



**PRESCRIPTION DES ANTIBIOTIQUES PAR VOIE LOCALE DANS
LES INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES
PRIMITIVES ET SECONDAIRES**

ARGUMENTAIRE

GRUPE DE TRAVAIL

Pr DECAZES de GLUCKSBIERG Jean-Marie, coordinateur, infectiologue, Paris
Pr BERNARD Philippe, président du groupe de travail, dermatologue, Reims
Dr LEBRUN-VIGNES Bénédicte, chargée de projet, dermatologue, Paris
Dr DUMARCET Nathalie, responsable de projet, Afssaps
Pr ARACTINGI Selim, dermatologue, Paris
Dr BEKKAI Samir, Afssaps
Mme ALLUE Delphine, Afssaps

Dr CASIN Isabelle, microbiologiste, Paris
Pr CHOSIDOW Olivier, dermatologue, Paris
Dr COLOMB Michel, dermatologue, angiologue, Reims
Dr DENIS Catherine, Afssaps
Dr DESTELLE Marie-Françoise, généraliste, Mours
Pr DEVILLIER Philippe, pharmacologue, Reims
Pr DUPON Michel, infectiologue, Bordeaux
Dr FOURNIER Sandra, infectiologue, Paris
Dr MARTIN Ludovic, dermatologue, Orléans

GRUPE DE LECTURE

Dr ACQUART Bernard, généraliste, Prouvy
Dr BARBAROT S, dermatologue, Nantes
Dr BONNETBLANC Jean-Marie, dermatologue, Limoges
Dr BUOT Geneviève, parasitologue-mycologue, Paris
Pr CAVALLO Jean-Didier, bactériologiste, Saint-Mandé
Dr CONTET-ANDONNEAU Nelly, parasitologue-mycologue, Nancy
Dr FLAGEUL Béatrice, dermatologue, Paris
Dr GAROT Denis, infectiologue, Tours
Dr GRANEL-BROCARD Florence, dermatologue, Nancy
Dr GUILLAUME Jean-Claude, dermatologue, Colmar
Dr GUIMARD Yves, infectiologue, Bourges
Dr HOCQUELOUX Laurent, infectiologue, Orléans
Dr JOUARY Thomas, dermatologue, Bordeaux

Dr KOPP Michel, généraliste, Illkirch-Graffenstaden
Pr LACOUR Jean-Philippe, dermatologue, Nice
Dr LAGARDE Jacques, généraliste, l'Isle Jourdain
Dr LE GUELLEC Chantal, pharmacologue, Tours
Dr LE MAITRE Michel, dermatologue, Caen
Dr LORETTE Gérard, dermatologue, Tours
Dr REYGAGNE Pascal, dermatologue, Paris
Pr REVUZ Jean, dermatologue, Créteil
Pr SAIAG Philippe, dermatologue, Boulogne - Billancourt
Pr SCHLEMMER Benoit, réanimateur, Paris
Pr SCHMIT Jean-Luc, infectiologue, Amiens
Dr VERQUIN Jean.Pierre, biologiste, Reims
Dr WALLACH Daniel, dermatologue, Paris
Dr ZUINGHEDAU Charles, généraliste, Luray

COMITE DE VALIDATION

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeutique, Paris
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeutique, Paris
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeutique, Marseille, Président de la Commission de Transparence
Pr AMBROSI Pierre, cardiologue, Marseille
Dr ATLAN Pierre, généraliste, Paris
Pr BANNWARTH Bernard, pharmacologue, Bordeaux
Dr CAMELLI Bruno, généraliste, Paris
Dr CUCHERAT Michel, pharmacologue, Lyon

Pr DIQUET Bertrand, pharmacologue, Angers
Dr GUEYFFIER François, cardiologue, Lyon
Dr HANSLICK Thomas, interniste, Boulogne - Billancourt
Dr LE ROUX Gérard, généraliste, Epinay - sous - Sénart
Dr LIEVRE Michel, pharmacologue, Lyon
Dr MEYER François, Afssaps
Pr PETIT Michel, psychiatre, Sotteville - lès - Rouen
Dr REVEILLAUD Olivier, généraliste, Bièvres
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest
Dr ROSTOKER Guy, Afssaps
Dr TREMOLIERES François, infectiologue, Mantes- la-Jolie
Pr TROUVIN Jean-Hugues, Afssaps
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) concernés, apprécier le service médical rendu (SMR) et élaborer les fiches de transparence.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence (dermatologie, microbiologie, pharmacologie, angiologie, infectiologie, médecine générale), de mode d'exercice (hospitalo-universitaire,

hospitalier ou libéral) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

Plusieurs sociétés savantes : Société Française de Dermatologie, Société Française de Dermatologie Pédiatrique, Société de Recherche Dermatologique, Société Française de Mycologie Médicale, Société Française d'Histoire de la Dermatologie, Collège Français de Chirurgie Dermatologique, Société Française de Pédiatrie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société Nationale Française de Médecine Interne, Fédération de Formation continue en Dermatologie, Collège des enseignants en Dermatologie, Société Française d'Etude et de Traitement des Brûlures, Société Française de Diabétologie, Société des Urgentistes, Société Française de Chirurgie Plastique et Esthétique, Groupe d'Infectiologie Pédiatrique, Société Française de Microbiologie, Société Française de Gériatrie et de Gérologie, Société Française de Pharmacologie, ainsi que diverses associations de formation des médecins, ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline et Cochrane. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après 1982.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants : skin infection, folliculitis, impetigo, leg ulcer, skin ulcer, wound, antibiotics, antimicrobial agents, topical, ointment, gel, cream, mupirocin, fusidic acid, sulfadiazine, neomycin, polymyxin B, tetracyclin. Elle a été complétée par une recherche manuelle. Au total, 69 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par l'ANAES (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps et a été transmis pour avis à la Commission de Transparence.

Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<p><u>Niveau 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p><u>Niveau 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>

- Etudes de cohorte	
<u>Niveau 3</u> : - Etudes cas-témoin	
<u>Niveau 4</u> : - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

SOMMAIRE

PREAMBULE	4
INTRODUCTION	5
1 PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX UTILISÉS EN DERMATOLOGIE	6
1.1 ACIDE FUSIDIQUE	6
1.2 MUPIROCINE	7
1.3 NÉOMYCINE	8
1.4 POLYMYXINE B.....	8
1.5 SULFADIAZINE ARGENTIQUE	9
1.6 TÉTRACYCLINES.....	9
2 INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES PRIMITIVES OU SECONDAIRES (DERMATOSES OU PLAIES SURINFECTÉES)	10
2.1 IMPÉTIGO PRIMITIF ET SECONDAIRE	10
2.1.1 Etiologie.....	10
2.1.2 Diagnostic.....	10
2.1.3 Evolution.....	11
2.1.4 Prise en charge thérapeutique: revue de la littérature	11
2.1.4.1 Acide fusidique	11
2.1.4.2 Mupirocine	12
2.1.4.3 Autres antibiotiques locaux (néomycine, polymyxine B, tétracyclines)	15
2.1.4.4 Méta-analyse	15
2.2 FOLLICULITES SUPERFICIELLES (OSTIO-FOLLICULITE) ET FURONCLES A L'EXCEPTION DES FORMES RECIDIVANTES (FURONCULOSES).....	15
2.2.1 Etiologie.....	15
2.2.2 Diagnostic.....	15
2.2.3 Evolution.....	16
2.2.4 Prise en charge.....	16
2.2.4.1 Acide fusidique	16
2.2.4.2 Mupirocine	18
2.2.4.3 Autres antibiotiques locaux (néomycine, polymyxine B, tétracyclines)	20
2.3 DIVERS	20
2.3.1 Infections cutanées superficielles à corynébactéries (érythrasma, trichobactériose, kératolyse ponctuée plantaire)	20
2.3.2 Intertrigos à bacilles à Gram négatif.....	20
2.3.3 Dermite infectieuse du mamelon	20
2.4 CONCLUSION.....	21
3 ERADICATION DU PORTAGE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS DANS LE CADRE DE LA PRÉVENTION DES INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES CUTANÉES RÉCIDIVANTES (FOLLICULITES, FURONCULOSES, IMPÉTIGO)	22
3.1 REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	22
4 ANTIBIOTHÉRAPIE LOCALE DANS LA VARICELLE, L'HERPÈS RECURRENT OU LE ZONA NON COMPLIQUÉS	22
5 PLAIES CUTANÉES	23

5.1	PLAIES CHRONIQUES (ESCARRES, ULCÈRES DE JAMBE ET PIED DIABÉTIQUE).....	23
5.1.1	Escarres	23
5.1.2	Ulcères de jambe.....	23
5.1.3	Pied diabétique.....	24
5.2	PLAIES RÉCENTES, Y COMPRIS POST-INTERVENTIONNELLES	24
BIBLIOGRAPHIE.....		25

PREAMBULE

L'antibiothérapie par voie locale ne représente qu'une faible proportion de la totalité des antibiotiques reçus par la population. Il est cependant licite de s'interroger sur son innocuité et sur son efficacité. Les antibiotiques ont en effet la propriété unique d'être des agents bactériostatiques ou bactéricides, peu ou pas offensifs pour la plupart des organes, tissus et cellules eucaryotes, à tel point qu'ils sont administrables par voie générale. C'est cette faculté très remarquable qui est à la base de leur apport exceptionnel en thérapeutique.

Dès lors pourquoi les utiliser par voie locale ? La manière la plus simple de réduire une population bactérienne indésirable provoquant ou participant à la constitution de lésions tissulaires superficielles - et donc accessibles par voie externe - est le « lavage ». On peut considérer que toute procédure aboutissant à l'élimination mécanique de tout ou partie de la charge bactérienne à l'aide de liquides correspond ici à la définition. L'humidification qu'entraîne une telle procédure facilite ensuite l'élimination des bactéries contenues dans les sécrétions ou fixées sur - ou dans - des cellules mortes. De surcroît, cette population bactérienne est sans doute hors de portée des antibiotiques administrés que ce soit par voie locale ou générale. Ce lavage constitue donc un moyen important sinon essentiel du contrôle des infections accessibles à cette procédure de bon sens. Avantage considérable : le lavage réduit la population infectieuse quelle qu'en soit la nature, bactérienne, virale, fongique, sans parler de l'élimination des « corps étrangers » (cellules mortes, caillots, amas de fibrine, croûtes...), du pus, et d'une manière générale de toutes les matières organiques qui entravent à divers degrés l'efficacité de tous les agents anti-infectieux.

Malgré tout il peut être légitime dans certaines situations bien définies de vouloir compléter l'effet purement mécanique du « lavage » en y associant un produit antibactérien destiné à agir sur des germes demeurés fixés. Dans ce cas pourquoi faire appel à un antibiotique ?

Si on estime qu'un contact direct va s'établir entre le principe actif et l'agent infectieux il serait logique d'appliquer un antiseptique qui peut présenter l'avantage d'agir également sur d'autres agents infectieux que les bactéries. Cette propriété est intéressante car ces lésions superficielles sont bien évidemment colonisées par une flore bactérienne de sorte que les prélèvements bactériologiques y sont difficiles à interpréter, induisent parfois en erreur, et ne sont indiqués - et du reste pratiqués - que dans des circonstances particulières. Mais les antiseptiques présentent leur toxicité propre, leurs effets indésirables, et les conséquences d'une exposition large ou prolongée à ces substances est dans l'ensemble moins bien connue que pour les antibiotiques.

