

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en pathologies infectieuses ?



Ph. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, CHU de MARSEILLE.

Traitement des abcès cutanés : une étude contrôlée [1]

L'intérêt d'une antibiothérapie associée aux mesures chirurgicales d'incision et de drainage a fait l'objet d'une étude contrôlée, *versus* placebo, ayant inclus 786 patients, adultes et enfants présentant un abcès cutané de moins de 5 cm de diamètre. Un staphylocoque doré a été observé dans 67 % des cas. Après incision et drainage, les patients étaient randomisés pour recevoir clindamycine, triméthoprime-sulfaméthoxazole ou placebo pendant 10 jours. L'évaluation se faisait sur la guérison 7 à 10 jours après le début du traitement. Le pourcentage de cure était très significativement supérieur dans les groupes traités par antibiotiques par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$), principalement en cas d'infection à *Staphylococcus aureus*. Le nombre de récurrences à 1 mois était significativement plus faible dans le groupe traité par clindamycine, avec

cependant un taux d'effets secondaires supérieur dans ce groupe.

Prise en charge des infections à *Chlamydia trachomatis* pendant la grossesse [2]

Cette méta-analyse, conduite selon la méthodologie de la *Cochrane database*, a colligé 15 essais incluant au total 1754 femmes. Les principaux résultats sont les suivants :

- l'érythromycine et la clindamycine sont, en termes de cure bactériologique, supérieures au placebo ;
- l'amoxicilline a une efficacité comparable à l'érythromycine en termes de cure bactériologique ;
- l'azithromycine semble légèrement plus efficace que l'érythromycine ;
- l'amoxicilline, l'azithromycine et la clindamycine apparaissent mieux tolérées que l'érythromycine, notamment concernant les effets secondaires digestifs.

Prévention des érysipèles récidivants [3]

Cette étude de la *Cochrane database* compte 6 essais, totalisant 573 patients évaluable, âgés de 50 à 70 ans, présentant des érysipèles récidivants des membres inférieurs. Une étude a évalué l'érythromycine, 4 ont évalué la pénicilline. La durée du traitement préventif variait de 6 mois à 18 mois avec, dans 2 études, un suivi de 1 à 2 ans après la période d'arrêt du traitement prophylactique. L'antibioprophylaxie réduit de 69 % le risque de récurrence comparée au placebo. L'effet s'observe uniquement pendant la période de l'antibiopro-

phylaxie sans effet rémanent à l'arrêt. Aucune de ces études n'a étudié la question de l'antibiorésistance. La tolérance clinique d'ensemble a été bonne. Les auteurs concluent à un bénéfice probable d'une antibioprophylaxie en cas d'érysipèle récidivant, en souhaitant toutefois la mise en place d'études prospectives incluant un plus grand nombre de patients, intégrant une période de recul plus longue et évaluant les bénéfices de mesures associées telles que la prise en charge du lymphœdème.

Intérêt de la rifampicine en cas d'intolérance à la doxycycline dans un cas d'African tick bite fever

L'*African tick bite fever* ou ATBF, due à *Rickettsia africae* (transmise par des tiques de genre *Amblyomma* qui s'attaquent en groupe à l'homme), est caractérisée par un exanthème rare et volontiers vésiculeux, et surtout par la fréquence d'une lymphangite régionale et des escarres multiples. Strand *et al.* [4], à propos d'une observation, mettent en avant l'intérêt de la rifampicine en cas d'intolérance à la doxycycline, qui reste le traitement de référence.

Borréliose de Lyme : antibiothérapie intraveineuse ou orale dans les formes précoces ? [5]

Les formes précoces disséminées de borréliose de Lyme (BL), avec notamment des lésions d'érythème migrant profus, sont habituellement traitées, comme les formes localisées, par une antibiothéra-

I L'Année thérapeutique

pie orale. Les auteurs ont comparé dans ces formes profuses la doxycycline orale (100 mg 2 x jour) et la ceftriaxone (2 g/j en intraveineux) pendant 14 jours, chez 250 patients adultes présentant une boréliose précoce profuse. À la visite du 12^e mois, une réponse incomplète était observée dans 4,9 % des cas traités par doxycycline et 6,8 % de ceux traités par ceftriaxone. Il n'y a donc pas lieu de modifier la recommandation d'un traitement par doxycycline *per os* en 1^{re} intention dans la prise en charge de la boréliose précoce.

