

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?



P. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, CHU de MARSEILLE.

Essai randomisé comparant famciclovir et aciclovir dans le traitement du zona [1]

Le valaciclovir a supplanté, par sa plus grande facilité d'administration, l'aciclovir dans le traitement *per os* du zona, l'aciclovir restant la molécule de référence par voie intraveineuse. Les auteurs ont évalué, comparativement à l'aciclovir, l'intérêt du famciclovir dans cette indication.

172 patients ont été inclus et répartis en 2 groupes de traitement : famciclovir 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours *versus* aciclovir 800 mg $\times$ 2 à raison de 5 fois par jour pendant 7 jours. Les critères d'efficacité étaient le délai d'apparition des croûtes et la guérison complète. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 molécules (15 jours en moyenne pour le délai d'apparition des croûtes, 94 % de cures complètes).

Comme le valaciclovir, le famciclovir peut représenter une alternative à

l'aciclovir dans le traitement *per os* du zona non compliqué.

Intérêt du cidofovir topique dans la prise en charge des condylomes géants de l'immunodéprimé

La prise en charge des condylomes géants est souvent difficile, particulièrement chez l'immunodéprimé. Das *et al.* [2] rapportent l'observation d'un enfant transplanté cardiaque présentant un condylome géant multirésistant ayant totalement régressé après 7 mois de cidofovir topique.

Intérêt potentiel d'un traitement adjuvant par probiotiques dans la prise en charge des condylomes

Ceccarelli *et al.* [3] rapportent l'observation d'un homme de 56 ans, séropositif pour le VIH, pris en charge pour des condylomes anaux multiples, positifs pour HPV 18. La biopsie montrait un Bowen péri-anal. L'IRM pelvienne mettait en évidence de multiples adénopathies intra-pelviennes réactionnelles et de larges condylomes intra-anaux. Le Bowen a fait l'objet d'une résection chirurgicale. Un traitement adjuvant de 4 mois avec supplémentation de probiotiques administrés *per os* et en intra-rectal était instauré. À la fin du traitement, les auteurs notaient la disparition des condylomes anaux et des adénopathies pelviennes. HPV18 était cependant toujours détectable. À 6 mois de suivi, les auteurs ne notaient pas de récurrence des condylomes.

Ici encore, ces premières observations, pour intéressantes qu'elles soient, doivent être impérativement complétées par des études incluant un plus grand nombre de patients et, bien sûr, contrôlées.

Nouveaux antiviraux pour le traitement des infections à cytomégalovirus [4]

L'infection par cytomégalovirus (CMV) est une cause majeure de mortalité et de morbidité chez l'immunodéprimé. Les traitements disponibles sont représentés par le ganciclovir (et valganciclovir), le foscarnet, le cidofovir. Ces antiviraux possèdent une toxicité potentielle non négligeable et un risque de développement de résistance en cas d'utilisation prolongée. Frange et Leruez-Ville font le point sur les nouvelles molécules en développement qui pourraient se révéler très intéressantes compte tenu, d'une part, d'un meilleur profil de tolérance et, d'autre part, d'une efficacité sur des CMV résistants aux molécules classiques.

>>> Le maribavir (MBV) est un inhibiteur compétitif de la liaison de l'ATP à la protéine kinase UL97. Cette molécule est administrée *per os* et a une activité spécifique anti-CMV, avec un mécanisme différent de celui des molécules classiques. *In vitro*, le MBV est actif sur les souches de CMV résistantes au cidofovir ou au ganciclovir. MBV est actuellement développé dans la prévention et le traitement des infections à CMV réfractaires. Une étude de phase II a montré que 68 % des patients atteignaient une virémie CMV négative 6 semaines après le début du traitement, avec cependant des effets

I L'Année thérapeutique

secondaires et une récurrence au cours du suivi. Le MBV n'a pas de néphrotoxicité et un profil d'hématotoxicité meilleur que celui du ganciclovir.

>>> Le brincidofovir (BCF) présente un spectre antiviral large *in vitro* contre les herpèsvirus, les polyomavirus les adénovirus, les papillomavirus et le *smallpox* virus. Sa pharmacocinétique permet en outre une administration espacée à 2 fois par semaine. Il est moins néphrotoxique que le cidofovir. BCF est actuellement développé dans la prévention et le traitement des infections à CMV chez les greffés. Une étude de phase II a montré le bon profil de tolérance mais une étude de phase III n'a pas montré de supériorité au placebo dans la prévention des infections à CMV après 24 semaines. D'autres travaux sont nécessaires.