Il se peut que la réputation d'efficacité et d'innocuité des antibiotiques, ainsi que la connaissance limitée du rapport bénéfice/risque des antiseptiques à appliquer sur les lésions, contribuent au large usage des antibiotiques par voie locale dans les infections superficielles. Or il serait faux de croire que d'administrer des antibiotiques par voie locale mette à l'abri des effets indésirables bien connus de l'usage des antibiotiques par voie générale, que ce soit à titre individuel ou au niveau de la population.

L'antibiothérapie locale est bien évidemment appliquée sur des surfaces cutanées et/ou muqueuses possédant leur propre flore. Pour peu que la pathologie traitée ne soit tout bonnement pas bactérienne mais virale, fongique, allergique ou irritative, l'antibiotique va - en pure perte - faciliter l'essor des espèces naturellement résistantes. S'il existe - ou persiste - chez le patient des facteurs locaux prédisposant à la survenue d'une nouvelle infection ou d'une surinfection, celle-ci pourrait être en rapport avec une espèce résistante à une ou plusieurs familles d'antibiotiques administrables par voie locale ou générale. Par ailleurs - et à l'inverse des organes profonds - la peau et les muqueuses constituent des zones d'échanges à partir desquelles les bactéries circulent entre personnes par l'intermédiaire des mains, des éternuements, de la toux, de la salive etc. Il peut s'ensuivre la dissémination de souches résistantes, un processus particulièrement intense chez l'enfant. Les bactéries circulent aussi d'un site à un autre chez le patient lui-même, en particulier par les mains mais aussi par inhalation et déglutition. Finalement, à une administration locale d'antibiotique fait suite une pression globale sur les écosystèmes de l'organisme. L'antibiothérapie locale doit donc résulter d'une prescription médicale, au même titre que l'antibiothérapie par voie générale.

Par ailleurs la peau et les muqueuses constituent une très importante zone d'interface entre l'organisme et d'innombrables antigènes venus du milieu extérieur. A ce titre les cellules immunocompétentes y sont

nombreuses. L'exposition à des préparations à usage local contenant des antibiotiques contribue à la sensibilisation des patients à certaines familles d'antibiotiques et peut favoriser la survenue ultérieure d'accidents lors de l'administration de produits analogues par voie locale ou générale. La famille des bêta-lactamines, la plus impliquée dans la survenue d'allergies médicamenteuses, ne figure du reste plus dans les préparations à usage local commercialisées.

A la lumière des connaissances et de l'épidémiologie des résistances actuelles, seules paraissent licites en matière de rapport bénéfice/risque un certain nombre d'indications pour lesquelles des études valables et/ou une pratique éprouvée démontrent - ou tendent à démontrer - que la présence de l'antibiotique est responsable d'une part significative de l'effet thérapeutique exercé par le traitement local. Il est possible que ces cas correspondent à des infections impliquant certes à l'origine des structures superficielles, mais associées plus ou moins rapidement à un certain degré d'invasion en profondeur, et dans lesquelles l'antibiotique va pouvoir exercer ses capacités en diffusant, à l'occasion de l'hyperhémie, à quelque distance de son lieu d'application. Il est cependant à noter que si la supériorité des traitements locaux contenant des antibiotiques par rapport à leurs homologues sans antibiotiques est démontrée dans certaines situations, nous manquons d'études comparant l'efficacité et la tolérance de soins locaux bien faits identiques par ailleurs, et ne différant que par la présence pour l'un d'un antibiotique, pour l'autre d'un antiseptique, et pour le troisième d'aucun de ces deux principes actifs.

La limitation de l'usage des antibiotiques locaux aux situations dans lesquelles ils ont fait la preuve de leur supériorité par rapport au lavage et/ou au drainage et/ou à l'application d'antiseptiques constitue donc un projet pertinent dans le cadre de la maîtrise de l'usage des antibiotiques et de l'essor des résistances bactériennes.

INTRODUCTION

La prise en charge des infections cutanées par les antibiotiques locaux ne concerne que les infections superficielles: impetigos primitifs et secondaires (lésions impétiginisées), furoncles et autres pyodermites. L'éradication des gîtes staphylococciques dans le cadre de la prise en charge des furonculoses récidivantes est également envisagé. Certaines infections cutanées particulières comme les infections à corynébactéries ou les intertrigos à bacilles à Gram négatif seront abordées uniquement dans cet argumentaire et non dans les recommandations. En revanche, l'acné et la rosacée, les dermohypodermes type érysipèle, les panaris, sont exclus du champ de ces recommandations, de même que le cas particulier des patients immunodéprimés.

Le lavage constitue donc une procédure essentielle à la réduction de la population infectieuse au niveau des lésions superficielles, en raison de son efficacité quantitative et qualitative (action sur les agents infectieux de toutes catégories). Ici, il peut être effectué manuellement et utiliser un savon lorsque cela est indiqué ; la localisation exacte des lésions et leurs limites sont visibles, et l'élimination aussi complète que possible des « corps étrangers » est facile à vérifier. De plus il est suivi d'un rinçage. Au niveau de la peau, le lavage peut ainsi être réalisé dans des conditions particulièrement propices.

L'intérêt de l'utilisation des antiseptiques dans le traitement des infections cutanées superficielles primitives ou secondaires est une question souvent évoquée. Leur efficacité clinique n'a jamais été réellement évaluée comparativement à l'antibiothérapie locale, en adjonction à celle-ci, en adjonction à l'antibiothérapie par voie générale, ni même par comparaison au lavage seul [1, 2].

Par contre, les effets indésirables des antiseptiques sont connus et doivent être mis en balance avec le manque d'évaluation de leur efficacité: les effets locaux à type de dermatite irritative ou allergique sont toujours possibles et des effets généraux liés à un passage systémique ont été décrits pour beaucoup d'antiseptiques.

Ainsi, l'utilité réelle des antiseptiques dans le traitement des infections cutanées superficielles demeure largement inconnu.

L'application d'antibiotiques sur des lésions cutanées a été particulièrement mise en cause dans la survenue de sensibilisations. On peut noter par exemple que même les allergies aux aminosides, pourtant rares après administration systémique, sont en revanche bien connues suite à des applications cutanées de néomycine.

1 PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES LOCAUX UTILISES EN DERMATOLOGIE

1.1 ACIDE FUSIDIQUE

Spectre antibactérien

L'acide fusidique est essentiellement actif sur les bactéries à Gram positif, en particulier *Staphylococcus aureus* y compris sur les souches sécrétant une bêta-lactamase et sur les souches méticilline-résistantes. *Streptococcus pyogenes* est moins sensible à l'acide fusidique. Les bactéries à Gram négatif sont résistantes, à l'exception des *Neisseria* spp. et de *Bacteroides fragilis* [3, 4].

Utilisation par voie générale

L'acide fusidique est utilisé par voie orale ou intra-veineuse dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*, en particulier en cas de souche résistante à la méticilline. Dans ce cas, il est recommandé de lui associer un autre antibiotique antistaphylococcique afin de prévenir l'émergence de souches résistantes à l'acide fusidique [3].

Sa diffusion cutanée, calculée sur la base du rapport des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques et dans le transsudat de bulles de succion, est comprise entre 57 et 75 % [5,6]

Diffusion cutanée et systémique après application cutanée

La pénétration de l'acide fusidique sous différentes formes galéniques (crème, pommade, gel) dans les différentes couches de la peau humaine a été étudiée *in vitro*. La couche cornée normale est une barrière importante à la diffusion de la molécule. Par contre, en cas d'altération de la couche cornée, le passage transcutané est nettement favorisé avec une pénétration jusqu'aux couches les plus profondes [7]. Le passage systémique potentiel de la molécule dépend donc de la surface cutanée traitée et (surtout) des modifications éventuelles de la couche cornée. Ce passage systémique n'a semble-t-il pas été étudié *in vivo* reste théorique.

Tolérance

Les préparations contenant de l'acide fusidique destinées à l'utilisation cutanée semblent bien tolérées. Une trentaine de cas de dermatites de contact induites par l'acide fusidique a été rapportée dans la littérature, majoritairement dans le cas d'ulcères veineux. La sensibilisation cutanée à cet antibiotique paraît globalement rare lorsqu'elle est recherchée par patch-tests cutanés chez des patients sains ou atteints de dermatoses diverses, ou chez des patients ayant un eczéma de contact à un médicament topique [8]. Dans une série britannique de 1119 malades testés, 0.3% avaient un patch-test positif pour l'acide fusidique [9]. Dans une autre série britannique portant sur 3062 patients testés en routine au cours de l'année 2000 dans un service de dermatologie, 0.5% des sujets avaient un test positif pour l'acide fusidique [10]. En France, parmi 359 malades ayant un ulcère de jambe, 2.5% avaient un test épicutané positif pour l'acide fusidique [11].

Résistance acquise

Dans une étude prospective ayant recruté 433 malades ayant une infection cutanée (essentiellement, impétigos, folliculites ou furoncles) par l'intermédiaire de 252 dermatologues libéraux (1 à 6 malades par dermatologue avec une modale à 2), la résistance aux antibiotiques des souches isolées à l'occasion des prélèvements a été évaluée en utilisant les recommandations et les concentrations critiques du Comité de l'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie en matière de détermination des CMI. Cette étude représentative des souches communautaires a colligé 208 *S. aureus* pour lesquels on note un taux de résistance à l'acide fusidique de 10% [12]. Une étude menée par un réseau de laboratoires de ville membre de l'ONERBA (réseau Aquitaine) relève dans une étude portant sur 747 *S. aureus* isolés en pratique de ville ou en institution en 1998 des taux de résistance respectivement de 11% et de 15% [13]. Environ 64% des souches de *S. aureus* isolées dans cette étude provenaient de pus. Le chiffre de 10% de résistance à l'acide fusidique est également cité par le Réseau REUSSIR sur un collectif de 13500 souches cliniques isolées dans 26 centres hospitaliers en 1998 avec une différence marquée entre les souches sensibles ou résistantes à la méticilline (respectivement 5% et 20% de résistance à l'acide fusidique). Sur les *S. aureus* isolés de bactériémies, les souches sensibles et résistantes à la méticilline présentent respectivement 3 - 4% et 14% de résistance à l'acide fusidique.

On peut retenir de ces données un taux de résistance actuel d'environ 10% chez *S. aureus* en pratique communautaire avec des taux plus élevés à l'hôpital ou en institution et chez les souches résistantes à la méticilline.

Au Royaume – Uni, le taux de résistance des staphylocoques dorés à l'acide fusidique est beaucoup plus élevé dans le cadre de la pratique dermatologique hospitalière: les souches retrouvées chez 48 malades ayant une dermatite atopique (48%), une dermatose palmaire et/ou plantaire (10%), un impétigo (10%) ou un ulcère de jambe (10%) pris en charge dans un service de dermatologie étaient résistantes à l'acide fusidique dans 50% des cas. Parmi les malades chez lesquels un germe résistant avait été trouvé, 96% avaient utilisé l'acide fusidique topique dans les 6 derniers mois. Dans le même hôpital, le taux de résistance à cet antibiotique n'était que de 9,6% pour les souches provenant de malades hors service de dermatologie [14]. La relation entre résistance à l'acide fusidique et usage antérieur de topique contenant ce produit, développé dans cet article est importante à noter.