La chaleur comme arme anti-HPV ? [6]

Les APOBEC (*Apolipoprotéin B ou RNA editing catalytic polypeptide*) sont des protéines up-régulées au sein de lignées cellulaires infectées par HPV (*Human papilloma virus*) et au sein des tissus pathologiques verruqueux. Ces protéines ont été identifiées comme des facteurs de mutation de l'ADN viral et possèdent des propriétés antivirales. L'exposition *in vitro* à la chaleur (44 °C) de cellules infectées par HPV entraîne une surexpression des APOBEC et l'accumulation de mutations sur le gène *HPV E2*. Ces modifications constituent un rationnel potentiel pour l'utilisation de la chaleur dans le traitement des verrues. Ces considérations doivent être tempérées par la mise en évidence d'une surexpression d'APOBEC3A et APOBEC3B au sein des oncoprotéines E6 et E7 d'HPV et la découverte de mutations d'APOBEC3A et 3B dans des carcinomes associés aux HPV [7]. Il est donc prudent d'attendre des études complémentaires avant d'affirmer le rôle bénéfique de l'induction des APOBEC dans la prise en charge des verrues.

DL-PDT : prometteuse dans le traitement des verrues planes profuses du visage

Fathy *et al.* [8] rapportent les résultats d'une étude randomisée *versus* placebo ayant inclus 40 patients présentant des

verrues planes. Vingt ont été traités par DL-PTD (*Daylight photodynamic therapy*) utilisant comme topique un gel contenant 10 % de bleu de méthylène, 20 autres avec un gel contenant un placebo. Aucune amélioration n'a été observée dans le groupe placebo. Dans le groupe DL-PTD-bleu de méthylène, un blanchiment a été observé dans 65 % des cas, une réponse significative dans 10 % des cas et un échec dans 25 % des cas. La tolérance a été bonne et, dans les cas blanchis, aucune récurrence n'est à noter après 12 mois de suivi. La DL-PTD utilisant le bleu de méthylène apparaît au terme de cette étude une méthode simple, efficace et bien tolérée dans la prise en charge des verrues planes profuses du visage. D'autres études, incluant un plus grand nombre de patients, sont cependant nécessaires pour bien définir la place de cette technique dans le traitement des verrues planes profuses.

Le tabac est un facteur de risque de récurrence après traitement des verrues

Bencini *et al.* [9] rapportent les résultats d'une étude prospective ayant inclus 199 patients présentant des verrues plantaires multiples et traitées par kératolytiques ou laser CO₂, cryothérapie ou laser à colorant pulsé. Le risque de récurrence était supérieur après laser CO₂ et kératolytiques comparativement au laser à colorant pulsé. Par ailleurs, le tabagisme était identifié comme un facteur de récurrence important, avec un risque multiplié par 5.

Laser à colorant pulsé et verrues

Veitch *et al.* [10] ont fait la synthèse de 44 articles évaluant l'intérêt du laser à colorant pulsé (LCP) dans la prise en charge des verrues. Les taux d'efficacité sont jugés comme importants, avec un succès dans 95 % des cas, particulièrement dans les localisations faciales et

ano-génitales. Les formes résistantes aux traitements traditionnels bénéficient de l'intérêt du LCP dans un nombre très variable de cas selon les études (50 à 100 %). Les mêmes écarts sont observés concernant les verrues palmoplantaires. Les complications sont rares et les récurrences à 4 mois, dans les études documentées, vont de 0 à 15 %. Des études comparatives manquent encore, intégrant un recul suffisant, mais les auteurs concluent que le LCP pourrait être une alternative intéressante en cas d'échec des traitements traditionnels.

Traitement des condylomes ano-génitaux chez l'immunodéprimé [11]

Cette méta-analyse a colligé 11 essais contrôlés randomisés avec comme critère d'efficacité retenu la disparition complète des lésions. L'efficacité de la cryothérapie est, au terme de cette étude, comparable à celle de l'acide trichloracétique, de la podophylline, de l'imiquimod. L'électrocoagulation apparaît légèrement supérieure à la cryothérapie. Les auteurs soulignent l'importance des biais potentiels présents dans 10 des 11 études. La cryothérapie peut, selon leurs conclusions, être considérée comme un traitement de 1^{re} ligne acceptable dans la prise en charge des condylomes ano-génitaux (CAG).

