^{ème} intention. En l'absence de données comparatives, il est impossible de mesurer l'intérêt d'utiliser de l'imiquimod à 3,75 % (ZYCLARA) par rapport à l'imiquimod à 5 % (ALDARA).²

Posologie et mode d'administration¹ :

- appliquer 1 fois par jour avant le coucher,
- en 2 cycles de 2 semaines, séparés de 2 semaines sans traitement,
- peut être appliqué sur le visage ou le cuir chevelu dégarni (jusqu'à 2 sachets)

BÉNÉFICES CLINIQUES EN MONOTHÉRAPIE OU APRÈS CRYOTHÉRAPIE²

Liste I. Remboursement Séc Soc 15%. Agréé aux Collectivités.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code : ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. RCP de la spécialité Zyclara en vigueur.

2. HAS. Avis de la commission de transparence Zyclara du 4 novembre 2015.



Viatris Médical
1 bis place de la Défense - Tour Trinity,
92400 Courbevoie
RCS Nanterre 443 747 977

