L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en infectiologie cutanée ?

P. DEL GIUDICE
Service Infectiologie-Dermatologie,
Centre Hospitalier Intercommunal
de Fréjus Saint-Raphaël, FRÉJUS.

Cet article est une sélection des articles de de la littérature de dermatologie infectieuse parus en 2019 et donc ne prend pas en compte les récents développements liés à l'épidémie de covid19.

Nouvelles recommandations sur la prise en charge des infections bactériennes courantes

L'année 2019 a été marquée par la publication de nouvelles recommandations sur la prise en charge des infections bactériennes courantes [1]. Il s'agit d'un événement important puisque les dernières recommandations dataient de la conférence de Tours en 2000 sur la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes. De plus, les auteurs des nouvelles recommandations n'ont pas seulement réactualisé la prise en charge de l'érysipèle et des fasciites nécrosantes, ils ont aussi donné des recommandations sur les infections suppuratives, furoncles et abcès ainsi que les impétigos et plaies infectées. Il faut féliciter les auteurs de ce travail très important et de grande qualité.

Quels sont les principaux messages ou nouveautés en quelques mots ? S'agissant de la prise en charge de l'érysipèle, il y a peu ou pas de changement notable par rapport au texte de 2000 : les auteurs renouvellent la place en première ligne de l'amoxicilline pour son traitement. Des situations particulières (morsures…) sont évoquées ainsi que le recours à un avis spécialisé préférable dans ces situations. La prise en charge des abcès repose sur le drainage et le rôle des antibiotiques reste mineur. Le traitement de l'impétigo est local quand il n'y a que quelques lésions (moins de 5 en pratique) et systémique si les lésions sont plus nombreuses.

Attention au nouveau streptocoque *pyogenes* de sensibilité diminuée

Jusqu'à aujourd'hui, le dogme en bactériologie est la sensibilité totale des streptocoques A ou *pyogenes* aux antibiotiques de la famille des bêtalactamines. C'est sur cette base que les infections à cette bactérie sont en général traitées par amoxicilline en première intention, sans jamais se préoccuper d'une résistance possible. Ce dogme vient d'être battu en brèche par un article qui rapporte 2 cas d'infections avec cette bactérie et une sensibilité diminuée aux bêtalactamines [2].

Il s'agissait de patients ayant reçu de multiples antibiothérapies préalablement. Une mutation identique (T553K) était détectée comme dans le cas des pneumocoques, ayant pour conséquence une concentration minimale inhibitrice (CMI) multipliée par 8 à l'amoxicilline.

On ne parle pas encore de résistance, mais les auteurs indiquent que c'est un premier pas vers une résistance potentielle. Il s'agit donc d'une menace très sérieuse à considérer et à surveiller pour les infections à streptocoques *pyogenes*.

Première utilisation en thérapeutique de phages modifiés génétiquement pour le traitement d'une infection à *Mycobacterium abscessus*

Une patiente âgée de 15 ans aux lourdes comorbidités ayant subi une greffe pulmonaire était infectée de façon chronique par *Mycobacterium abscessus* [3] : elle présentait de multiples foyers dont certains cutanés. Les différents traitements antibiotiques étaient en échec ou mal tolérés. Face à cette situation d'échec thérapeutique, les auteurs ont sélectionné 3 phages qui avaient un potentiel d'activité sur la mycobactérie isolée chez la patiente. De plus, ils ont modifié certains gènes qui ont eu pour effet d'augmenter le pouvoir lytique des phages. Grâce à ce cocktail de phages administré par voie intraveineuse, toutes les lésions ont régressé de façon spectaculaire.

Les phages sont des virus présents dans la nature qui sont rapidement lytiques pour les bactéries. Chaque phage est spécifique d'une bactérie. Ainsi, le potentiel thérapeutique de ces virus est connu depuis longtemps, mais la recherche sur leur utilisation en thérapeutique

a été supplantée par l'avènement des antibiotiques. Un intérêt certain a vu le jour ces dernières années et nombre d'études sont en cours. Il s'agit, avec cette publication, de la première utilisation de phages "ciblés" et modifiés génétiquement, employés à des fins thérapeutiques avec succès.