Vaccin anti-HPV nonavalent : intérêt dans les atteintes verruqueuses profuses de l'immunodéprimé

Ferguson *et al.* [12] rapportent l'observation d'un homme de 77 ans, immunodéprimé chronique par le traitement d'une rectocolite, ayant présenté une verrucose profuse impossible à traiter par cryothérapie compte tenu du grand nombre de lésions. Trois injections de vaccin anti-HPV nonavalent (anti-HPV6, 11, 16, 31, 33, 45, 52, 58) – *baseline*, puis 2 mois plus tard, puis 6 mois plus tard –

ont entraîné une quasi-disparition des lésions. D'autres observations ont rapporté, avec le même effet très favorable, l'intérêt du vaccin quadrivalent sur des formes de verrucose profuse.

Vaccin anti-zona : retour d'expérience décennale

Ce vaccin est indiqué dans la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez les adultes de 50 ans et plus. Willis *et al.* [13] rapportent les données d'expérience sur 10 ans d'utilisation et plus de 34 millions de doses en matière de sécurité. Un total de 23 556 déclarations d'effets secondaires, non sévères dans 93 % des cas, a été analysé. Il s'agissait principalement de réactions inflammatoires aux points d'injection. Un cas de zona dû à la souche vaccinale a été observé chez un sujet immunocompétent et 4 patients immunodéprimés 8 mois après la vaccination. Un zona généralisé a été rapporté dans moins de 1 % des cas, les formes liées à la souche vaccinale l'étant chez des immunodéprimés.

Efficacité d'un traitement anti-herpétique d'urgence dans un cas de syndrome d'activation macrophagique induit par HSV1

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome hémophagocytaire lympho-histiocytaire potentiellement fatal en l'absence de prise en charge urgente. Le traitement associant bolus de corticoïdes et cyclosporine, ou immunoglobulines intraveineuses, permet d'éviter l'évolution parfois fatale. Le traitement de la cause déclenchante, quand elle est identifiée, est indispensable et partie intégrante du protocole thérapeutique. Yabushita *et al.* [14] confirment cette donnée en rapportant l'observation d'un homme de 69 ans, présentant au décours d'une pneumonie traitée un herpès à HSV1 accompagné d'un SAM typique. Un traitement très

précoce par acyclovir a permis une normalisation des anomalies biologiques et une régression des symptômes cliniques en 2 semaines.

Vaccin anti-herpétique : un essai randomisé

Bernstein *et al.* [15] rapportent les résultats d'un essai évaluant l'intérêt d'un candidat vaccin anti-HSV2, le GEN-003. 134 patientes présentant un herpès génital récidivant à HSV2 ont reçu 3 injections intramusculaires de vaccin à 21 jours d'intervalle *versus* placebo. Des prélèvements vaginaux à la recherche d'excrétion d'HSV2 et la mesure de la fréquence des poussées d'herpès à intervalles réguliers ont été retenus comme critères d'évaluation. La tolérance du vaccin a été bonne. La réduction des épisodes d'excrétion virale a été significative dans le groupe vacciné et la fréquence des poussées d'herpès significativement réduite. Les analyses immunologiques ont montré que GEN-003 entraînait une réponse spécifique humorale et cellulaire.

Léflunomide et herpès pseudo-tumoral de l'immunodéprimé [16]

L'herpès peut prendre chez l'immunodéprimé, en particulier chez le patient infecté par le VIH, des aspects atypiques notamment par des formes chroniques et pseudo-tumorales particulièrement difficiles à traiter. Les auteurs rapportent l'observation d'un homme de 52 ans, infecté par le VIH, sous traitement anti-rétroviral, présentant un herpès génital récurrent tumoral. Après échec du valacyclovir, du foscarnet et de l'imiquimod, un traitement par le léflunomide *per os* a entraîné une réduction tumorale de 80 % après 11 jours de traitement, avec une régression complète après 9 mois de traitement. Cet herpès pseudo-tumoral s'inscrivait chez ce patient dans un contexte de reconstitu-