>>> Le letermovir (LTV) possède une activité antivirale et est hautement spécifique du CMV. Le LTV peut être administré par voie orale ou intraveineuse. C'est la molécule la plus active sur le CMV. Elle est actuellement en cours de développement dans la prévention des infections à CMV. La supériorité par rapport au placebo a été démontrée au cours de la phase II. Une étude de phase III confirme ces résultats avec une réduction significative de la mortalité et du nombre des infections à CMV. La tolérance est bonne au plan hématologique et rénal.

Efficacité des traitements antiscabieux : traitement topique vs traitement systémique [5]

L'ivermectine *per os* a permis un progrès très conséquent dans la prise en charge de la gale de l'immunodéprimé. Dans les formes de l'immunocompétent, les traitements topiques ont encore leur place comme le montre cette méta-analyse. Les auteurs ont compilé 52 essais regroupant 9 917 patients. Les principales conclusions sont les suivantes : concernant les traitements topiques,

les perméthrines sont significativement plus efficaces que le lindane, le malathion, le crotamiton et le benzoate de benzyle. L'association perméthrine-ivermectine n'est pas supérieure à la perméthrine seule. L'ivermectine topique donne des résultats satisfaisants. Les auteurs insistent ici encore sur le peu d'études ayant inclus un grand nombre de patients au regard de la fréquence de la pathologie et la nécessité de poursuivre des essais structurés pour mieux définir les recommandations pour la prise en charge de la gale.

Dans la même thématique, citons l'étude ayant compilé les essais qui ont comparé ivermectine et perméthrine [6]. 15 essais randomisés ont été retenus, colligeant 1 896 patients. Ces essais ont comparé perméthrine topique (application unique d'une lotion de 1 à 5 %), ivermectine *per os* (200 µg par kg en prise unique) et ivermectine topique. La perméthrine topique donne des résultats plus rapides que l'ivermectine *per os*, mais à 2 semaines la différence entre les 2 traitements n'est pas significative (idem à 4 semaines). L'ivermectine topique a une efficacité comparable à la perméthrine et à l'ivermectine *per os*.

Les traitements topiques de la gale gardent donc toute leur place dans le traitement de la gale, l'ivermectine *per os*, par sa simplicité, offrant cependant une plus grande garantie de compliance.

Fosravuconazole : un nouvel antifongique

Le fosravuconazole (FZL) est la prodrogue du ravuconazole, nouvel antifongique triazolé. Son positionnement en thérapeutique dermatologique se situe principalement dans la prise en charge des onychomycoses.

Une étude japonaise [7] a comparé FZL 100 mg/j *versus* placebo pendant 12 semaines chez des patients présentant

une onychomycose supérieure à 25 % de la surface unguéale. Le critère d'efficacité était représenté par la cure complète. À 48 semaines de suivi, le pourcentage de cures complètes était significativement supérieur dans le groupe FZL (59,4 %) *versus* 5,8 % pour le placebo.

Le pourcentage de cure mycologique à 48 semaines était de 82 % pour le groupe FZL *versus* 20 % pour le groupe placebo. Aucun effet secondaire sérieux n'a été signalé.

Résistance à la terbinafine : un danger qui pointe [8]

La terbinafine *per os* et topique est une des possibilités de traitement des infections cutanéophanéennes à dermatophytes. Ce traitement est largement utilisé depuis plusieurs années et sa large diffusion expose au risque de résistance qui voit le jour. La cause en est la mutation, chez certains dermatophytes résistants, du gène cible de l'action de la terbinafine, le gène qui code pour la squalène époxidase. Singh *et al.* rapportent 20 cas d'infections à *Trichophyton interdigitale* (TI) résistant à la terbinafine, responsable de dermatophytie profuse. Des mutations géniques ont été observées au sein des 20 espèces de TI étudiées par cette équipe.

La terbinafine a permis un progrès considérable dans la prise en charge des dermatophyties, notamment des onychomycoses, mais ces observations récentes doivent faire rappeler la nécessité de bien respecter les indications de cette molécule, notamment dans la prise en charge des onychomycoses.