Le syndrome main-pied-bouche dû à l'entérovirus 71 ne doit pas être considéré comme une maladie infectieuse bénigne

Le syndrome main-pied-bouche (PMB) est une maladie infectieuse éruptive bien connue de la petite enfance. Les virus incriminés sont les virus Coxsackie. Cette virose était considérée à juste titre comme bénigne jusqu'au début des années 2000. Un article important publié dans le *New England Journal of Medicine* en 1999 sur une épidémie à Taïwan [4] a jeté une ombre sur ce tableau clinique réputé bénin. Un virus, dénommé entérovirus 71, était responsable d'un syndrome PMB aux manifestations cutanées tout à fait classiques mais dont l'évolution était défavorable dans un faible pourcentage – mais néanmoins non négligeable – de cas. Ce virus était responsable de myocardites, d'œdèmes pulmonaires, de paralysies flasques et d'encéphalites d'évolution parfois fatale.

Pendant deux décennies, ce virus a presque exclusivement été signalé en Asie puis, ces dernières années, quelques cas sporadiques ont été observés en Europe. Une série de 30 cas répertoriés dans un service de réanimation à Madrid faisant état de formes graves avec encéphalites nous prouve qu'il circule désormais en Europe [5]. De même, la série de 30 cas rapportée en France [6] avec des formes graves confirme que désormais, en France, tout syndrome PBM se présentant avec des manifestations cliniques inhabituelles doit faire l'objet d'un avis et d'une prise en charge spécialisée.

Les premiers cas d'infection au virus *monkeypox* d'importation depuis 2003

Le virus *monkeypox* surgit par épidémies sporadiques en Afrique centrale principalement. Ce virus est responsable d'un tableau clinique proche de la variole, de transmission interhumaine, avec un taux de mortalité important mais cependant moindre que la variole. On se souvient de l'épidémie qui survint aux États-Unis touchant quelques dizaines de personnes en 2003, suite à l'importation d'animaux infectés du Ghana et ayant contaminé d'autres rongeurs en animalerie utilisés comme animaux de compagnie.

Actuellement, un foyer important est décrit au Nigéria et, pour la première fois, des sujets contaminés au cours de cette épidémie ont voyagé et ont été diagnostiqués au retour de leur voyage au Nigéria. Ainsi, 2 patients ont été diagnostiqués en Angleterre [7] ainsi qu'un soignant en contact avec un des patients, 1 cas à Singapour [8] et 1 cas en Israël [9]. Il importe donc de connaître et de savoir évoquer ce diagnostic chez un sujet au retour d'Afrique subsaharienne.

Deux nouvelles arboviroses avec éruption cutanée, le virus Keystone et le virus Alongshan

Le virus Keystone a été isolé pour la première fois en Floride en 1964 à partir d'un moustique. Le premier cas d'infection humain vient d'être décrit [10]. Il s'agit d'un patient âgé de 16 ans qui a présenté une fièvre et une éruption maculeuse érythémateuse généralisée. L'évolution a été spontanément favorable. Le virus Keystone est à rajouter à la liste de ces agents d'arbovirose potentiels.

Le virus Alongshan est un virus transmis par les tiques, isolé en Chine. Dans la série de patients décrite dans l'article chinois, l'infection se manifeste par cortèges de signes aspécifiques, avec des céphalées, une asthénie et une éruption décrite comme "*rash or pethechiae*" dans 1/4 des cas [11].

Une méta-analyse des traitements de la gale

Une revue systématique des essais contrôlés randomisés de la gale a été menée [12]. 52 essais incluant 9917 patients ont indiqué que la perméthrine avait un taux de guérison significativement plus élevé que le soufre, le malathion, le lindane, le crotamiton et le benzoate de benzyle. Ce qui est particulièrement intéressant dans cette méta-analyse, c'est que les auteurs placent au premier rang l'association perméthrine + ivermectine orale, alors que ce n'est pas l'usage en pratique courante en France.

L'utilisation de traitements de masse par ivermectine dans des communautés isolées a un impact important sur la chute de la prévalence à la fois de la gale et des impétigos

Une nouvelle étude sur l'impact de l'ivermectine donnée en traitement de masse dans les îles Salomon confirme son intérêt à la fois sur le contrôle de la gale et sur la baisse des impétigos [13]. Les auteurs ont comparé l'impact du traitement de masse par ivermectine seule à l'ivermectine associée à de l'azithromycine. L'ajout d'azithromycine n'a pas montré de supériorité par rapport à l'ivermectine seule. En effet, on peut raisonnablement penser que l'ivermectine, en traitant la gale mais aussi des nématodoses intestinales (ascaridiase…) fréquentes dans ces communautés isolées, a pour effet une chute du prurit et donc des impétigos qui en sont les complications.

Un autre bénéfice secondaire, non évalué dans l'étude mais supposé très important en termes de santé publique, est probablement le contrôle des maladies post-streptococciques telles que le

L'Année thérapeutique

rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite post-streptococcique.