1.2 MUPIROCINE

Spectre antibactérien

La mupirocine est active sur *Staphylococcus aureus*, y compris sur les souches produisant une bêta-lactamase et les souches méticilline-résistantes. Les streptocoques des groupes A, B, C et G sont également sensibles. Parmi les bactéries à Gram négatif, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *meningitidis* sont sensibles à la mupirocine; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* et *Proteus* spp. y sont résistants [3].

Biodisponibilité cutanée et systémique après application cutanée

Le passage systémique de la mupirocine après application topique serait inférieur à 1%. Il pourrait être augmenté en cas d'application sur une peau altérée [15], mais aucune étude évaluant ce passage n'a été trouvée dans la littérature. Dans la circulation systémique, la mupirocine est rapidement dégradée *in vivo* en un métabolite inactif. La Diffusion cutanée ne semble pas étudiée non plus. Le résumé des caractéristiques du produit donne les informations suivantes :

« Après administration orale chez l'homme, la mupirocine est très peu absorbée. Après administration orale ou parentérale, la mupirocine est rapidement métabolisée en métabolites sans activité antimicrobienne. En conséquence, elle est réservée exclusivement à l'usage local. Après application de pommade marquée au carbone 14 sur la peau d'un sujet sain suivie d'une occlusion de 24 heures, on n'observe pas d'absorption systémique mesurable de l'antibiotique, l'activité antimicrobienne persiste dans les couches externes de la peau jusqu'à 48 heures après l'application. Le métabolite inactif, acide monique produit par contact avec la peau, est détectable jusqu'à une semaine après l'application. »

Tolérance

La mupirocine est bien tolérée localement, avec quelques descriptions de réactions locales de type orthoergique dans certains essais cliniques. Ces réactions sont probablement pour une bonne part liées au polyéthylène glycol contenu dans la pommade dermique, avec un nombre de réactions locales non différent dans les groupes comparatifs traités par l'excipient [16]. Les dermites allergiques sont rares.

Résistance acquise

La prévalence de la résistance à la mupirocine a été étudiée en 1997 sur des staphylocoques prélevés dans 19 hôpitaux européens dont 4 français. Globalement, un haut niveau de résistance était trouvé pour 1,6% des souches de *Staphylococcus aureus* et un bas niveau de résistance pour 2,3% de ces mêmes germes [17].

Une étude française prospective ne retrouve pas de résistance à la mupirocine sur 208 souches de *S. aureus* isolées d'infections dermatologiques communautaires [12].

En ce qui concerne l'hôpital, l'étude de Schmitz [17] est effectivement la seule étude de grande envergure européenne disponible pour la mupirocine et incluait 4 hôpitaux français. Pour ces 4 hôpitaux, sur 201 souches, seulement 0,5% présentaient une résistance de bas niveau et 2% une résistance de haut niveau, chiffres qui sont plus intéressants dans le cadre de cet argumentaire que les chiffres d'étude japonaises [18].

Au total, on peut dire que les données de la littérature récente montrent des taux de résistance encore faibles en France pour la mupirocine, mais qui sont susceptibles d'évoluer rapidement avec l'augmentation de l'utilisation

;

de cet antibiotique. Watanabe et coll. [19] montrent que la persistance de faibles concentrations de mupirocine dans le pharynx après application de pommade nasale contribue à l'émergence de résistances à ce produit.

1.3 NEOMYCINE

Spectre antibactérien.

Staphylococcus aureus méti-S et *S. epidermidis* sont sensibles à la néomycine, alors que les streptocoques y sont résistants. La plupart des bactéries aérobies à Gram négatif sont sensibles exception faite de *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries anaérobies sont résistantes à la néomycine.

Utilisation par voie générale

La néomycine n'est pas utilisée par voie parentérale en raison de sa toxicité et n'est pas absorbée par voie orale.

Diffusion cutanée et systémique après application cutanée

La recherche dans la littérature ne trouve aucune donnée sur la diffusion cutanée et le passage systémique de la néomycine après application cutanée.

Tolérance

La néomycine induit un eczéma de contact de façon fréquente, surtout au cours de traitements prolongés et/ou répétés. Dans la publication de Morris [9], la fréquence des patch-tests positifs pour la néomycine était de 3,6% versus seulement 0,3% pour l'acide fusidique. Les malades de cette étude avaient essentiellement une dermite de stase. Dans la série de Britton, 2,9% des sujets testés étaient positifs pour la néomycine [10]. En France, dans la série de Reichert-Pénétrat, 14,5 % des 359 malades ayant un ulcère de jambe avaient un test épicutané positif pour la néomycine [11]. Dans une mise au point française récente, il est précisé que « la néomycine est un des médicaments topiques les plus allergisants et en tout cas l'antibiotique local le plus allergisant » [20].

1.4 POLYMYXINE B

Cinq molécules de polymyxines (A, B, C, D, E) ont été isolées de souches différentes de *Bacillus polymyxa* [3]. Seules la polymyxine B et la polymyxine E (colistine) ont été ou sont utilisées en clinique, les autres étant trop toxiques.

Spectre antibactérien

Les polymyxines sont actives sur la plupart des bactéries à Gram négatif : *Escherichia coli*, *Enterobacter* et *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*. Au contraire, *Proteus* spp., *Serratia marcescens* et *Bacteroides fragilis* sont en règle résistants. Les bactéries à Gram positif sont résistantes aux polymyxines.

Utilisation par voie générale

Les polymyxines ne sont pas absorbées par le tube digestif après prise orale. Elles doivent donc être administrées par voie parentérale (IM ou IV) pour traiter une infection systémique. Seule la colistine est actuellement disponible en France pour cette utilisation parentérale.

Diffusion cutanée et systémique après application cutanée

La recherche dans la littérature ne trouve aucune donnée sur la diffusion cutanée et le passage systémique de la polymyxine B après application cutanée.

Tolérance

La polymyxine B en utilisation topique cutanée semble être bien tolérée. Le risque de sensibilisation est faible. Dans la série française déjà citée, la sensibilisation à la polymyxine concernait 2,8% des malades avec ulcère de jambe [11].

1.5 SULFADIAZINE ARGENTIQUE

Spectre antibactérien

Les espèces bactériennes suivantes sont naturellement sensibles à la sulfadiazine argentique : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp.. Le pourcentage de résistance pour *E. coli* varie de 10 à 60% et pour *Klebsiella* de 20 à 60%.

Utilisation par voie générale

La sulfadiazine *per os* est indiquée en France dans le traitement de la toxoplasmose, en association avec la pyriméthamine, en prévention des rechutes de toxoplasmose chez l'immunodéprimé et dans les nocardioses. Sa diffusion cutanée après prise orale, calculée sur la base du rapport des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques et dans le transsudat de bulles de succion, est en général supérieure à 50 % [21].

Diffusion cutanée et systémique après application cutanée

La sulfadiazine et l'argent passent dans la circulation systémique après application cutanée de crème, d'autant plus que la peau est altérée. D'après le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de la Flammazine®, la concentration sérique de l'argent est inférieure à 5 ng/g chez le sujet à peau saine et à 300 ng/g chez le sujet brûlé. La sulfamidémie est de 2 à 5 mg/L chez le sujet brûlé. Dans les urines, chez les grands brûlés recevant 5 à 10 g de sulfadiazine argentique (500 g à 1 kg de crème), on retrouve le sulfamide à des taux variant de 50 à 2000 mg/L, soit 50 mg à 2 g par 24 heures.

Tolérance

Du fait du passage systémique de l'argent, il existe un risque d'argyrisme en cas d'utilisation prolongée de grandes quantités de produit sur une peau altérée [22]. Le risque de toxicité lié au passage systémique de la sulfadiazine existe lui aussi. Cette molécule est bien sûr contre-indiquée chez les malades allergiques aux sulfamides.

Des cas de leucopénie ont été décrits au cours d'utilisation de sulfadiazine argentique chez des brûlés. L'origine médicamenteuse de ces manifestations est cependant discutée [23].

La sulfadiazine argentique ne semble que très rarement à l'origine de sensibilisations de contact. Dans les séries de tests épicutanés, la sulfadiazine argentique ne fait jamais partie des produits testés.

1.6 TETRACYCLINES

Spectre d'activité

Les cyclines utilisées par voie locale en France sont la chlortétracycline et l'oxytétracycline. Les cyclines sont actives sur de nombreuses bactéries à Gram positif, en particulier *Staphylococcus aureus* méti-S et *Streptococcus pyogenes*. Elles sont également actives sur beaucoup de bactéries à Gram négatif tels que *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp et *Klebsiella* spp.. *Par contre* *Serratia marcescens* et *Proteus* spp. sont résistantes.

Utilisation par voie générale

Les cyclines sont utilisées surtout par voie orale pour des infections à germes sensibles (en particulier intracellulaires). Plusieurs molécules de cette famille sont commercialisées en France pour un usage systémique (doxycycline, lymécycline, métacycline, minocycline).

Diffusion cutanée et systémique après application cutanée

La recherche dans la littérature ne trouve aucune donnée sur la diffusion cutanée et le passage systémique des cyclines après application cutanée.

Tolérance

Le risque de phototoxicité est bien connu avec cette famille de molécules prise par voie générale. Ce risque, après application locale cutanée de cycline, est beaucoup plus difficile à préciser, aucune référence n'ayant été identifiée dans la littérature.

Le risque de sensibilisation de contact semble faible. Les cyclines ne font pas partie des batteries de tests allergologiques épicutanés.

Résistance acquise

L'étude du réseau de laboratoires de ville Aquitaine citée plus haut retrouve des résistances respectivement de 14 et 19% pour les souches de *S. aureus* isolées en ville et en institution [24]. La résistance de *S. aureus* aux tétracyclines a été développée dans une étude multicentrique Européenne [25]. Les taux de résistance sont de 57% pour les souches résistantes à la méticilline contre seulement 10% pour les souches sensibles à la méticilline. Le gène *tet M*, qui est le plus fréquent chez les souches résistantes à la méticilline confère des résistances constitutives de haut niveau aux tétracyclines et de bas niveau à la minocycline. Le gène *tet K* qui prédomine chez les souches sensibles à la méticilline provoque un afflux actif de la tétracycline mais pas de la minocycline et confère une résistance inductible de haut niveau aux tétracyclines non croisée avec la minocycline.

Au total, les cyclines sont surtout efficaces sur les souches sensibles à la méticilline et peu indiquées pour les souches résistantes à la méticilline.

