L'Année thérapeutique

Infectiologie cutanée : quoi de neuf ?

→ P. BERBIS
Service de Dermatologie,
Hôpital Nord, MARSEILLE.

Pathologies bactériennes

1. Infections sexuellement transmissibles (IST)

● ***Syphilis : le point en 2013***

En 2013, Dupin [1] a publié une mise au point sur la syphilis. La recrudescence de la syphilis depuis 2000 est planétaire, avec le problème majeur de la syphilis congénitale posé dans certains pays en voie de développement. Plus de la moitié des syphilis précoces diagnostiquées en Europe de l'Ouest sont associés à une infection par le VIH. Globalement, la co-infection par le VIH ne modifie pas la présentation clinique de la syphilis précoce. Cependant, en cas de forte immunodépression, la sérologie de la syphilis peut être faussement négative. La recherche du tréponème par PCR ou par histochimie est alors nécessaire. La ponction lombaire n'est pas justifiée au cours de la syphilis précoce chez les patients séropositifs pour le VIH en l'absence de signe neurologique. En cas de syphilis latente tardive, il n'y a pas de consensus pour la pratique systématique de la ponction lombaire. On peut cependant retenir l'indication non discutée en cas d'allergie à la pénicilline. La surveillance sérologique est la même, qu'il y ait séropositivité ou non par le VIH.

● ***Facteurs prédictifs d'échecs dans le traitement de la syphilis précoce chez les patients séropositifs pour le VIH***

Les recommandations du traitement de la syphilis précoce chez les patients séropositifs ne diffèrent pas des recommandations pour la population générale, à savoir une injection de 2 400 000 unités intramusculaire de benzathine-pénicilline (BP).

L'Extencilline n'étant désormais plus disponible, la spécialité Sigmacillina (benzathine-pénicilline 1 200 000 unités/2,5 mL suspension injectable en intramusculaire) a été mise à la disposition des pharmacies hospitalières.

Jinno *et al.* [2] ont mené une étude rétrospective ayant inclus 560 patients traités pour une syphilis précoce par une, deux ou trois injections de BP. L'échec sérologique était défini par une absence de diminution par quatre des taux sérologiques entre 9 et 12 mois. Cet échec sérologique était observé dans 9 % des cas. Une analyse multivariée a montré que les facteurs prédictifs d'échec sont un antécédent de syphilis et un taux de lymphocytes CD4 + < 350/mm^3. En revanche, le nombre d'injections de BP (1, 2 ou 3) n'était pas un facteur significatif.

● ***Gonococcie***

Chanal *et al.* [3] mettent en avant l'intérêt diagnostique de la technique de biologie moléculaire par amplification génique (NAAT) en complément de la culture, principalement pour le dépistage et pour le diagnostic dans certains sites (pharynx et anus). Cette technique est rapide (2 à 3 jours), avec une excellente sensibilité (96 à 99 %). Les auteurs indiquent qu'il existe actuellement sur le marché des NAAT permettant en un seul test le diagnostic de plusieurs IST (*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Trichomonas vaginalis*).

L'intérêt de ces techniques multiplex est particulièrement important en termes de dépistage. Cependant, seule la culture permet aujourd'hui de déterminer la sensibilité et les éventuelles résistances de la souche bactérienne aux antibiotiques. La résistance du gonocoque aux antibiotiques est un problème de plus en plus préoccupant. En France, 41 % des souches de gonocoque étaient résistantes en 2011. Des souches encore peu nombreuses de gonocoques résistant à la ceftriaxone et aux céphalosporines de troisième génération ont été rapportées récemment.

Les recommandations de la HAS sont, en cas d'urétrite à gonocoque, le traitement par association de ceftriaxone injectable à la dose de 500 mg associée

L'Année thérapeutique

à 1 g d'azithromycine *per os*. Une dose injectable supérieure de ceftriaxone (1 g) est discutée par certains afin de diminuer le risque d'apparition de mutants résistants. De nouvelles molécules telles que la solithromycine sont en cours d'évaluation pour les souches résistantes aux céphalosporines à large spectre. Le développement de vaccins antigonococciques n'a pour l'instant fait l'objet que d'études sur des modèles murins.

2. Photothérapie dynamique et traitement de la surinfection des plaies chroniques : une piste pour lutter contre les résistances aux antibiotiques ?

La surinfection des plaies chroniques est un problème de plus en plus important en termes de santé publique. Cette surinfection retarde la cicatrisation et peut être source d'infections nosocomiales. L'utilisation constante et croissante d'antibiotiques pour la prise en charge de ces plaies surinfectées pose à son tour le problème de la résistance bactérienne induite. La photothérapie dynamique se positionne comme une aide potentielle dans la prise en charge de certaines dermatoses infectieuses, notamment infections à HPV. Il a été montré que les précurseurs de l'acide 5-aminolévulinique possédaient *in vitro* un effet bactéricide sur diverses bactéries Gram positif. En 2007, Clayton *et al.* (*Br J Dermatol*, 2007; 156:384-385) rapportaient l'effet positif de la photothérapie dynamique chez des patients présentant des ulcères de jambe surinfectés par des staphylocoques dorés résistant à la méticilline.