Recommandations pour le traitement des infections à *Chlamydia trachomatis*

Les infections à *Chlamydia trachomatis* (CT) sont fréquentes, souvent asymptomatiques chez la femme et sources

de douleurs pelviennes chroniques et d'infertilité. Chez l'homme, le risque de prostatite est grand.

Une étude de type Cochrane [9] a retenu 14 études totalisant 2 715 participants pour faire le point sur les recommandations de prise en charge.

Le risque d'échec bactériologique est plus grand avec l'azithromycine en dose unique *versus* la doxycycline pendant 7 jours chez l'homme mais il n'existe pas de différence significative en termes d'échec clinique. Par ailleurs, cette analyse ne permet pas de montrer une supériorité chez l'homme comme chez la femme de l'ofloxacine par rapport à la doxycycline. Les auteurs insistent sur la nécessité de plus amples études comparatives, bien structurées, finalement peu nombreuses concernant une pathologie pourtant fréquente et source potentielle de morbidité importante.

Intérêt des probiotiques et de la lactoferrine dans la prise en charge des candidoses vulvovaginales récidivantes et des vaginoses bactériennes [10]

Les candidoses vulvovaginales récidivantes (CVVR) sont des motifs de prise en charge pluridisciplinaire complexes et difficiles. Il n'y a pas à ce jour de protocole établi et parfaitement efficace. Cette étude rapporte les résultats de l'intérêt d'un traitement adjuvant par probiotiques et lactoferrine.

48 patientes présentant une CVVR ont été traitées par clotrimazole (phase d'induction) suivi d'un traitement de maintenance de 6 mois (1 capsule d'un mélange de probiotique [*Lactobacillus rhamnosus*] et de lactoferrine ou de placebo 10 jours consécutifs par mois).

À 3 mois et à 6 mois, la proportion de patientes ayant une amélioration significative des symptômes (prurit, leucorrhées) était significativement plus élevée

dans le groupe ayant reçu probiotiques et lactoferrine. Les récurrences étaient très significativement réduites dans le groupe traité (33 % *versus* 91 % dans le groupe placebo à 3 mois, 29 % *versus* 100 % à 6 mois).

La vaginose bactérienne est la cause la plus courante d'inconfort vaginal. Elle est caractérisée par un microbiote vaginal anormal avec une déplétion en lactobacilles et la prédominance de microorganismes anaérobies dont *Gardnerella vaginalis*. Les antibiotiques représentent une solution à court terme mais, à long terme, ils n'évitent pas les récurrences et entraînent des résistances.

Russo *et al.* [11] rapportent les résultats d'une étude en double insu randomisée *versus* placebo évaluant l'intérêt en traitement adjuvant d'une association de *Lactobacillus* et de lactoferrine bovine. 48 patientes ont été incluses. Un traitement par métronidazole pendant 7 jours (500 mg 2 fois par jour) était suivi d'un traitement adjuvant (association *Lactobacillus* et lactoferrine ou placebo) : 2 capsules par jour pendant 5 jours puis 1 capsule par jour pendant 10 jours, puis tous les mois en phase de maintenance pendant 6 mois dès le premier jour des règles.

Les symptômes de vaginose (leucorrhées et prurit) ont été significativement améliorés dans le groupe traité, de même que la fréquence des récurrences.

Des études incluant davantage de patientes, tant pour la CVVR que pour la vaginose, sont nécessaires pour valider ce concept thérapeutique intéressant.

Traitement de la trichomonase vaginale : intérêt d'un traitement minute [12]

Chez la femme, la trichomonase est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle est source de

problèmes d'infertilité, de morbidité et amplifie le risque de transmission du VIH. Les auteurs ont comparé 2 schémas posologiques avec le métronidazole. Dans cette étude ouverte, randomisée et comparative, 623 femmes ont été incluses et randomisées en 2 groupes :

- le premier groupe recevait une dose unique de 2 g de métronidazole ;
- le second recevait du métronidazole pendant 7 jours (500 mg matin et soir).

Le nombre de patientes traitées efficacement (absence de trichomonas) était significativement supérieur dans le groupe traité pendant 7 jours ($p < 0,0001$). Il semble donc qu'il faille préférer un traitement de 7 jours par rapport à un traitement minute.

Traitement des infections à *Mycobacterium marinum*

Krooks *et al.* [13] font le point sur le traitement, parfois difficile, des infections cutanées à *Mycobacterium marinum*. Les auteurs indiquent l'absence d'études de forte puissance compte tenu de la relative rareté de la pathologie.