tion immunitaire. Le léflunomide est un immunosuppresseur principalement indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En 1999, les propriétés antivirales de cette molécule ont été pour la première fois mises en évidence sur le cytomégalo-virus (CMV), par des propriétés originales d'inhibition capsulaire. Des observations faisant état de l'efficacité du léflunomide dans des infections à CMV résistant au ganciclovir ont été rapportées (cité *in* [16]). En 2001, les propriétés anti-herpétiques du léflunomide ont été identifiées. Deux observations de résistance à l'acyclovir ont été rapportées antérieurement à cette observation. Le léflunomide, tant par ses propriétés antivirales qu'immunomodulatrices, se positionne donc comme un traitement de recours potentiel dans des formes d'herpès chronique et multirésistant de l'immunodéprimé. D'autres observations sont nécessaires cependant pour confirmer des données préliminaires.

Molluscum contagiosum [17]

Une nouvelle méta-analyse selon la méthodologie Cochrane est venue compléter celles publiées en 2006, puis en 2009, portant à 22 le nombre d'études randomisées pour un total de 1 650 patients non immunodéprimés présentant des *molluscum contagiosum* (MC).

Les principales conclusions sont les suivantes :

- absence d'intérêt démontré de l'imiquimod 5 % en application par rapport au véhicule neutre (4 études de forte qualité méthodologique, 4 études de qualité méthodologique moyenne), avec des effets secondaires à type d'irritation pour l'imiquimod ;
- infériorité dans une étude de faible qualité méthodologique de l'imiquimod sur la cryothérapie.

Cette nouvelle méta-analyse confirme l'absence de traitement réellement efficace pour les MC, plaidant pour les

I L'Année thérapeutique

auteurs en faveur de l'abstention thérapeutique chez des patients non immuno-déprimés, compte tenu du fort potentiel de régression spontanée.

Antimycosiques et traitement des onychomycoses [18]

Cette méta-analyse conduite selon la méthodologie Cochrane a colligé 48 essais totalisant 10 200 patients présentant une onychomycose traitée par les antifongiques *per os*.

Les principales conclusions sont les suivantes :

- des études de grande qualité méthodologique ont démontré la supériorité par rapport au placebo de la terbinafine et des azolés tant en termes de cure clinique que de cure mycologique et de récurrence ;
- des données de qualité méthodologique moyenne évoquent une possible supériorité de la terbinafine sur les azolés ;
- des données de qualité méthodologique moyenne évoquent une efficacité comparable entre azolés et griséofulvine ;
- des données de qualité méthodologique faible évoquent une supériorité de la terbinafine sur la griséofulvine.

Leishmanioses cutanées : un traitement encore mal codifié faute d'études convaincantes

Heras-Mosteiro *et al.* [19] rapportent les résultats d'une méta-analyse sur les traitements des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde. Ils ont colligé 89 études regroupant 10 583 patients. La durée moyenne des traitements était de 4 mois. Les auteurs ont focalisé leur attention sur l'itraconazole *per os* et sur la paromomycine topique. Les études comparant l'itraconazole *versus* placebo montrent une supériorité de l'itraconazole mais les auteurs mettent en avant quelques réserves quant à cette supériorité. Par ailleurs, aucune différence n'est mise en évidence entre l'application de paromomycine topique et l'application d'un

excipient, avec une nettement moins bonne tolérance de la paromomycine responsable de phénomènes d'irritation cutanée. La qualité méthodologique très moyenne des études colligées interdit aux auteurs toute conclusion concernant la preuve d'une efficacité de l'itraconazole *per os* et de la paromomycine topique dans le traitement des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde.

Les conclusions de la méta-analyse de Galvao *et al.* [20] vont dans le même sens. Les auteurs ont colligé 37 essais regroupant 1 259 patients présentant une leishmaniose cutanée traitée par azolés *per os* (fluconazole, kétoconazole, itraconazole). Seuls 14 essais étaient randomisés. Les résultats concluent à un taux d'efficacité globale de 64 % pour l'ensemble des études, 60 % si n'en ne considère que les essais randomisés. Il n'existe pas de différence significative entre les 3 azolés. Les auteurs soulignent ici encore la faible qualité méthodologique et le petit nombre de patients traités dans ces études, interdisant toute conclusion forte quant à l'intérêt des azolés *per os* dans le traitement des leishmanioses cutanées. Des études complémentaires sont nécessaires.