Morley *et al.* [4] rapportent les résultats d'une étude de phase IIa ayant inclus 16 patients présentant des ulcères chroniques de jambes et 16 patients présentant des ulcérations diabétiques. Les patients étaient randomisés en deux groupes : le premier groupe était traité par l'application d'un photosensibilisant cationique PPA904 (diméthylamino-phénothiazine 5 bromide), et le deuxième groupe recevait un topique placebo avant l'illumination. Le topique était appliqué 15 minutes sur les ulcères suivis de l'illumination de lumière rouge à 50 J/cm^2. Le portage bactérien a été évalué avant traitement et immédiatement après la séance. L'évolution clinique était évaluée parallèlement.

Les résultats ont montré que le traitement était bien toléré, sans douleur ni effets généraux. Contrairement au groupe ayant reçu le topique placebo, les patients traités par le PPA 904 ont vu une réduction très significative du portage bactérien en post-thérapeutique immédiat. À 3 mois, 50 % des patients traités par le PPA 904 ont présenté une cicatrisation complète des leurs plaies comparativement à 12 % seulement des patients sous placebo. Des études portant sur un plus grand nombre de patients et intégrant un suivi à plus long terme, notamment médico-économique, sont nécessaires mais la photothérapie dynamique pourrait se positionner comme une alternative intéressante dans la prise en charge des ulcères surinfectés.

3. Résistances bactériennes : la lutte continue : nouveaux antibiotiques

L'incidence croissante des résistances aux antibiotiques, notamment de certaines souches de staphylocoques rend indispensable le développement constant de nouveaux antibiotiques.

L'arbékacine est un nouvel aminoside profilé pour la prise en charge des infections à staphylocoques dorés résistant à la méticilline (SDRM). Hwang *et al.* [5] rapportent les résultats d'une étude rétrospective comparant arbékacine et vancomycine chez 122 patients ayant présenté une infection sévère de la peau et des tissus mous par SDRM. L'efficacité bactériologique (73 % pour le groupe arbékacine *vs* 83 % pour le groupe vancomycine) et l'efficacité clinique (67,2 % pour le groupe arbékacine *vs* 76,7 % pour le groupe vancomycine) n'étaient pas significativement différentes entre les deux antibiotiques. Les effets secondaires étaient, en revanche, significativement supérieurs dans le groupe vancomycine.

Le tedizolide est une nouvelle molécule de la famille des oxazolidinones. *In vitro*, l'activité du tedizolide a été montrée sur les souches résistantes de SDRM au linézolide, à la vancomycine et à la daptomycine. Des études de phase III ont montré l'efficacité du tedizolide *per os* (200 mg par jour pendant 6 jours) dans le traitement des infections bactériennes cutanées et des tissus mous sévères. Prokocimer *et al.* [6] ont conclu, au terme d'un essai randomisé en double insu (667 patients), à la non infériorité du tedizolide (79,5 % de guérison) par rapport au linézolide (79,4 % de guérison) dans le traitement des infections sévères des parties molles, notamment à SDRM. Avantage en faveur du tedizolide : cette molécule n'est pas un inhibiteur de la monoamine oxydase, à la différence du linézolide, et réduit donc le risque d'interactions médicamenteuses, potentiellement fréquentes chez des patients fréquemment polymédiqués.

4. Érysipèle : une susceptibilité génétique ?

Les facteurs individuels prédisposant à la susceptibilité et aux formes compliquées des maladies infectieuses sont suspectés fortement pour plusieurs agents infectieux : *Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Leishmania donovani,* HPV, EBV. Certains loci géniques ont même été spécifiquement identifiés : (p. ex. 10p13 pour la lèpre, 15q1Xq pour la tuberculose). Le gène de susceptibilité aux infections streptococciques a été identifié chez la souris sur le chromosome 17. Certains haplotypes HLA II protègent contre des formes sévères d'infection streptococcique.

Hannula-Jouppi *et al.* [7] ont analysé 52 familles finlandaises au sein desquelles les individus présentaient des érysipèles à répétition. Un lien significatif avec trois loci a été mis en évidence dans cette cohorte : 3q22-24, 21q22, 22q13. Des études complémentaires sont nécessaires, mais la susceptibilité aux érysipèles pourrait avoir un substratum génétique.

5. Érysipèle et thrombose veineuse sous-jacente : l'heure des méta-analyses

L'incidence des thromboses veineuses au cours des érysipèles est considérée comme très rare, avec pour conséquence l'absence de nécessité d'anticoagulation. Cependant, les différentes études ont montré une variabilité d'incidence. La méta-analyse de Gunderson *et al.* [8] confirme sans équivoque la faible fréquence des thromboses veineuses au cours de l'érysipèle. Neuf études totalisant 1 054 patients ont été retenues. L'incidence des thromboses veineuses proximales est de 2,1 %, celle des thromboses veineuses distales de 1,1 %. À noter cependant, dans cette méta-analyse, une incidence globale de 7,8 % dans les six études prospectives.