2 INFECTIONS CUTANÉES BACTÉRIENNES PRIMITIVES OU SECONDAIRES (DERMATOSES OU PLAIES SURINFECTÉES)

Une étude française a été menée en 2000 chez 443 malades dans le but d'identifier les bactéries en cause dans les infections cutanées bactériennes rencontrées en dermatologie de ville. Lorsqu'un germe était identifié (265 cultures positives), les germes retrouvés étaient *Staphylococcus aureus* dans 69% des cas (dont 4% de souches méti-R), un streptocoque dans 3,7% des cas, une entérobactérie dans 22% des cas. Toutes les souches de *Staphylococcus aureus* étaient sensibles à la mupirocine un an après la mise à disposition de la pommade dermique en médecine de ville et 8 ans après utilisation hospitalière de la pommade nasale dans la décontamination du portage nasal. 10% des souches de *Staphylococcus aureus* étaient de sensibilité intermédiaire ou résistantes à l'acide fusidique. La sensibilité des souches identifiées était déterminée d'après l'antibiogramme et l'évaluation des concentrations minima inhibitrices (CMI) [12].

2.1 IMPÉTIGO PRIMITIF ET SECONDAIRE

2.1.1 Etiologie

L'impétigo est une infection cutanée bénigne superficielle (épidermique) fréquente. L'impétigo peut être primitif, surtout chez l'enfant, ou secondaire à une dermatose prurigineuse sous-jacente (et l'on parle alors d'impétiginisation). Les agents bactériens responsables de l'impétigo sont les suivants, isolés ou en association :

- staphylocoque doré (très majoritairement responsable),
- streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

L'impétigo est une maladie contagieuse, avec inoculation par contact direct et auto-inoculation, et possibilité de petites épidémies (famille, crèche, école).

2.1.2 Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique. Il est évoqué devant des lésions élémentaires évoluant en plusieurs phases successives, avec une coexistence d'éléments d'âges différents :

- vésiculo-bulle devenant pustuleuse ou pustule d'emblée, fragile, reposant sur une peau inflammatoire,
- rupture de la bulle/pustule laissant place à une croûte mellicérique.

Les localisations préférentielles sont initialement péri-orificielles (narines, bouche, anus), puis une extension peut survenir avec atteinte du cuir chevelu et du reste du tégument.

Les examens paracliniques ne sont pas utiles au diagnostic. Le prélèvement bactériologique d'une lésion cutanée retrouverait le germe responsable (cf. *supra*).

Plusieurs formes cliniques sont décrites :

- Impétigo commun (croûteux ou *contagiosa*): forme la plus fréquente avant l'âge de 10 ans. Les lésions initialement pustuleuses prennent très rapidement un aspect croûteux de localisation péri-orificielle.
- Impétigo bulleux : forme du jeune enfant (nouveau-né, nourrisson). Les lésions sont primitivement de grandes bulles flasques reposant sur une peau érythémateuse, se rompant dans un second temps en laissant des érosions arrondies. Le décollement épidermique concerne la couche cornée uniquement et est lié à la présence d'une toxine exfoliante staphylococcique.
- Impétigo secondaire ou impétiginisation : forme la plus fréquente chez l'adulte, venant compliquer une dermatose le plus souvent prurigineuse sous-jacente. La surinfection est secondaire au grattage responsable d'une effraction épidermique. Il est impératif de rechercher systématiquement la dermatose primitive (gale, pédiculose, eczéma atopique ou de contact, herpès, varicelle/zona...) afin de prévoir un traitement spécifique éventuel, entrepris soit après amélioration de l'impétiginisation, soit simultanément à la prise en charge de la surinfection.
- Ecthyma : forme nécrotique, creusante, recouverte d'une croûte noire et entourée d'un halo inflammatoire. Chez l'adulte, cette forme est favorisée par un terrain fragilisé (mauvaises conditions d'hygiène, immunodépression, diabète, éthylisme chronique).

2.1.3 Evolution

Elle est en général simple avec régression totale et rapide des lésions sous traitement (et probablement spontanément dans les formes peu sévères). Les formes superficielles guérissent sans cicatrice. L'ecthyma régresse lentement en laissant des cicatrices. Les récurrences sont possibles, la maladie n'étant pas immunisante. Les complications infectieuses sont rares, soit locales (abcédation, lymphangite, atteinte ostéo-articulaire de contiguïté), soit générales (septicémie, épidermolyse staphylococcique). Leur fréquence a été largement diminuée avec l'utilisation de l'antibiothérapie par voie générale.

Une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique est possible, surtout chez l'enfant, mais cette complication est, elle aussi, devenue exceptionnelle.

2.1.4 Prise en charge thérapeutique: revue de la littérature

Ne sont présentées que les études contrôlées randomisées.

2.1.4.1 Acide fusidique

Etude versus placebo : 1 étude

Korning 2002 [26]

Dans une étude randomisée, contrôlée, en double insu, 160 enfants de 0 à 12 ans (5 ans en moyenne), ayant un impétigo dont le caractère primitif ou secondaire n'est pas précisé, non bulleux, peu étendu (<5% surface cutanée), ont été traités soit par acide fusidique crème, soit par crème placebo, à raison de 3 applications par jour pendant un maximum de 14 jours. Tous les enfants étaient par ailleurs lavés avec de la polyvidone iodée moussante deux fois par jour.

Les résultats ont montré (analyse en intention de traiter) une supériorité de l'efficacité clinique de l'acide fusidique à une semaine par rapport au placebo avec un taux de guérison de 55% versus 13% [succès défini comme une guérison ou une amélioration : Odds ratio = 5,2 (IC à 95% : 2,3 à 11,9)]. La différence était moins nette à 2 semaines (guérison : 73% versus 60%), puis à 4 semaines (guérison : 92% versus 88%), probablement en raison de l'évolution spontanée de l'infection et de l'effet de l'antiseptique. En termes de guérison bactériologique, l'acide fusidique a été largement supérieur à une semaine (91% versus 32%). Les effets indésirables notés (26 au total) étaient uniquement locaux, survenant surtout lors des applications de polyvidone iodée ou moins fréquemment lors de l'application des topiques étudiés, sans différence entre les deux groupes.

Etudes versus autres antibiotiques locaux ou antiseptiques

Ces études sont présentées brièvement du fait de la non disponibilité en France des produits ou des associations de produits utilisés comme comparateurs.

- Terramycine-polymyxine B versus nébacétine versus acide fusidique :

Dans une étude randomisée [27], aucune différence n'a été observée entre les 3 groupes de traitement.

- Eau oxygénée-crème versus acide fusidique :

Dans une étude randomisée [28] en double insu, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes de traitement.

- Néomycine 0,5%-bacitracine versus acide fusidique :

Dans une étude randomisée, en simple aveugle [29], 110 patients âgés de 2 mois à 84 ans, ayant un impétigo ont reçu soit de l'acide fusidique soit l'association néomycine 0,5%-bacitracine ; une antibiothérapie générale était associée, si elle était jugée nécessaire. A une semaine de traitement, une guérison a été obtenue dans 69% des cas dans le groupe acide fusidique par voie locale contre 47% dans le groupe contrôle ($p < 0,01$).

Deux réactions cutanées ont été observées : 1 acide fusidique, 1 dans l'autre groupe.

2.1.4.2 Mupirocine

Etudes versus véhicule : 2 études

- Eells, 1986 [30]

52 enfants de moins de 13 ans, ayant un impétigo primitif (ou un ecthyma), ont été traités par mupirocine 2% pommade 3 fois par jour ou par son véhicule (PEG) pendant 8 +/- 1 jours (maximum 12 jours si impossible de consulter dans le délai fixé). Quatorze enfants (soit 27%) étaient non évaluables en fin d'étude. Une guérison ou une amélioration clinique a été observée dans 100% des cas (18/18) dans le groupe mupirocine, et dans 85% des cas (17/20) dans le groupe véhicule (différence non significative). Sur le plan bactériologique, le taux d'éradication du germe était de 90% (19/20) dans le groupe mupirocine versus 38% (8/21) dans le groupe véhicule ($p = 0,004$).

- Breneman, 1990 [16]

106 malades adultes ayant une dermatose (dermatite atopique, eczéma, névrodermite, dermite séborrhéique, dermatite de contact) secondairement surinfectée (impétigo secondaire) ont été traités par mupirocine pommade 2% 3 fois par jours pendant 7 à 9 jours ou par son véhicule (PEG). Le diagnostic était clinique, bactériologique et biologique (leucocytes) Quatorze malades (soit 13%) ont été exclus de l'analyse d'efficacité. L'analyse clinique globale a montré une amélioration dans 79% des cas avec la mupirocine versus 65% avec le véhicule, la différence n'étant pas significative en fin d'étude (significative pour les visites intermédiaires). En ne considérant (*a posteriori*) que le sous-groupe de patients chez qui un staphylocoque ou un streptocoque était trouvé, un bénéfice était noté dans 85% des cas (29/34) dans le groupe mupirocine versus 53% (17/32) dans le groupe véhicule ($p = 0,007$). Sur le plan bactériologique, on note une éradication du germe (tous germes confondus) dans 69% des cas dans le groupe mupirocine versus 14% dans le groupe véhicule ($p < 0,01$). En ne considérant que le sous-groupe staphylocoque+streptocoque, ce taux d'éradication était supérieur : 85% versus 6% respectivement ($p < 0,01$).

Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes (3 versus 4) avec des effets locaux à type de brûlures, éruption, prurit ou sécheresse. Une amélioration de la dermatose sous-jacente était observée dans 53% des cas sous mupirocine versus 22% avec le véhicule ($p = 0,01$).

Etudes versus antibiothérapie générale

Etudes versus érythromycine : 8 études

- Goldfarb 1988 [31]

Dans une étude en ouvert, 62 enfants de plus de 3 mois, ayant un impétigo primitif de sévérité modérée (moins de 15 lésions), ont été traités soit par mupirocine 2% pommade (PEG) x 3 fois par jour soit par érythromycine *per os* 40 mg/kg/jour en 4 prises par jour pendant 8 jours. Deux malades ont été non évaluables. Les résultats en fin d'étude ont montré une guérison ou une excellente réponse dans 100% des cas (29/29) dans le groupe mupirocine versus 93% (27/29) dans le groupe érythromycine (différence non significative). Cette réponse avait tendance à être plus rapide dans le groupe mupirocine (différence non significative). Il n'était observé aucune rechute au cours du suivi à 1 semaine.

Aucun effet indésirable n'a été observé dans le groupe mupirocine alors que 5 épisodes de diarrhées de faible intensité imputés au traitement étaient notés dans le groupe érythromycine (sans nécessité de modification du traitement).

- Barton 1989 [32]

Dans une étude en ouvert, 97 enfants de 3 mois à 16 ans ayant un impétigo primitif (sans limitation sur la sévérité de l'atteinte) ont été traités par mupirocine 2% pommade (PEG) 3 fois par jour ou érythromycine *per os* 40 mg/kg/jour pendant 7 jours. Le taux de guérison ou d'amélioration en fin d'étude était de 96% dans le groupe mupirocine versus 90% dans le groupe érythromycine (pas d'analyse statistique). La "guérison bactériologique" était observée dans 71% des cas versus 65%, respectivement. Dans le sous-groupe staphylocoque, la guérison clinique était observée dans 97% des cas (38/39) dans le groupe mupirocine contre 89% (34/38) dans le groupe érythromycine (pas d'analyse statistique). Sept malades du groupe érythromycine étaient porteurs d'un germe résistant à l'érythromycine. Malgré cela, 6 de ces malades ont guéri. Sur les 31 malades porteurs d'un germe sensible à cet antibiotique, 2 n'ont pas été améliorés. Neuf malades traités par érythromycine ont rechuté dans le mois qui a suivi contre 3 traités par mupirocine ($p=0,05$).