Les infections superficielles répondent à la clarithromycine (500 mg 2 fois par jour), à la doxycycline (100 mg 2 fois par jour), au triméthoprime-sulfaméthoxazole (160/800 mg 2 fois par jour). Les formes plus sévères nécessitent l'association éthambutol-rifampicine, ou clarithromycine-triméthoprime-sulfaméthoxazole. En cas de résistance, une étude de la sensibilité de la souche *in vitro* peut s'avérer nécessaire. La durée du traitement antibiotique est très variable selon les études et ne fait pas l'objet d'un consensus (en moyenne 3,5 mois pouvant aller jusqu'à 25 mois). Il est recommandé de poursuivre l'antibiothérapie 1 à 2 mois après la guérison clinique. La chirurgie est réservée aux cas réfractaires. Des rémissions spontanées peuvent parfois s'observer chez l'immuno-compétent.

I L'Année thérapeutique

I Ivermectine et victoire future sur le paludisme ?

L'ivermectine est indiquée dans le traitement de la gale, de l'onchocercose, des filaires lymphatiques. Cette molécule pourrait s'avérer d'une grande utilité dans la lutte contre le paludisme. En effet, elle est létale pour le moustique. Une dose standard de 150 à 200 µg/kg a une action létale rapide pour le moustique qui se nourrit du sang de l'individu traité par ivermectine.

Smit *et al.* [14] ont conduit une étude randomisée, en double insu *versus* placebo. Des patients atteints de paludisme et traités par pipéraquline ont reçu, selon le groupe, placebo ou ivermectine 300 ou 600 µg/kg par jour. Les échantillons de sang prélevés ont été donnés à des moustiques (Anophèles). La mortalité des moustiques a été analysée pendant 28 jours après le repas. 741 patients ont été inclus. Comparée au placebo, l'ivermectine entraîne une mortalité significativement supérieure chez les moustiques. Cette molécule offre donc de grands espoirs dans l'éradication potentielle du paludisme, en agissant sur le vecteur de transmission qu'est le moustique.

BIBLIOGRAPHIE

1. POTT JUNIOR H, DE OLIVEIRA MFB, GAMBERO S *et al.* Randomized clinical trial of famciclovir or acyclovir for the treatment of herpes zoster in adults. *Int J Infect Dis*, 2018;72:11-15.
2. DAS BB, ANTON K, KNOX L *et al.* Successful treatment of giant condyloma in a pediatric heart transplant recipient with topical cidofovir. *Transpl Infect Dis*, 2018;20:e12989.
3. CECCARELLI G, CAVALLARI EN, SAVINELLI S *et al.* Clearance of human papillomavirus related anal condylomas after oral and endorectal multistrain probiotic supplementation in an HIV positive male: A case report. *Medicine* (Baltimore), 2018;97:e0329.
4. FRANGE P, LERUEZ-VILLE M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*, 2018;48:495-502.
5. THADANIPON K, ANOTHASINTAWEE T, RATTANASIRI S *et al.* Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.004. [Epub ahead of print]
6. ROSUMECK S, NAST A, DRESSLER C. Ivermectin and permethrin for treating scabies. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018;4:CD012994.
7. WATANABE S, TSUBOUCHI I, OKUBO A. Efficacy and safety of fosravuconazole L-lysine ethanolate, a novel oral triazole antifungal agent, for the treatment of onychomycosis: A multicenter, double-blind, randomized phase III study. *J Dermatol*, 2018;45:1151-1159.
8. SINGH A, MASIH A, KHURANA A *et al.* High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. *Mycoses*, 2018;61:477-484.
9. PÁEZ-CANRO C, ALZATE JP, GONZÁLEZ LM *et al.* Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;1:CD010871.
10. RUSSO R, SUPERTI F, KARADJA E *et al.* Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2018. doi: 10.1111/myc.12883. [Epub ahead of print]
11. RUSSO R, KARADJA E, DE SETA F. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*, 2019;10:19-26.
12. KISSINGER P, MUZNY CA, MENA LA *et al.* Single-dose *versus* 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:1251-1259.
13. KROOKS J, WEATHERALL A, MARKOWITZ S. Complete Resolution of Mycobacterium marinum Infection with Clarithromycin and Ethambutol: A Case Report and a Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2018;11:48-51.
14. SMIT MR, OCHOMO EO, ALJAYYOUSI G *et al.* Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:615-626.

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