Au total, l'anticoagulation systématique n'est pas utile au cours de la prise en charge de l'érysipèle, mais la recherche et le traitement d'une thrombose veineuse profonde doivent être bien sûr entrepris s'il y a des signes cliniques évocateurs ou si le patient présente des facteurs de risque thromboembolique.

6. Pénicilline V : une alternative à la benzathine-pénicilline dans le traitement des érysipèles récidivants ?

Des injections intramusculaires régulières de benzathine-pénicilline (BP) ont fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge des érysipèles récidivants. La BP n'étant plus disponible actuellement en France, les alternatives thérapeutiques prennent tout leur intérêt. Thomas *et al.* [9] rapportent les résultats d'une étude randomisée en double insu comparant chez 274 patients un traitement par pénicilline V (250 mg deux fois par jour) et placebo pendant 12 mois. Le suivi est exercé pendant 3 ans. Le délai médian de la première récurrence était de 626 jours dans le groupe pénicilline et de 532 jours dans le placebo. 22 % des 136 patients traités par pénicilline ont récidivé pendant la première année de traitement *versus* 37 % dans le groupe placebo (p = 0,01). Dans la phase d'observation sans traitement, les taux de récurrence ont été en revanche comparables.

Ainsi, la pénicilline V n'apporte un bénéfice que pendant son administration et ne permet pas de réduire avec une rémanence significative l'incidence des érysipèles récidivants lorsqu'elle est arrêtée.

7. Furonculose : enfin un traitement efficace ?

Le traitement des furonculoses est encore aujourd'hui difficile et pose un problème de santé publique. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité. Davido *et al.* [10] rapportent les résultats d'une étude ouverte portant sur 19 patients traités par l'association d'une désinfection cutanée par douches de chlorhexidine (21 jours), d'une application nasale quotidienne de mupirocine et d'un traitement *per os* de clindamycine pendant 21 jours. Avant traitement, le nombre moyen de poussées de furoncles était de 5,5 ± 2,4 par an. Après traitement, 14 des 16 patients suivis n'ont présenté aucune poussée en 9 mois. Le protocole a été bien toléré.

8. Mupirocine : émergence d'une résistance

La mupirocine est encore aujourd'hui un antibiotique efficace dans le traitement des infections à staphylocoques dorés, notamment concernant la décontamination des gites microbiens. Il n'y a eu jusqu'ici que très peu de résistances rapportées. Des données récentes attirent cependant l'attention sur une possible évolution négative en termes de résistance :
– nombre croissant de staphylocoques coagulase négatifs possédant le gène ancestral de résistance (mupA), émergence d'un nouveau gène de résistance mupB ;
– nombre croissant de staphylocoques dorés résistant à la mupirocine. Une étude prospective française [11], conduite entre octobre 2011 et février 2012 (37 centres), a conclu à une incidence de 2,2 % de staphylocoques dorés résistant à la mupirocine, dont 0,8 % montraient un haut degré de résistance. Ces données incitent à rappeler le respect nécessaire des indications et des bonnes pratiques en matière d'antibiothérapie locale avec la mupirocine.

9. Portage staphylococcique nasal et surinfection postopératoire en chirurgie dermatologique

La corrélation entre le portage nasal en staphylocoque doré et le risque de surinfection du site opératoire est connue en chirurgie orthopédique ainsi qu'en chirurgie cardiothoracique, avec un *risk ratio* évalué à 7. Cette problématique n'a jamais été jusqu'ici véritablement explorée en dermatologie, et il faut ainsi saluer l'étude prospective randomisée de Tai *et al.* [12] : 738 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de Mohs ont été prélevés par écouvillonnage nasal pour déterminer leur statut vis-à-vis d'un portage en staphylocoque doré. Les patients non porteurs de staphylocoques n'ont pas été traités. Les patients porteurs de staphylocoques dorés ont été randomisés pour : soit décolonisation avec mupirocine nasale et douche avec chlorhexidine, soit absence de traitement de décontamination préalable à la chirurgie.

Les résultats montrent que le pourcentage d'infections postopératoires était de 11 % chez les patients porteurs de

L'Année thérapeutique

staphylocoques dorés non traités, seulement 4 % chez les porteurs de staphylocoques dorés traités et 3 % chez les non porteurs de staphylocoques (différence significative $p < 0,001$). Ces résultats importants doivent être évalués dans les procédures opératoires autres que la chirurgie de Mohs, mais plaident pour le dépistage et le traitement préalable d'un portage staphylococcique nasal en chirurgie dermatologique.