Huit malades dans le groupe érythromycine ont présenté des effets indésirables imputés au traitement (troubles digestifs) contre 4 dans le groupe mupirocine (effets locaux et digestifs) (différence non significative).

- Mertz 1989 [33]

Dans une étude en simple aveugle, 75 enfants ayant un impétigo non sévère (moins de 7 lésions), ont été traités soit par mupirocine 2% pommade x 3 fois par jour soit par érythromycine *per os* 30 à 50 mg/kg/jour en 2 prises pendant 8+/-1 jours (14 maximum). Vingt-deux enfants ont été non évaluables (29%). Une guérison a été observée dans 93% des cas dans le groupe mupirocine versus 96% (différence non significative). Le taux de "guérison bactériologique" dans le sous-groupe staphylocoque était de 88% (22/25) dans le groupe mupirocine versus 37% (7/19) dans le groupe érythromycine ($p<0,01$). Dans le sous-groupe streptocoque, la différence n'était pas significative (89% versus 72%).

Aucun effet indésirable imputé aux traitements n'a été noté.

- McLinn 1990 [34]

Dans une étude en ouvert, 60 malades de plus de 6 mois (population non décrite) ayant un impétigo primitif localisé ou une pyodermite, ont été traités par mupirocine 2% pommade (PEG) 3 fois par jour ou par érythromycine *per os* 30 à 40 mg/kg/jour (ou 200 à 400 mg/jour) en 3 prises/jour. L'efficacité, évaluée par un score composite clinique, était non différente entre les deux traitements. Un autre score (évaluation globale de l'investigateur) prenant en compte à la fois l'efficacité et la tolérance a montré une supériorité de la mupirocine ($p=0,01$), liée à une meilleure tolérance (aucun effet indésirable contre 4 pour l'érythromycine, essentiellement digestifs, ayant entraîné 2 arrêts de traitement et 2 diminutions de posologie). La guérison bactériologique était obtenue dans 100% des cas dans les deux groupes.

- Britton 1990 [35]

Dans une étude en double insu, 54 enfants (48 évaluables) de moins de 2 mois à 11 ans, ayant un impétigo léger (surface < 4 cm²), modéré (4 à 36 cm²), ou sévère (>36 cm²) ont été traités par mupirocine 2% pommade 3 fois par jour ou érythromycine *per os* 40 mg/kg/jour en 4 prises. Le taux de réponse clinique était non

significativement différent entre les deux groupes (91% versus 92%). Les deux échecs du groupe mupirocine concernaient des atteintes sévères.

Des effets indésirables mineurs ont été notés chez 11 malades, répartis de façon égale entre les deux groupes. L'observance était meilleure pour le traitement topique (3 applications/jour mupirocine ou son placebo réalisée dans 85% des cas) par rapport au traitement oral (4 prises/jour d'érythromycine ou de son placebo dans 65% des cas).

- Esterly 1991 [36]

Dans une étude en ouvert, 48 enfants de 3 mois à 14 ans ayant un impétigo (1 à 20 lésions), ont été traités par mupirocine ou érythromycine (modalités non précisées). Trois malades n'ont pas pu être évalués en fin d'étude. Une guérison clinique ou une amélioration des lésions a été observée dans 95% des cas dans le groupe mupirocine contre 90% dans le groupe érythromycine (pas d'analyse statistique).

Aucun effet indésirable imputé à la mupirocine n'a été noté alors que 3 malades ont présenté des effets possiblement liés à l'érythromycine.

- Dagan 1992 [37]

Dans une étude en double insu, 102 enfants (89 évaluable à 1 semaine) de 3 mois à 15 ans ayant un impétigo (surface atteinte < 50 cm²), ont été traités par mupirocine 2% pommade (PEG) 3 fois par jour ou par érythromycine *per os* 50 mg/kg/jour (3 prises) pendant 7 jours. Douze malades (12%) ont été perdus de vue. A une semaine, le taux de réponse clinique dans le groupe mupirocine était significativement supérieur à celui du groupe érythromycine (98% versus 77%, p<0,05). Dans le groupe érythromycine, la principale cause d'échec était une infection liée à un staphylocoque résistant à cet antibiotique (47%).

Quatre-vingt enfants ont été évalués lors d'une visite de suivi, une semaine après l'arrêt du traitement : 7/35 (20%) ont rechuté dans le groupe érythromycine versus 4/45 (9%) dans le groupe mupirocine (différence non significative, manque de puissance). Les effets indésirables étaient plus importants dans le groupe érythromycine (32%, surtout troubles digestifs) par rapport au groupe mupirocine (14%).

- Rice 1992 [38]

Dans une étude en ouvert, 93 enfants (83 évaluable) de 3 mois à 16 ans (moyenne 4,4 ans) ayant un impétigo (sans limite de sévérité), ont été traités par mupirocine 2% pommade 3 fois par jour ou par érythromycine *per os* 40 mg/kg/jour (4 prises) pendant 10 jours. Le taux de réponse clinique était de 100% dans les deux groupes et le taux de guérison bactériologique était de 95% dans les deux groupes. La durée d'obtention de guérison était de 8,7 et 8,4 jours, respectivement. Le coût moyen du traitement était plus faible pour l'érythromycine par rapport à la mupirocine (p<0,05). Le nombre de jours perdus soit d'école soit de travail pour les parents était en moyenne de 1,9 jours dans le groupe érythromycine versus 0,6 jour dans le groupe mupirocine (p=0,04). La observance était bonne dans les deux groupes. Les effets indésirables généraux, notamment digestifs, étaient plus fréquents dans le groupe érythromycine (41% versus 5%, p=0,0003), des effets indésirables locaux étaient observés dans 20% des cas dans le groupe mupirocine et dans 5% des cas dans le groupe érythromycine (différence non significative).

Etudes versus autre antibiothérapie générale : 3 études

- Arredondo 1987 [39]

Dans une étude en ouvert, 61 enfants (âge moyen 7 ans) ayant une infection cutanée primitive (majoritairement un impétigo) ont été traités soit par mupirocine 3 fois par jour soit par dicloxacilline *per os* 250 mg x 4/jour pendant 5 à 10 jours. Une guérison clinique était observée dans 100% des cas sous mupirocine versus 93,5% sous dicloxacilline (différence non significative), une « guérison bactérienne » étant constatée dans 100% des cas versus 97% (différence non significative). Aucun effet indésirable n'était noté dans le groupe mupirocine alors que 3 cas de troubles digestifs étaient observés sous dicloxacilline.

- Bass 1997 [40]

Dans une étude en double insu, 32 enfants de 3,8 ans en moyenne (analyse sur 26 enfants) ayant un impétigo (type/extension/sévérité non précisés) ont été traités par mupirocine 2% pommade 3 fois par jour (n=7), bacitracine 3 fois par jour (n=9) ou céphalexine *per os* 50 mg/kg/jour (n=10) en 3 prises pendant 10 jours. Les résultats de cette petite étude ont montré une efficacité clinique non différente entre la mupirocine et la

céphalexine (guérison ou amélioration dans 100% des cas), et une efficacité significativement inférieure par rapport à chacun des deux autres traitements pour la bacitracine (6 échecs).

L'article ne fait état d'aucun effet indésirable.

- Rist 2002 [41]

Dans une étude en double insu, 159 malades de 9 à 87 ans, (âge moyen 40 ans) ayant un eczéma impétiginisé, ont été traités soit par mupirocine crème (calcium cream) 3 fois par jour ou par céphalexine orale 250 mg 4 fois par jour pendant 10 jours. L'efficacité (évaluation « per protocole ») n'était pas différente entre les deux groupes avec une amélioration clinique dans 89% des cas sous mupirocine versus 82% sous céphalexine ($p=0,29$). La réponse bactériologique (évaluation en intention de traiter) était significativement plus importante dans le groupe mupirocine: 50% versus 28% respectivement ($p=0,005$).

Le nombre d'événements indésirables possiblement liés aux traitements n'était pas différent entre les deux groupes (9% versus 13%), les effets les plus fréquemment rapportés étant d'ordre digestif (nausées, diarrhée).

2.1.4.3 Autres antibiotiques locaux (néomycine, polymyxine B, tétracyclines)

En dehors des études présentées ci-dessus évaluant l'efficacité de la néomycine ou de la polymyxine B en association avec d'autres molécules, aucune étude n'a évalué correctement l'efficacité de ces molécules seules dans le traitement de l'impétigo primitif ou secondaire.

2.1.4.4 Méta-analyse

Une revue systématique incluant une méta-analyse des traitements de l'impétigo a été récemment publiée [42]. Sur les 355 études identifiées par les auteurs, seules 16 vérifiaient l'ensemble des critères d'inclusion dans la méta-analyse. Tous les essais inclus dans cette méta-analyse avaient été identifiés par notre recherche bibliographique. Les traitements topiques dans leur ensemble étaient plus efficaces que le véhicule/placebo ($OR=2,69$ IC à 95%=1,49 à 4,86). Les traitements topiques avaient une discrète supériorité (à la limite de la significativité $OR=0,48$ IC à 95% =0,23 à 1) par rapport aux antibiotiques oraux (essentiellement l'érythromycine). Il n'existait pas de différence significative entre mupirocine et acide fusidique ($OR=1,76$ IC à 95%=0,77 à 4,03).

2.2 FOLLICULITES SUPERFICIELLES (OSTIO-FOLLICULITE) ET FURONCLES A L'EXCEPTION DES FORMES RECIDIVANTES (FURONCULOSES)

2.2.1 Etiologie

Une folliculite est une infection aiguë superficielle du follicule pilo-sébacé (ostio-folliculite), alors que le furoncle est une infection profonde et nécrosante du follicule pilo-sébacé. Le germe responsable est en règle le staphylocoque doré, dont le portage chronique (foyer nasal, périnée, plaies) peut favoriser les récives. D'autres micro-organismes peuvent être à l'origine de folliculites (bacilles à Gram négatifs, levures).

Des facteurs favorisant peuvent exister :

- locaux (macération, traumatisme, hygiène déficiente, corticothérapie locale),
- généraux (diabète, obésité, déficit immunitaire).

2.2.2 Diagnostic

Le diagnostic est clinique :

- ostio-folliculite : pustule centrée par un poil, reposant sur une base inflammatoire,
- furoncle : nodule inflammatoire centré par un poil puis surmonté par une pustule. L'évolution se fait en quelques jours vers la collection, puis l'évacuation du "bourbillon central" nécrotique, laissant place à une ulcération hémorragique et/ou purulente.

Les localisations préférentielles sont les zones pileuses et/ou les zones de frottements, de macération.

Les examens complémentaires sont inutiles en pratique quotidienne.

2.2.3 Evolution

La guérison se fait en quelques jours pour la folliculite ; elle est plus longue (2 semaines) pour le furoncle qui laisse une cicatrice déprimée.