Cryothérapie : attention au risque de surinfection ! [21]

Les auteurs rapportent le cas d'un patient ayant développé une cellulite infectieuse au décours d'une cryothérapie pour des kératoses actiniques.

Une revue de la littérature a permis de noter 8 observations comparables, cette complication étant probablement sous-évaluée.

Bien que très rare, la surinfection d'un site traité par cryothérapie mérite d'être connue et l'information doit être donnée au patient de consulter rapidement au moindre doute pour éviter l'extension en profondeur de l'infection. Des études complémentaires seraient intéressantes

pour définir les facteurs de risque d'une telle complication.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAUM RS, MILLER LG, IMMERGLUCK L *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Antibiotics for Smaller Skin Abscesses. *N Engl J Med*, 2017;376:2545-2555.
2. CLUVER C, NOVIKOVA N, ERIKSSON DO *et al.* Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;9:CD010485.
3. DALAL A, ESKIN-SCHWARTZ M, MIMOUNI D *et al.* Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;6:CD009758.
4. STRAND A, PADDOCK CD, RINEHART AR *et al.* African Tick Bite Fever Treated Successfully With Rifampin in a Patient With Doxycycline Intolerance. *Clin Infect Dis*, 2017;65:1582-1584.
5. STUPICA D, VELUSCEK M, BLAGUS R *et al.* Oral doxycycline *versus* intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother*, 2018 Jan 29. [Epub ahead of print]
6. YANG Y, WANG H, ZHANG X *et al.* Heat Increases the Editing Efficiency of Human Papillomavirus E2 Gene by Inducing Upregulation of APOBEC3A and 3G. *J Invest Dermatol*, 2017;137:810-818.
7. WARREN CJ, WESTRICH JA, DOORSLAER KV *et al.* Roles of APOBEC3A and APOBEC3B in Human Papillomavirus Infection and Disease Progression. *Viruses*, 2017;9. pii: E233.
8. FATHY G, ASAAD MK, RASHEED HM. Daylight photodynamic therapy with methylene blue in plane warts: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2017;33: 185-192.
9. BENCINI PL, GUIDA S, CAZZANIGA S *et al.* Risk factors for recurrence after successful treatment of warts: the role of smoking habits. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:712-716.
10. VEITCH D, KRAVVAS G, AL-NAIMI F. Pulsed Dye Laser Therapy in the Treatment of Warts: A Review of the Literature. *Dermatol Surg*, 2017;43:485-493.
11. BERTOLOTTI A, DUPIN N, BOUSCARAT F *et al.* Cryotherapy to treat anogenital warts

- in nonimmunocompromised adults: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:518-526.
12. FERGUSON SB, GALLO ES. Nonavalent human papillomavirus vaccination as a treatment for warts in an immunosuppressed adult. *JAAD Case Rep*, 2017;3:367-369.
 13. WILLIS ED, WOODWARD M, BROWN E *et al*. Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine*, 2017;35:7231-7239.
 14. YABUSHITA T, YOSHIOKA S, KOBAYASHI Y *et al*. Successful Treatment of Herpes Simplex Virus (HSV)-1-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) with Acyclovir: A Case Report and Literature Review. *Intern Med*, 2017;56:2919-2923.
 15. BERNSTEIN DI, WALD A, WARREN T *et al*. Therapeutic Vaccine for Genital Herpes Simplex Virus-2 Infection: Findings From a Randomized Trial. *J Infect Dis*, 2017;215:856-864.
 16. ROGER MR, ANSTEAD GM. Leflunomide in the Treatment of a Pseudotumoral Genital Herpes Simplex Virus Infection in an HIV Patient. *Case Rep Infect Dis*, 2017;5:1589356.
 17. VAN DER WOUDE JC, VAN DER SANDE R, KRUIJTHOF EJ *et al*. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;5:CD004767.
 18. KREIJKAMP-KASPERS S, HAWKE K, GUO L *et al*. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;7:CD010031
 19. HERAS-MOSTEIRO J, MONGE-MAILLO B, PINART M *et al*. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;12:CD005067.
 20. GALVAO EL, RABELLO A, COTA GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017;12:e0186117.
 21. HUANG CM, LU EY, KIRCHHOF MG. Cellulitis Secondary to Liquid Nitrogen Cryotherapy: Case Report and Literature Review. *J Cutan Med Surg*, 2017;21:334-338.

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

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
Déductible 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 :