10. Vaccination anti-borréliose : une avancée supplémentaire ?

Aucun vaccin n'est disponible à ce jour pour la prévention de la borréliose. Wressnigg *et al.* [13] ont évalué l'immunogénicité d'un vaccin anti-*Borrelia* dirigé contre des épitopes de la protéine externe de surface A (OspA) de *Borrelia*. Le protocole a été conduit en Allemagne et en Autriche entre 2011 et 2012. L'étude a été randomisée en double insu, comparant plusieurs doses vaccinales avec ou sans adjuvant. Des patients adultes de 18 à 70 ans séronégatifs pour *Borrelia* ont été inclus. Les participants ont reçu trois vaccinations contenant 30 mg, 60 mg ou 90 mg avec ou sans adjuvant à des intervalles de 28 jours et un rappel entre 9 et 12 mois. 300 participants ont été inclus. Les effets secondaires ont été modérés, et il n'y a pas eu de complication sérieuse au cours du suivi des patients. Le vaccin contenant 30 mg avec adjuvant avait le meilleur profil de tolérance. Toutes les doses de vaccins ont entraîné des taux d'anticorps anti-*Borrelia* significatifs. La formulation 30 mg avec adjuvant induisait le taux d'anticorps le plus élevé.

Les auteurs concluent que ce nouveau vaccin multivalent pourrait être utile dans la prévention de la maladie de Lyme, est bien toléré et immunogène chez l'homme. Des études *versus* placebo avec un suivi prolongé sont nécessaires avant de conclure l'efficacité de ce vaccin candidat en pratique.

Pathologies virales

1. Risque majoré d'accident vasculaire cérébral après un zona

Le virus varicello-zonateux peut entraîner une vasculopathie pouvant elle-même être responsable d'un accident vasculaire cérébral. Cette donnée paraît mal connue et sous-estimée dans le suivi à court terme du zona. Une étude récente a montré un risque d'accident vasculaire cérébral augmenté dans l'année qui suit l'émergence d'un zona. Sreenivasan *et al.* [14] ont analysé et comparé, à partir du registre national danois, la cohorte de patients âgés de 18 ans et plus ayant reçu un traitement par acyclovir pour un zona comparativement à une cohorte de patients n'ayant pas reçu ce traitement. Le risque d'accident vasculaire cérébral – dans la cohorte ayant reçu de l'acyclovir pour zona – était accru de 127 % au cours des 2 premières semaines, de 17 % entre 2 semaines et 1 an et de 5 % après la première année. Le risque était plus élevé dans la tranche d'âge inférieure à 40 ans.

Ces données, très importantes, mettent en avant la nécessité d'informer le patient et son entourage ainsi que le médecin traitant de ce risque afin d'être attentif et de dépister au plus vite cette complication potentielle grave.

2. Biothérapies et risque de zona

Che *et al.* [5] rapportent les données d'une méta-analyse ayant porté sur 26 publications relatives au risque de zona chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par anti-TNF. Le *risk ratio* est de 1,61 (1,16-2,2 [IC 95 %]). Le pourcentage de formes sévères de zona est significativement plus élevé chez les patients traités par anti-TNF comparativement aux patients traités par immunosuppresseur classiques. Ces données posent la question pour les auteurs d'un traitement prophylactique par acyclovir chez les patients traités par biothérapies.

3. Gravité potentielle de l'herpès sous biothérapies [16, 17]

Les anti-TNF exposent au risque de formes graves d'infection herpétique. Deux observations récentes d'encéphalite herpétique, l'une chez 1 patient recevant de l'étanercept l'autre recevant de l'adalimumab, ont été rapportées. Dans le deuxième cas, bien que le patient ait été naïf pour l'acyclovir, le virus herpétique était résistant à cette molécule. Il est donc nécessaire de traiter le plus rapidement possible toute infection herpétique chez un patient sous biothérapie et de reconnaître les signes de complications générales de ces infections.

4. Existe-t-il des facteurs innés de protection contre les infections à HSV-2 ?

L'interleukine 21 est une cytokine produite par les lymphocytes CD4+ et les lymphocytes NK en réponse à une infection virale. Les lymphocytes NK et des macrophages possèdent des récepteurs à l'interleukine 21. La liaison de l'interleukine 21 aux récepteurs entraîne une cytotoxicité accrue et une production de cytokines par ces cellules. Dans un modèle expérimental de vaginite herpétique [18], les souris délétées en gène codant pour le récepteur de l'interleukine 21 présentaient, par rapport aux souris contrôles, des charges virales herpétiques vaginales significativement supérieures, une vaginite plus sévère et un taux de décès supérieur. À l'inverse, un prétraitement intravaginal par un recombinant du récepteur à l'interleukine 21 diminue la charge virale à 48 heures, la sévérité de la vaginite et le taux de mortalité. La modulation de l'expression du récepteur à l'interleukine 21 pourrait représenter une perspective intéressante dans la prise en charge antiherpétique.

5. Traitement des algies post-zostériennes par gabapentine : méta-analyse

La gabapentine apporte chez certains patients un bénéfice dans le traitement, toujours difficile, des algies post-zostériennes. Meng *et al.* [19] rapportent les résultats d'une méta-analyse ayant porté sur sept essais incluant un total de 2 039 patients. L'analyse poolée des résultats conclut à une efficacité bien supérieure de la gabapentine par rapport au placebo ($p < 0,001$). La gabapentine améliore significativement le sommeil. Des effets secondaires à type de somnolence, de vertiges, d'ataxie ou des troubles digestifs sont en revanche plus fréquemment observés sous gabapentine.