Les complications sont :

- furunculose : récurrences de furoncles sur plusieurs mois ou années, faisant rechercher un portage chronique chez le patient et son entourage ;
- anthrax parfois : confluence de plusieurs furoncles formant un placard, avec possibilité de signes généraux. L'évolution est lente et nécessite un traitement par voie générale, et souvent un geste chirurgical ;
- staphylococcie maligne de la face : dermo-hypodermite aiguë du visage avec signes généraux marqués, risque de thrombophlébite du sinus caverneux. Les complications sont exceptionnelles mais graves, en général secondaires à la manipulation d'un furoncle de la région médio-faciale ;
- complications générales exceptionnelles: septicémie sur terrain fragilisé, endocardite bactérienne, ostéomyélite.

2.2.4 Prise en charge

Ne sont présentées que les études contrôlées randomisées . Les études ont inclus tout à la fois des infections cutanées primitives ou secondaires (ostio-folliculite, furoncle, paronychie, autres pyodermites) dont des impétigos.

2.2.4.1 Acide fusidique

Etudes versus mupirocine : 4 études

- Gilbert 1989 [43]

Dans une étude en double insu, 70 malades (pas de description de la population) ayant une infection cutanée primitive ou secondaire (45 impétigos primitifs ou secondaires, 16 folliculites/furoncles, 9 ulcères), ont été traités soit par acide fusidique 2% soit par mupirocine 2% (PEG) en pommade, à raison de 3 applications par jour pendant 7 jours. Aucune analyse statistique n'a été effectuée. Les pourcentages de guérison et/ou d'amélioration à une semaine étaient de 94% versus 97%, respectivement. L'analyse des résultats en fonction des pathologies n'a pas été réalisée, mais se révélerait de toute façon sans intérêt, les effectifs dans chacun des sous-groupes étant trop limités. Sur le plan bactériologique, la différence observée était probablement non significative : 97% versus 87% respectivement (pas d'analyse statistique). Aucun effet indésirable n'a été noté dans chacun des deux groupes.

- Morley 1988 [44]

Dans une étude en ouvert, 354 malades de 1 à 92 ans (moyenne autour de 33 ans) ayant une infection cutanée superficielle (primitive = impétigo primitif, folliculite, paronychie – secondaire = lésions traumatiques infectées, dermatose impétiginisée - autres infections, non précisées) ont été traités par l'un des deux produits sous forme de pommade une fois par jour sur les zones sous occlusion (pansement) ou 3 fois par jour sur les zones non occluses pendant 7 jours. Les résultats ont montré une efficacité équivalente, toutes infections confondues : résultat jugé satisfaisant dans 86,4% des cas dans le groupe acide fusidique versus 85,9% dans le groupe mupirocine. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en fonction des types de pathologie (infections primitives, infections secondaires, impétigo), sauf pour le sous-groupe "autres infections" dans lequel l'acide fusidique était plus efficace : 97,6% de réponse satisfaisante versus 81,6% respectivement (p<0,05). L'efficacité bactériologique était globalement non différente entre les deux groupes. La réponse clinique ne semblait pas corrélée au caractère sensible ou résistant des bactéries isolées.

La tolérance était bonne avec arrêt du traitement dans un cas dans chacun des deux groupes. Les effets indésirables étaient cependant plus nombreux dans le groupe mupirocine (7,4% versus 1%). Il s'agissait essentiellement de problèmes d'ordre cosmétique (8/12). Une réaction jugée allergique a été constatée dans le groupe acide fusidique.

- White 1989 [45]

Dans une étude en simple aveugle, multicentrique, 413 malades (390 évaluables) de 11 mois à 84 ans, avec une infection cutanée superficielle primitive (40% impétigo) ou secondaire (sauf ulcère de jambe), susceptibles d'être traités par antibiothérapie locale, ont été traités soit par acide fusidique 2% en pommade 3 fois par jour, soit par mupirocine 2% (PEG) en pommade 2 fois par jour pendant 7 jours. Les deux traitements ont montré une efficacité clinique comparable : évolution favorable 93% groupe acide fusidique versus 97% groupe mupirocine (différence non significative). La mupirocine a été plus efficace dans les sous-groupes "infection primitive" (98% versus 91%, $p < 0,01$) et "impétigo" (99% versus 88%, $p < 0,01$). Le taux d'élimination des germes retrouvés sur les prélèvements initiaux était similaire entre les deux groupes (89% acide fusidique versus 93% mupirocine). L'efficacité bactériologique (élimination du germe) sur les germes considérés comme pathogènes (staphylocoque doré et streptocoque bêta-hémolytique) était supérieure dans le groupe mupirocine versus acide fusidique (96% versus 88%, $p = 0,03$).

La tolérance était globalement bonne dans les deux groupes (prurit, picotements, brûlures dans 6 cas groupe mupirocine, 2 cas groupe acide fusidique).

- Sutton 1993 [46]

Cette étude a regroupé deux études randomisées (en ouvert) comparant acide fusidique 2% crème et mupirocine 2% pommade, l'une dans des "infections cutanées superficielles" [47], l'autre dans des "impétigos de la face" [48]. Ces deux études ont montré chacune une efficacité clinique et bactériologique similaire des deux traitements. Après regroupement des effectifs des deux études (383 malades âgés de 1 mois à 89 ans), division en 4 sous-groupes cliniques (infection superficielle du corps, impétigo du corps, infection superficielle de la face, impétigo de la face), redéfinition des critères d'évaluation et prise en compte de la satisfaction des malades, il est apparu que l'acide fusidique était plus efficace que la mupirocine, globalement ($p < 0,01$) et dans chacun des 4 sous-groupes cliniques ($p = 0,01$ à $p < 0,05$). L'évaluation économique qui était la finalité de cet article a montré un coût significativement plus élevé pour la mupirocine. L'auteur a conclu à une supériorité coût/efficacité nette (40% à 80%) de l'acide fusidique.

Etudes versus antibiothérapie générale : 2 études

- Macotella-Ruiz 1988 [49]

Dans une étude en double-aveugle, 40 malades (âge moyen : 22 et 25 ans) ayant une infection cutanée staphylococcique ou streptococcique de type impétigo ou furonculose, ont été traités soit par acide fusidique en crème à raison d'une application par jour (avec une compresse par dessus), soit par dicloxacilline per os 500 mg 2 fois par jour pendant au maximum 14 jours. Les résultats ont montré un taux de guérison similaire dans les deux groupes.

- Pakrooh 1977 [50]

Dans une étude en "double insu" du traitement topique (mais pas de placebo oral), 90 malades de 5 à 74 ans ayant une infection des tissus mous (plaie infectée, paronychie, abcès/furoncle), ont été traités par acide fusidique 2% en pommade 1 fois par jour ou antibiothérapie générale (clindamycine 150 mg 4 fois par jour, érythromycine 250 mg 4 fois par jour ou flucloxacilline 250 mg 4 fois par jour) associé à une pommade placebo. Le traitement était poursuivi pendant 5 jours, un drainage chirurgical était réalisé dans plus de la moitié des cas dans les deux groupes). La durée de guérison a été de 7,1 jours dans le groupe acide fusidique versus 9,7 jours dans le groupe antibiothérapie générale ($p < 0,01$). La différence était significative pour les sous-groupes abcès/furoncle (7,2 jours versus 9,6 jours, $p < 0,05$) et paronychie (6,2 jours versus 10,6 jours, $p < 0,01$), mais dans ce dernier sous-groupe, il faut noter qu'un drainage chirurgical a été réalisé dans 74% des cas dans le groupe acide fusidique et dans 50% des cas dans le groupe antibiothérapie générale (différence non significative), ce qui a peut-être participé au résultat final en faveur de l'acide fusidique.

Aucun effet indésirable n'a été signalé dans le groupe acide fusidique, 2 malades sous clindamycine et 1 sous flucloxacilline ont présenté une diarrhée.

Etudes versus triméthoprime-polymyxine B [51, 52]

Ces études seront présentées brièvement du fait de la non disponibilité en France de l'association de produits utilisés comme comparateurs. Elles ont montré que cette association était plus efficace que l'acide fusidique.

Etudes acide fusidique pommade versus crème : 2 études.

- Balwin 1981 [53]

Chez 507 patients (487 évaluable) de 4 mois à 91 ans, ayant une infection cutanée primitive ou secondaire (abcès/furoncle, impétigo, paronychie, plaie ou autre infection secondaire, brûlure), le taux de succès a été de 90% avec la pommade versus 92% avec la crème, et la durée de guérison de 7,1 jours versus 7,7 jours respectivement.

Une réaction cutanée légère de type non précisé a été observée dans le groupe pommade (mais pas de réaction lors de l'utilisation de la crème).

- Pakrooh 1980 [54]

Chez 101 malades de 6 à 74 ans, atteints d'infections cutanées (abcès/furoncle, paronychie, plaie surinfectée), les deux types de topique ont été appliqués 2 ou 3 x/jour si pas d'occlusion, 1 x par jour si occlusion par pansement. Une antibiothérapie générale était prescrite en cas d'infection sous-jacente patente. Elle a été plus souvent prescrite dans le groupe pommade ce qui interdit toute conclusion quand à l'efficacité du traitement local. La durée de guérison a été non différente entre les deux groupes : 7,7 jour versus 7,9 jour.

Aucun effet indésirable n'a été noté.

2.2.4.2 Mupirocine

Etudes versus véhicule: 1 étude en double insu

- Orecchio 1986 [55]

Trois cent quatre malades de tous âges atteints d'une infection cutanée superficielle primitive ou secondaire, ont été traités par mupirocine ou son véhicule à raison de trois applications /jour pendant 10 jours. Le pourcentage de succès (guérison ou amélioration) était de 85% dans le groupe mupirocine versus 51% dans le groupe témoin ($p < 0,001$). La guérison bactérienne était de 80% versus 52% ($p < 0,001$).

Sous mupirocine, 3 malades ont présenté des effets indésirables : 1 érythème et 1 œdème ayant conduit à l'arrêt du traitement, 1 éruption légère.

- Pappa 1990 [56]

Cet article contient une synthèse de plusieurs études contrôlées (nombre non précisé) versus véhicule et randomisées, menées par le laboratoire commercialisant la mupirocine. Les résultats concernent 163 sujets (pas de description de la population) ayant divers types d'infections cutanées superficielles. Seuls 124 sujets étaient analysables, dont 100 avaient un impétigo primitif ou secondaire, les autres pathologies n'étant pas précisées. Les patients étaient traités par mupirocine pommade à raison de 3 applications par jour pendant 7 à 9 jours. Les résultats montrent une réponse clinique favorable (c'est à dire une guérison ou une amélioration) dans 98% des cas dans le groupe mupirocine contre 80% dans le groupe véhicule ($p < 0,01$). Aucun effet indésirable lié au médicament n'a été rapporté dans les deux groupes.