Granulomes cutanés avec présence du virus de la rubéole dans les lésions

La présence de granulome suggère la présence d'un antigène et donc d'une réaction à cet antigène. Plusieurs publications ont mis en évidence la présence de virus vaccinal de la rubéole dans les granulomes cutanés chez des enfants présentant un déficit immunitaire primitif. Il s'agit d'observations étonnantes car le virus de la rubéole n'est pas connu pour persister et, dans ces observations, non seulement les gènes et protéines du virus ont été mis en évidence mais le virus a pu être cultivé à partir de ces lésions [14, 15].

Formes invasives d'infections à gonocoque chez des patients traités par éculizumab

L'éculizumab est un inhibiteur de la voie terminale du complément empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. Il s'agit d'une biothérapie indiquée dans les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes et les syndromes hémolytiques et urémiques atypiques. Le complément joue un rôle majeur dans la défense contre des bactéries telles que les *Neisseria*. Les infections invasives et sévères sont rares avec *Neisseria gonorrhoeae*. Les auteurs de cet article [16] ont identifié 8 patients ayant présenté des formes invasives dues au gonocoque dont un décès et attirent l'attention sur les formes graves de gonococcies chez ces patients. Les infections invasives à gonocoques peuvent se présenter comme des méningococcémies avec un purpura pétéchial fébrile.

Actualités des arboviroses dans le sud de la France

Comme chaque année, 2019 a connu son lot de transmissions autochtones d'arbovirus. Ainsi, le premier cas de transmission autochtone de virus Zika en France et en Europe s'est produit début octobre sur la commune de Hyères, dans le Var. Par ailleurs, 7 cas de dengues autochtones ont été identifiés en région Provence-Alpes-Côte d'Azur et 2 cas d'infections à virus West-Nile. Il faut rappeler que ces virus peuvent tous se manifester par une éruption maculeuse érythémateuse fébrile et donc ne pas oublier de penser aux arboviroses en été, et désormais même si les personnes n'ont pas voyagé en zones d'endémie traditionnelles.

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes#ancreDocAss.
2. Vannice K, Ricaldi J, Nanduri S *et al.* Streptococcus pyogenes pbp2x Mutation Confers Reduced Susceptibility to β-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis*, 2019. [Epub ahead of print]
3. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garlena RA *et al.* Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. *Nat Med*, 2019;25:730-733.
4. Ho M, Chen ER, Hsu KH *et al.* An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*, 1999; 341:929-935.
5. Taravilla CN, Pérez-Sebastián I, Salido AG *et al.* Enterovirus A71 Infection and Neurologic Disease, Madrid, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis*, 2019;25:25-32.
6. Ngangas ST, Lukashev A, Jugie G *et al.* Multirecombinant Enterovirus A71 Subgenogroup C1 Isolates Associated with Neurologic Disease, France, 2016-2017. *Emerg Infect Dis*, 2019;25: 1204-1208.
7. Vaughan A, Aarons E, Astbury J *et al.* Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill*, 2018;23:1800509.
8. Erez N, Achdout H, Milrot E *et al.* Diagnosis of Imported Monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis*, 2019; 25: 980-983.
9. Ng OT, Lee V, Marimuthu K *et al.* A case of imported Monkeypox in Singapore. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:1166.
10. Howie SR, Morris GA, Tokarz R *et al.* Etiology of severe childhood pneumonia in the Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of lung and pleural aspirate samples. *Clin Infect Dis*, 2014;59:682-685.
11. Wang ZD, Wang B, Wei F *et al.* A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China. *N Engl J Med*, 2019;380:2116-2125.
12. Thadanipon K, Anothaisintawee 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;80:1435-1444.
13. Marks M, Romani L, Sokana O *et al.* Prevalence of scabies and impetigo three years after mass drug administration with ivermectin and azithromycin. *Clin Infect Dis*, 2019. [Epub ahead of print]
14. Neven B, Pérot P, Bruneau J *et al.* Cutaneous and visceral chronic granulomatous disease triggered by a rubella virus vaccine *strain* in children with primary immunodeficiencies. *Clin Infect Dis*, 2017; 64:83-86.
15. Dhossche J, Johnson L, White K *et al.* Cutaneous Granulomatous Disease With Presence of Rubella Virus in Lesions. *JAMA Dermatol*, 2019;155:859-861.
16. Crew PE, Abara WE, McCulley L *et al.* Disseminated Gonococcal Infections in Patients Receiving Eculizumab: A Case Series. *Clin Infect Dis*, 2019;69:596-600.

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