6. Cantharidine dans le traitement des *molluscum contagiosum* (MC)

La cantharidine est assez largement utilisée aux États-Unis dans le traitement des MC de par sa facilité d'application et l'absence de douleurs au moment de l'application. Cependant, des données manquantes sur sa tolérance ont contribué à un statut ambigu au regard de la FDA et, de ce fait, sa difficulté d'obtention. Les auteurs [20] rapportent leur expérience du traitement des MC par cantharidine chez 405 enfants entre 2005 et 2011. 9 688 lésions ont ainsi été traitées. Des lésions bulleuses (effet du traitement) ont été observées au site d'application dans 11 % des cas. L'effet secondaire le plus fréquent était la douleur (7 %) et des bulles de grande taille (2,5 %). Les autres ont été rares (< 1 %) : prurit, infection, saignement. 86 % des parents déclarent être satisfaits du traitement par cantharidine et opteraient pour une nouvelle utilisation si nécessaire.

La cantharidine apparaît donc comme un traitement bien toléré dans la prise en charge des MC. Une évaluation plus structurée est cependant nécessaire pour mieux définir la place de ce traitement potentiel dans la prise en charge des MC.

7. Cidofovir topique : un espoir dans la prise en charge des néoplasies intra-épithéliales anogénitales ? [21]

Une étude prospective de phase IIA a inclus 24 patients des deux sexes, d'âge moyen 44 ans, séropositifs pour le VIH et présentant des néoplasies intra-épithéliales de haut grade (*perianal intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia*). Les patients appliquaient un topique à 1 % de cidofovir deux fois par semaine pendant 6 semaines. Une réponse complète a été observée dans 15 % des cas, une réponse partielle dans 38 % des cas. La néoplasie a continué à se développer dans 25 % des cas. Le traitement a été bien supporté dans l'ensemble avec cependant des effets secondaires à type de douleur, brûlures, irritation, ulcération. Les résultats sont donc intéressants mais non satisfaisants. Des études évaluant la tolérance et l'efficacité du cidofovir topique sur une plus longue période d'application sont nécessaires.

8. Vaccination anti-HPV : du retard dans l'application

Denis *et al.* [22] font le point sur la vaccination anti-HPV en France au terme d'une enquête menée entre 2008 et 2012. En France, jusqu'en 2012, la vaccination anti-HPV était recommandée à partir de 14 ans, avec une politique de rattrapage jusqu'à 23 ans. Un questionnaire a été adressé à 1 136 mères d'adolescentes âgées de 14 à 16 ans. En 2012, les données cumulées pour les 14-16 ans sont les suivantes : 31,7 % de vaccination initiée, 22,9 % de vaccination complète. Il existe une hétérogénéité régionale. La couverture vaccinale était donc insuffisante en France en 2012. Depuis 2013, la vaccination anti-HPV est recommandée entre 11 et 14 ans pour améliorer l'adhésion.

9. Traitement des verrues par radiofréquence

Le traitement des verrues est parfois difficile malgré des traitements associés ou successifs (cryothérapie à l'azote liquide, laser, application d'acide salicylique). Il est connu que l'hyperthermie a un effet négatif sur le développement de certains virus. Ce rationnel a servi de base à une équipe américaine [23] pour mettre en place une étude prospective randomisée ayant inclus 50 patients présentant chacun 1 à 10 verrues palmaires et/ou plantaires (un total de 130 verrues pour l'ensemble des patients de ce protocole). Les patients étaient naïfs de traitement avant l'inclusion dans l'étude. L'âge moyen était de 18 ans chez les hommes et de 20 ans chez les femmes.

La procédure de radiofréquence a été la suivante : anesthésie locale à la lignocaïne 2 % puis humidification des lésions par nettoyage au sérum physiologique. Chaque verrue a reçu un traitement par radiofréquence à 50 °C pendant 60 secondes. La température cutanée a été contrôlée par électrodes cutanées au contact de la lésion. Des lésions multiples ou de grande taille ont nécessité plusieurs procédures au cours de la même séance. Une seule séance a été effectuée par patient. En postopératoire, un traitement contenant de l'acide fusidique topique pour prévenir la surinfection a été prescrit. Les patients du groupe placebo ont eu une procédure semblable sans émission d'onde de radiofréquence. Les résultats montrent à 12 semaines que 96 % des patients traités par radiofréquence sont blanchis *versus* 4 % seulement dans le groupe placebo. Les effets secondaires ont été notables avec des décollements bulleux cicatrisant dans un délai de 3 à 6 semaines. La cicatrisation entraînait une hyperpigmentation disparaissant progressivement sur une période d'un an.