Etudes versus acide fusidique: 4 études (cf supra)

Etudes versus autre antibiothérapie locale (hors acide fusidique) : 2 études en double-aveugle

- Wilkinson 1988 [57]

Cinquante malades (pas de description de la population) ayant une infection cutanée primitive ou secondaire (impétigo, pyodermites et ulcères), ont été traités soit par mupirocine (forme galénique non précisée) soit par polymyxine B + néomycine à raison de 3 applications par jour pendant 7 jours. Les ulcères de jambes jugés surinfectés étaient largement représentés dans les deux groupes (50% et 38%). Les infections dites sévères étaient plus nombreuses dans le groupe mupirocine (21%) par rapport au groupe contrôle (8%). Cinq malades n'ont pas pu être évalués (10%). Les résultats ont montré une meilleure efficacité de la mupirocine avec une guérison ou une amélioration des lésions dans 96% des cas (21/22) contre 78% (18/23) dans le groupe polymyxine B + néomycine. Aucune analyse statistique n'a été réalisée. Sur le plan bactériologique, le taux de

négativation des prélèvements était de 100% des cas dans le groupe mupirocine contre 87% dans le groupe polymyxine B + néomycine (pas d'analyse statistique).

La tolérance était bonne, aucun effet indésirable n'ayant été imputé à la mupirocine et une éruption dans le groupe polymyxine B + néomycine, imputée au traitement, et ayant nécessité l'arrêt de celui-ci.

- Bass [40]

Une étude versus bacitracine (non disponible en France) a été publiée (cf infra).

Etudes versus antibiothérapie générale

Etudes versus érythromycine : 3 études contrôlées, randomisées

- Villiger 1986 [58]

Dans une étude en ouvert, 200 malades âgés de 1 à 78 ans, dont 50% ayant moins de 12 ans et présentant une infection cutanée primitive (impétigo, furoncle) ou secondaire (plaie, eczéma, ulcère ou brûlure surinfectés) ont été traités soit par mupirocine 2% pommade (PEG) 3 fois par jour, soit par érythromycine ou flucloxacilline (distribution non randomisée) aux doses "usuelles" par voie orale pendant 4 à 10 jours. Une guérison ou une amélioration clinique a été observée dans respectivement 86% et 13% des cas dans le groupe mupirocine versus 71% et 23% dans le groupe antibiothérapie générale (47% et 26% érythromycine, 76% et 23% flucloxacilline). La différence entre les deux groupes était significative ($p < 0,05$), liée aux 26% d'échec dans le groupe érythromycine (N=19).

Les auteurs n'ont pas donné d'information concernant la tolérance des traitements.

- Dux 1986 [59]

Dans une étude randomisée menée en simple aveugle, 149 malades ayant 30 ans d'âge moyen, ont été traités pour une infection cutanée primitive ou secondaire justifiant une antibiothérapie générale, soit par mupirocine 3 fois par jour, soit par antibiothérapie générale (érythromycine 250 mg 4 fois par jour ou cloxacilline 250 mg 4 fois par jour) pendant 7 jours. Le critère de choix de l'antibiothérapie générale n'était pas identifié. Une guérison clinique a été observée dans 81% des cas dans le groupe mupirocine versus 70% et 65% sous antibiothérapie générale (pas d'analyse statistique).

Un prurit a été observé sous mupirocine et un cas de douleurs abdominales sous érythromycine.

- Gratton 1987 [60] :

Dans une étude en ouvert, 60 malades (population non décrite) présentant une infection cutanée superficielle primitive ou secondaire (très hétérogène), ont été traités soit par mupirocine 3 fois par jour soit par érythromycine *per os* 250 mg 4 fois par jour pendant 7 jours. Une guérison ou une amélioration était observée dans 97% des cas dans le groupe mupirocine versus 82% dans le groupe érythromycine (pas d'analyse statistique). Une guérison bactériologique était notée dans 100% des cas dans le groupe mupirocine contre 81% dans le groupe érythromycine.

Aucun effet indésirable n'était noté dans le groupe mupirocine alors que 8 malades ont rapporté des effets indésirables (essentiellement d'ordre digestif) dans le groupe érythromycine, un malade ayant dû interrompre le traitement en raison de ces effets indésirables.

Etude versus autre antibiothérapie générale : 1 étude

- Welsh 1987 [61]

Dans une étude en ouvert, 60 malades (pas de description de la population, 10 perdus de vue) présentant des infections cutanées primitives ou secondaires (hétérogènes) non sévères, ont été traités par mupirocine 3 fois par jour versus ampicilline *per os* 500 mg 4 fois par jour pendant 5 à 10 jours (14 jours maximum). Un succès clinique (guérison ou amélioration) a été observé dans 96% des cas dans le groupe mupirocine versus 78% des cas dans le groupe ampicilline ($p = 0,05$). Une guérison bactériologique a été obtenue dans 92,5% des cas versus 50%, et en ne tenant compte que des prélèvements retrouvant un staphylocoque doré dans 96% des cas versus 55% ($p < 0,001$).

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans cette étude.

2.2.4.3 Autres antibiotiques locaux (néomycine, polymyxine B, tétracyclines)

En dehors des études présentées ci-dessus évaluant l'efficacité de l'association néomycine-polymyxine B, aucune étude n'a évalué correctement l'efficacité de ces molécules seules dans le traitement des infections cutanées superficielles bactériennes.

2.3 DIVERS

2.3.1 Infections cutanées superficielles à corynébactéries (érythrasma, trichobactériose, kératolyse ponctuée plantaire)

L'érythrasma est un intertrigo à *Corynebacterium minutissimum* atteignant les grands plis ano-génito-cruraux, axillaires ou sous-mammaires et/ou les petits plis (espaces inter-orteils). Cliniquement, il réalise un placard érythémateux avec une composante chamois ou orangé. Le diagnostic repose sur l'existence d'une fluorescence rouge corail en lumière de Wood et éventuellement une culture bactériologique (habituellement non nécessaire). Il peut être associé à une dermatophytie ou une autre mycose des plis.

La trichobactériose est une folliculite à corynébactéries (axillaire, thoracique antérieure...). La kératolyse ponctuée plantaire est une atteinte cutanée sous forme de petits "puits" ponctuant la surface plantaire. Elle est très fréquente, favorisée par une hypersudation plantaire et le port de chaussures fermées.

Un seul essai randomisé, en double insu, étudiant l'efficacité d'une antibiothérapie locale dans l'érythrasma a été identifié [62]. L'efficacité de l'acide fusidique en crème a été comparée à celle de l'érythromycine per os chez 86 patients ayant un érythrasma, traités pendant 14 jours. Une guérison ou une amélioration a été observée dans 87% dans le groupe acide fusidique crème + placebo oral, 77% des cas dans le groupe érythromycine per os + crème placebo, et 42% dans le groupe double placebo. Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements antibiotiques qui sont significativement plus efficaces que le placebo ($p=0,01$).

Dans les traités de dermatologie, en dehors de l'acide fusidique topique, l'érythromycine locale, la clindamycine locale ou les azolés sont recommandés dans la prise en charge des infections cutanées à corynébactéries (hors AMM).

Il n'a pas été trouvé d'essai thérapeutique comparatif dans le traitement de la trichobactériose ou de la kératolyse ponctuée plantaire.

2.3.2 Intertrigos à bacilles à Gram négatif

Le siège de cet intertrigo lié à *Pseudomonas aeruginosa*, parfois associé à *Proteus mirabilis*, est interdigito-plantaire. Une atteinte à dermatophyte ou une autre mycose est souvent associée. L'atteinte est en règle unilatérale, macérée, malodorante, avec écoulement de couleur bleu-vert caractéristique. Les lésions apparaissent rapidement en quelques jours, sont érosives et douloureuses et résistent à un traitement antifongique local.

Aucun essai randomisé contrôlé étudiant l'efficacité d'une antibiothérapie locale dans cette pathologie n'a été identifié.

2.3.3 Dermite infectieuse du mamelon

Une étude randomisée a été identifiée dans ce cadre:

- Livingstone 1999 [63]

Dans une étude en ouvert, 84 mères allaitantes ayant une surinfection du mamelon (staphylocoque doré trouvé à la culture) : mamelon craquelé, fissuré ou ulcéré +/- exsudat purulent, ont été randomisées en 4 groupes :

- 1) technique d'allaitement optimal seule,
- 2) mupirocine 2% pommade après chaque tétée,

- 3) acide fusidique pommade après chaque tétée,
- 4) antibiothérapie per os par cloxacilline ou érythromycine 500 mg/6h.

Ces 4 schémas étaient prévus pour une durée de 10 jours. Une guérison ou une amélioration des lésions a été observée dans 9%, 16%, 36% et 79% des cas, respectivement ($p=0,0001$). Une mastite s'est développée dans 25% des cas sous traitement local et dans 5% des cas sous antibiothérapie générale.

Les auteurs n'ont pas signalé d'effet indésirable attribué aux traitements.

Dans cette situation particulière, les auteurs ont donc préconisé un traitement par antibiothérapie générale, celui-ci se montrant supérieur pour traiter les lésions et pour prévenir une mastite.

2.4 CONCLUSION

La synthèse des essais présentés ci-dessus montre que :

- Les essais thérapeutiques les plus nombreux concernent les infections cutanées superficielles majoritairement à staphylocoque doré et/ou à streptocoque. Dans l'érythrasma et les intertrigos à bactéries à Gram négatif, en l'absence d'essai thérapeutique, seul un accord professionnel est actuellement possible.
- les articles analysés sont globalement anciens (>10 ans), souvent méthodologiquement discutables (études en ouvert ou en simple aveugle, formation de sous-groupes a posteriori, 1 seule analyse en intention de traiter, analyse statistique manquante...).
- les populations incluses, lorsqu'elles sont décrites, sont hétérogènes : populations adultes ou pédiatriques exclusives, ou au contraire mélangées. Les études retenues n'ont inclus que des sujets non immunodéprimés.
- le type d'infection est également hétérogène :
En dehors des études portant exclusivement sur le traitement de l'impétigo primitif ou secondaire, les essais incluent des infections beaucoup plus hétérogènes, primitives ou secondaires. La plupart des essais ont inclus des sujets ayant une infection cutanée superficielle d'extension modérée, excluant les infections très étendues et d'évolution très rapide, parfois les impétigos bulleux.
- les schémas thérapeutiques proposés sont assez homogènes : 2 ou surtout 3 applications par jour pendant 1 à 2 semaines au maximum.

Les résultats montrent en résumé :

1. Par rapport au placebo (en général l'excipient)

- L'acide fusidique a montré une efficacité clinique et bactériologique significativement supérieure au placebo, mais cela n'a été bien montré que très récemment, dans une seule étude.
- La mupirocine n'a montré qu'une efficacité clinique modérée mais une efficacité bactériologique supérieure au placebo.

2. Entre formes galéniques

- Les deux formes galéniques pommade et crème de l'acide fusidique paraissent avoir une efficacité équivalente, le choix entre les deux étant donc d'ordre cosmétique.
- La mupirocine n'existe que sous forme pommade.

3. Par rapport à une antibiothérapie générale

- L'efficacité de l'acide fusidique est trop insuffisamment évaluée pour pouvoir conclure.
- La mupirocine a une efficacité clinique et bactériologique au moins équivalente à celle de l'érythromycine, parfois supérieure, en raison de la fréquence des germes résistants à l'érythromycine. On peut s'interroger sur la validité actuelle de l'érythromycine comme comparateur étant donné le taux de résistance du staphylocoque doré à cet antibiotique. La tolérance (en particulier digestive) est par

ailleurs meilleure sous mupirocine. La comparaison avec d'autres antibiotiques généraux est insuffisamment évaluée pour pouvoir conclure.