Les auteurs concluent que la prise en charge des verrues par radiofréquence

L'Année thérapeutique

est un traitement efficace et bien toléré. Il ne nécessite qu'une seule séance de traitement. Il faut cependant noter la longue période de soins postopératoire et l'absence de suivi à long terme en termes de récidive ou d'effets secondaires. Une étude comparant radiofréquence et laser est souhaitable, de même qu'une étude chez des patients présentant des verrues récidivantes.

Hépatite C : des progrès thérapeutiques majeurs

1. Inhibiteurs protéasiques

Un tiers des patients aux États-Unis sont coinfectés par le virus HIV et le virus de l'hépatite C. La coinfection accroît le risque d'évolution vers une cirrhose et l'hépatocarcinome. Dans cette population, l'association peg-interféron-ribavirine n'entraîne que 27 à 38 % de réponses (négativations de la charge virale hépatite C). Les inhibiteurs protéasiques (IP) représentent un progrès majeur dans la prise en charge de ces patients. Sulkowski *et al.* [24] rapportent les résultats d'une étude de phase II contrôlée et randomisée comparant, chez 99 patients atteints d'hépatite C de génotype 1 et séropositifs pour le VIH, l'association boceprevir (IP)-peg-interféron-ribavirine *vs* placebo-peg-interféron-ribavirine pendant 44 semaines. À 24 semaines, 60 % des patients recevant l'association boceprevir (IP)-peg-interféron-ribavirine ont eu une négativation de leur charge virale hépatite C *versus* 29 % seulement dans le groupe placebo (p = 0,0008). Les effets secondaires ont été plus fréquents dans le groupe traité par boceprevir (anémie, dysgueusie, nausées, vomissements, neutropénie).

2. Analogues nucléosidiques

La mise sur le marché en 2011 des inhibiteurs protéasiques (IP : telaprevir, boceprevir) pour le traitement des hépatites C dues au virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 a permis d'optimiser très significativement le traitement de ces types d'hépatites C. L'association IP, peg-interféron et ribavirine induit une réponse virale dans 66 à 75 % des cas. Cependant, ces molécules posent un certain nombre de problèmes : résistance, interactions médicamenteuses, effets secondaires. De plus, les IP n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité sur les infections à VHC de génotype 2 et 3. Le sofosbuvir est un analogue nucléosidique qui inhibe la réplication de l'ARN du virus de l'hépatite C.

Lawitz *et al.* [25] rapportent les résultats d'une étude de phase II, multicentrique, ayant évalué l'intérêt du sofosbuvir dans le traitement des hépatites virales C de génotype 1et 2, sans cirrhose, et avec une charge virale supérieure ou égale à 50 000 UI/mL. 122 patients (cohorte A) présentant une hépatite virale C de génotype 1 ont été randomisés en trois groupes (sofosbuvir 200 mg, sofosbuvir 400 mg et placebo) pendant une durée de 12 semaines. Tous les patients prenaient de plus l'association peg-interféron et ribavirine. Les patients infectés par des virus de génotypes 2 et 3 ont été traités par l'association sofosbuvir 400 mg, peg-interféron et ribavirine.

Au terme des 12 semaines de traitement, la charge virale était indétectable respectivement chez 90 %, 91 % et 58 % des patients traités par sofosbuvir 200 mg, sofosbuvir 400 mg et placebo. La cohorte des patients de génotype infecté par un virus de l'hépatite C de génotype 2 ou 3 ont vu leur charge virale négativée dans 92 % des cas. Les effets secondaires ont été comparables à ceux observés avec l'association peg-interféron et ribavirine (asthénie, céphalées, nausées, arthralgies).

Le sofosbuvir a un profil de tolérance nettement plus favorable que l'ensemble des traitements antérieurs (interféron, ribavirine, IP). Cependant, des incertitudes demeurent concernant son intérêt dans les hépatites C compliquées de cirrhose.

3. Rougeole de l'adulte : attention à son retour et à sa gravité potentielle

La rougeole de l'adulte est plus sévère que la rougeole de l'enfant. Une épidémie de rougeole et survenue en France entre 2008 et 2011. Stahl *et al.* [26] ont évalué les caractéristiques cliniques de ces rougeoles de l'adulte au terme d'une étude française multicentrique. 460 cas ont été colligés : l'âge médian était de 26 ans. 6,5 % des cas (69) ont été considérés comme graves dont 27 hospitalisés en soins intensifs. Une cytolyse hépatique a été observée dans 66 % des cas, une pneumonie dans 34 % des cas. Les complications neurologiques sont plus rares : moins de 1 % des cas. Un décès était observé dans un cas consécutivement à une pneumonie grave.

Au total, les auteurs indiquent que le pronostic immédiat de la rougeole de l'adulte est favorable dans la plupart des cas, mais la possibilité de formes sévères voire mortelles impose de rester vigilant sur la couverture vaccinale et sur le diagnostic précoce, notamment chez les sujets immunodéprimés ou présentant des comorbidités pouvant exposer à des formes graves.

Pathologies parasitaires

Gale : une *task force* internationale pour lutter contre son extension. La gale est en nette recrudescence en France et dans le monde. Au-delà de l'inconfort et du retentissement sur la qualité de vie, la gale peut se compliquer sur certains terrains d'infection cutanée pouvant être le point de départ d'infections systémiques potentiellement graves. La lutte contre la gale est actuellement identifiée par les autorités sanitaires internationales comme un problème prioritaire majeur et de préoccupation. Un groupe de travail international [27] (représenté pour la France par Olivier Chosidow) s'est mis en place en 2012. Il a pour but de développer et d'optimiser des coopérations

en matière de recherche épidémiologique et thérapeutique.

Pathologies mycosiques

1. Éficonazole topique dans le traitement des onychomycoses distales

Le traitement des onychomycoses est toujours difficile. Même les traitements systémiques tels que l'itraconazole et la terbinafine n'entraînent des guérisons complètes que dans 50 à 70 % des cas selon les études. Les traitements topiques sont, de la même manière, insuffisamment pourvoyeurs de guérison complète. Il est donc important de continuer à chercher de nouvelles molécules utilisables en topique.

L'éficonazole est un nouvel antifongique triazolé en voie de développement. L'éficonazole 10 % en solution a fait l'objet de deux études multicentriques randomisées en double insu *versus* véhicule, ayant inclus respectivement 870 et 785 patients [28]. Ces études ont inclus des patients présentant des onychomycoses distales atteignant 20 à 50 % de la surface unguéale. Le traitement a été appliqué une fois par jour pendant 48 semaines avec 4 semaines de suivi post-thérapeutique.

Le pourcentage de cure mycologique a été significativement supérieur dans les groupes éficonazole par rapport aux groupes placebo. Le pourcentage de cure mycologique était de 53 et 55 % dans les deux études pour les groupes éficonazole. Une cure complète clinique a été significativement plus fréquente dans les groupes éficonazole (15 et 17 % *versus* 3 et 5 % avec le véhicule). Les effets secondaires ont été très rares (2 %) et similaires dans les deux groupes.

Les auteurs expliquent ces résultats, somme toute moyens, par une durée trop brève de la période d'application compte tenu de ce que l'on sait de la croissance de l'ongle des orteils. Des études complémentaires sont nécessaires.

2. Le microbiotome cutané : une connaissance de plus en plus précise, des clés de compréhension des pathologies cutanées pour demain ? [29]

Le microbiotome de la peau a bénéficié, depuis quelques années, dans sa compréhension des progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (amplification de l'ADN notamment).

Les techniques de la microbiologie métagénomique font appel principalement à la PCR et aux méthodes de 16S rRNA. *In utero*, la peau du fœtus est stérile, mais la colonisation commence quelques minutes après la naissance.

Sur la peau normale, on note la prédominance des espèces de type *Propionibacterium* au niveau des zones séborrhéiques telles que le front, la région rétro-auriculaire et le dos alors que les espèces de type *Staphylococcus* et *Corynebacterium* prédominent au niveau des zones humides telles que les creux axillaires. Une flore abondante Gram négative est présente au niveau des zones de peau sèche comme les jambes et les avant-bras. Le staphylocoque doré colonise de manière plus abondante les narines des enfants que les adultes.

Au cours de la dermatite atopique, il a été montré que les espèces de type *Staphylococcus* passaient de 35 % à 90 % du microbiotome pendant les poussées aussi bien pour les staphylocoques dorés que les *Staphylococcus epidermidis*. Il a été montré que le *Staphylococcus epidermidis* pouvait produire des molécules qui inhibent sélectivement la croissance du staphylocoque doré.

Au cours de l'acné, il a été montré que le microbiotome folliculaire était plus varié que celui de la peau normale. En effet, le microbiotome de la peau normale folliculaire est constituée essentiellement de *Propionibacterium acnes*.

Concernant le psoriasis, les avis divergent quant aux modifications du microbiotome par rapport à la peau normale.

Bibliographie

1. Dupin N, Farhi D. Syphilis. *Presse Med*, 2013;42:446-453.
2. Jinno S, Anker B, Kaur P *et al.* Predictors of serological failure after treatment in HIV-infected patients with early syphilis in the emerging era of universal antiretroviral therapy use. *BMC Infect Dis*, 2013;13:605.
3. Chanal J, Lassau F, Morand P *et al.* What's new in the diagnosis and treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. *Presse Med*, 2013; 42:454-458.
4. Morley S, Griffiths J, Philips G *et al.* Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. *Br J Dermatol*, 2013;168:617-624.
5. Hwang JH, Lee JH, Moon MK *et al.* The efficacy and safety of arbekacin and vancomycin for the treatment in skin and soft tissue MRSA infection: preliminary study. *Infect Chemother,* 2013;45:62-68.
6. Prokocimer P, De Anda C, Fang E *et al.* Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*, 2013;309:559-569.
7. Hannula-Jouppi K, Massinen S, Siljander T *et al.* Genetic susceptibility to non-necrotizing erysipelas/cellulitis. *PLoS ONE*, 2013;8:e56225.
8. Gunderson CG, Chang JJ. Risk of deep vein thrombosis in patients with cellulitis and erysipelas: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, 2013;132:336-340.
9. Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ *et al.* Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med*, 2013;368:1695-1703.
10. Davido B, Dinh A, Salomon J *et al.* Recurrent furunculosis: Efficacy of the CMC regimen--skin disinfection (chlorhexidine), local nasal antibiotic (mupirocin), and systemic antibiotic (clindamycin). *Scand J Infect Dis*, 2013;45:837-841.
11. Desroches M, Potier J, Laurent F *et al.* Prevalence of mupirocin resistance among invasive coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in France: emergence of a mupirocin-resistant MRSA clone harbouring mupA. *J Antimicrob Chemother,* 2013;68:1714-1717.

L'Année thérapeutique

12. Tai YJ, Borchard KL, Gunson TH *et al.* Nasal carriage of Staphylococcus aureus in patients undergoing Mohs micrographic surgery is an important risk factor for postoperative surgical site infection: a prospective randomised study. *Australas J Dermatol*, 2013;54:109-114.
13. Wressnigg N, Pöllabauer EM, Aichinger G *et al.* Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:680-689.
14. Sreenivasan N, Basit S, Wohlfahrt J *et al.* The short- and long-term risk of stroke after herpes zoster - a nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*, 2013;8:e69156.
15. Che H, Lukas C, Morel J *et al.* Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 2013:S1297-319X(13)00194-2.
16. Crusio RH, Singson SV, Haroun F. Herpes simplex virus encephalitis during treatment with etanercept. *Scand J Infect Dis*, 2014;46:152-154.
17. Schepers K, Hernandez A, Andrei G *et al.* Acyclovir-resistant herpes simplex encephalitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibodies. *J Clin Virol*, 2014;59:67-70.
18. Kratholm SK, Iversen MB, Reinert L *et al.* Interleukin-21 Receptor Signalling Is Important for Innate Immune Protection against HSV-2 Infections. *PLoS ONE,* 2013;8:e81790.
19. Meng FY, Zhang LC, Liu Y *et al.* Efficacy and safety of gabapentin for treatment of post-herpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol*, 2013 Nov 21. [Epub ahead of print].
20. Moye VA, Cathcart S, Morrell DS. Safety of Cantharidin: A Retrospective Review of Cantharidin Treatment in 405 Children with Molluscum Contagiosum. *Pediatr Dermatol*, 2014 Jan 3. [Epub ahead of print].
21. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH *et al.* Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*, 2013;27:545-551.
22. Denis F, Cohen R, Stahl JP *et al.* Papillomavirus vaccination in France according to 2008 to 2012 Vaccinoscopie data. *Med Mal Infect,* 2014;44:18-24.
23. Khandelwal K1, Bumb RA, Mehta RD *et al.* Long-term efficacy of radiofrequency ablation in treatment of common and palmoplantar warts. *Australas J Dermatol*, 2013;54:307-309.
24. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J *et al.* Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:597-605.
25. Lawitz E1, Lalezari JP, Hassanein T *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:401-408.
26. Stahl JP, Salmon D, Bruneel F *et al.* Adult patients hospitalized for measles in France, in the 21st century. *Med Mal Infect*, 2013;43:410-416.
27. Engelman D1, Kiang K, Chosidow O *et al.* Toward the global control of human scabies: introducing the International Alliance for the Control of Scabies. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013;7:e2167.
28. Elewski BE1, Rich P, Pollak R *et al.* Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:600-608.
29. Chen YE1, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:143-155.

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

Kelo-cote : pour une prise en charge esthétique des cicatrices

Dérivé du silicium, le silicone a fait l'objet d'une étude menée par un comité international d'experts utilisant des méthodes standard d'évaluation de la cicatrice. Les conclusions ont permis d'établir en 2002 des recommandations internationales sur la prise en charge préventive et curative des cicatrices hypertrophiques et chéloïdes dans lesquelles il apparaît clairement que le silicone doit être le traitement de première intention.

Kelo-cote, dispositif médical de classe I, est un gel de silicone breveté, indiqué en prévention et en traitement des cicatrices excessives (hypertrophiques et chéloïdes), récentes ou anciennes, petites ou étendues, faisant suite à des opérations chirurgicales, des blessures, des brûlures... Totalement transparent, il réduit la rougeur des cicatrices, assouplit et aplanit les cicatrices surélevées et soulage les démangeaisons et la douleur associées aux cicatrices anormales.

Kelo-cote UV a été spécialement développé pour protéger les cicatrices récentes contre les effets aggravants du soleil. Grâce aux écrans solaires haute protection SPF 30 et à la technologie de silicone brevetée, il permet de diminuer les risques d'hyperpigmentation provoqués par le soleil tout en améliorant l'aspect esthétique des cicatrices. Le dernier né de la gamme est le Kelo-cote UV 6 g pour les cicatrices inférieures à 7,5 cm.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Sinclair Pharma France.