4. Entre acide fusidique et mupirocine

- L'acide fusidique et la mupirocine ont une efficacité clinique et bactériologique ainsi qu'une tolérance globalement équivalente. Les schémas thérapeutiques sont les mêmes (le plus souvent 3 applications par jour dans les essais). Le risque de sélection de germes résistants existe avec les deux molécules, surtout pour des traitements prolongés. La part de résistance liée à l'utilisation d'acide fusidique par voie topique reste à quantifier, notamment en France. Par ailleurs, l'acide fusidique est utilisé par voie générale alors que la mupirocine ne l'est pas.

3 ERADICATION DU PORTAGE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DANS LE CADRE DE LA PREVENTION DES INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES CUTANÉES RÉCIDIVANTES (FOLLICULITES, FURONCULOSES, IMPETIGO)

3.1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

Deux essais randomisés ont étudié l'efficacité d'un traitement antibiotique local (mupirocine en pommade nasale) des gîtes bactériens en prévention des infections cutanées staphylococciques récidivantes (en dehors du cadre des services de réanimation ou d'hémodialyse) :

- Leigh 1993 [64]

Dans une étude randomisée portant sur 99 patients dans le cadre d'infections cutanées staphylococciques récidivantes familiales (26 familles, 32 cas, 67 patients contact), ont été comparées la mupirocine pommade nasale versus la chlorhexidine/néomycine crème appliqués matin et soir pendant 7 jours dans les récessus narinaires antérieurs. Une toilette quotidienne avec un savon antiseptique à la chlorhexidine était associée, de même que l'application d'une poudre antiseptique à la chlorhexidine sur les autres gîtes potentiels. A J8, le taux d'éradication du staphylocoque doré a été de 95% dans le groupe mupirocine versus 61% dans le groupe chlorhexidine/néomycine (pas d'analyse statistique). Une re-colonisation était observée à J91 pour 57% des patients dans le groupe mupirocine contre 89%, dans le groupe chlorhexidine/néomycine. 56% des familles ne présentaient plus de récurrence dans le groupe mupirocine contre 27% dans le groupe contrôle, mais il est à noter que la durée du suivi était impossible à identifier.

- Raz 1996 [65]

Dans une étude randomisée chez 34 patients immunocompétents (âge moyen : 25 ans, 8 à 52 ans) ayant des infections cutanées récidivantes (en moyenne 4 dans la dernière année), tous les patients étaient initialement traités par mupirocine pommade nasale pendant 5 jours, puis de façon randomisée, soit par mupirocine, soit par placebo 5 jours par mois pendant 1 an. Le nombre total de prélèvements nasaux positifs a été de 22 dans le groupe mupirocine versus 83 dans le groupe placebo ($p < 0,001$) et le nombre d'infections cutanées a été respectivement de 26 et 62 ($p < 0,002$). Huit patients sur 17 avaient des prélèvements négatifs dans le groupe mupirocine contre 2/17 dans le groupe placebo. La persistance de prélèvements positifs était associée à une plus grande fréquence d'infection cutanée (1/10 versus 24/24, $p < 0,01$). Une souche bactérienne résistante à la mupirocine a été retrouvée chez un sujet. Aucun effet indésirable n'a été rapporté.

4 ANTIBIOTHERAPIE LOCALE DANS LA VARICELLE, L'HERPES RECURRENT OU LE ZONA NON COMPLIQUES.

Dans le cadre de la conférence de consensus de mars 1998 sur la prise en charge des infections à virus varicelle zona (VZV), le problème des traitements locaux a été abordé [66]. Les recommandations à ce sujet sont les suivantes :

« Des douches et des bains quotidiens ou biquotidiens à l'eau tiède avec un pain, savon ou lavant dermatologique, ne contenant pas d'antiseptique, sont recommandés pour assurer les soins locaux. La

chlorhexidine en solution aqueuse est utile pour prévenir la surinfection. Aucun autre produit (talc, crème, pommade, gel) ne doit être appliqué sur la peau. Il ne faut pas utiliser de topiques antibiotiques, antiviraux, antiprurigineux et anesthésiques. Des ongles propres et coupés court réduisent le risque de surinfection bactérienne. En cas de surinfection cutanée, une antibiothérapie à la fois antistaphylococcique et antistreptococcique doit être prescrite par voie orale ».

5 PLAIES CUTANÉES

5.1 PLAIES CHRONIQUES (ESCARRES, ULCÈRES DE JAMBE ET PIED DIABÉTIQUE)

5.1.1 Escarres

La recherche bibliographique ne retrouve aucun essai thérapeutique démontrant l'intérêt de l'antibiothérapie locale dans la prise en charge des escarres constituées infectées ou non.

Une conférence de consensus sur le thème "Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé" a eu lieu en France en novembre 2001 [67]. Cette conférence de consensus a été parrainée par l'ANAES avec le partenariat de nombreuses Sociétés et Associations concernées par cette pathologie. Le chapitre "traitement de l'escarre infectée" du texte long permet de faire la synthèse sur l'utilisation des antibiotiques locaux dans cette indication:

"C'est bien entendu à partir de la contamination des micro-organismes que se développent les infections. Ceci est à la base des pratiques de soins destinées à limiter cette contamination massive par la détersion. Ni les antiseptiques, ni les antibiotiques n'ont place dans cette prévention.

L'infection, suspectée sur les signes locaux, est affirmée au-delà de 10^5 germes/ml (ou gramme de tissu) sur les prélèvements (liquide de ponction, de biopsie) et/ou hémocultures. Son risque est celui de la propagation à l'os et de septicémie à partir d'une bactériémie aux conséquences parfois dramatiques.

L'intérêt des antibiotiques et des antiseptiques locaux en l'absence de diagnostic d'infection d'escarre n'a pas été démontré. Le traitement local comporte la détersion quotidienne (voire biquotidienne).

Le traitement antibiotique par voie générale, ajusté en fonction de l'antibiogramme, doit être intégré dans le cadre d'une stratégie globale médico-chirurgicale lorsque l'infection d'escarre est avérée."

5.1.2 Ulcères de jambe

Une revue systématique de bonne qualité sur le thème de la prise en charge des plaies a été publiée en 2000 [68]. Dans cette revue est traitée la place des traitements antibactériens dans la prise en charge des plaies chroniques analysant les essais randomisés réalisés dans le domaine.

En dehors des essais mentionnés dans cette revue systématique, la recherche bibliographique ne retrouve pas d'autre essai randomisé dans ce cadre.

Mupirocine

Un essai randomisé non publié (présentation de congrès) mais rapporté dans la revue de O'Meara, a comparé l'efficacité de la mupirocine à 2% dans un tulle gras (paraffine) par rapport au tulle gras seul chez 30 patients ayant un ulcère veineux dont le caractère infecté ou non n'était pas précisé. Tous les patients avaient par ailleurs une compression. A 12 semaines, il n'y avait aucune différence sur la diminution de surface de l'ulcère ni sur le nombre de guérison (8/15 versus 7/15).

Sulfadiazine argentique

Un essai [69] a porté sur 90 patients ayant un ulcère veineux évoluant depuis plus de 3 mois, randomisés en trois bras :

- 1) sulfadiazine argentique, 2) complexe tripeptide-cuivre (CTC), 3) placebo.

Seuls étaient inclus les patients dont l'ulcère était colonisé par moins de 10^5 germes/Gramme de tissu, déterminé par biopsie cutanée. Pour tous les patients, le pansement était protégé par un bandage élastique. A 4 semaines, la sulfadiazine argentique permettait une diminution de la surface de l'ulcère significativement plus importante que chacun des deux autres topiques (44% versus 22,5% contre placebo, versus 18,5% contre CTC). Par contre, il n'existait pas de différence significative entre la sulfadiazine argentique et les 2 autres topiques en termes de guérison de l'ulcère (6/29 versus 1/30 dans le groupe placebo, versus 0/31 dans le groupe CTC), probablement lié à un manque de puissance et un suivi trop court. Ne s'agissant probablement que d'ulcères non infectés, les auteurs concluent à une supériorité de la sulfadiazine argentique liée plus à une stimulation de l'épithélialisation qu'à une action antibactérienne.

Un deuxième essai randomisé a comparé l'efficacité de la sulfadiazine argentique à un nettoyage au sérum physiologique seul, chez 60 patients ayant un ulcère veineux d'une surface de plus de 10 cm² (présentation lors d'un congrès, résultats discutés dans la revue de la littérature [68]). Là encore, le caractère cliniquement infecté de l'ulcère n'était pas mentionné. Tous les ulcères étaient colonisés à l'inclusion, l'importance de cette colonisation n'étant pas précisée. Une compression veineuse était appliquée pour tous les patients. A 12 semaines, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes, ni en termes de réduction de la surface de l'ulcère ni en terme de guérison (19/30 versus 24/30). Sur le plan de la tolérance, 4 patients sur les 30 du groupe sulfadiazine argentique ont présenté des réactions locales érythémateuses et prurigineuses les obligeant à arrêter le traitement (aucun dans le groupe contrôle). Le taux de colonisation bactérienne en fin d'étude était inchangé par rapport à l'inclusion.

Autres antibiotiques locaux

Dans la revue systématique de O'Meara et dans la recherche bibliographique réalisée, aucune évaluation appropriée n'a été identifiée pour les autres antibiotiques locaux, en particulier pour l'acide fusidique et la néomycine, dans le cadre de la prise en charge des plaies chroniques.

5.1.3 Pied diabétique

La recherche bibliographique ne retrouve aucun essai thérapeutique comparatif démontrant l'intérêt de l'antibiothérapie locale dans la prise en charge des plaies chroniques infectées ou non du pied diabétique.

5.2 PLAIES RECENTES, Y COMPRIS POST-INTERVENTIONNELLES

La recherche bibliographique ne retrouve aucun essai comparatif recherchant un intérêt préventif de l'antibiothérapie locale dans la prise en charge des plaies récentes non infectées, y compris après chirurgie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Castanet J, Lacour Ph. Antisepsie chez l'enfant. Ann Dermatol Venereol 1998 ;125 :931-8
- 2- Wolkenstein P, Vaillant L. Les antiseptiques en peau lésée. Ann Dermatol Venereol 1996 ;123 :343-8
- 3- Kucers A, Crowe S, Grayson ML, Hoy J. The use of Antibiotics - A clinical review of antibacterial, antifungal and antiviral drugs. 5th ed (1997). Butterworth-Heinemann.
- 4- Spelman D. Fusidic acid in skin and soft tissue infections. Int J Antimicrob Agents 1999 ; 12 : S59-S66
- 5- Vaillant L, LeGuellec C, Jehl F, Barruet R, Sorensen H, Roiron R, Autret-Leca E, Lorette G. Comparative diffusion of fusidic acid, oxacillin and pristinamycin in dermal interstitial fluid after repeated oral administration. Ann Dermatol Venereol 2000; 127 : 33-39
- 6- Vaillant L, Machet L, Taburet AM, Sorensen H, Lorette G. Levels of fusidic acid in skin blister fluid and serum after repeated administration of two dosages (250 and 500 mg). Br J Dermatol 1992; 126 : 591-5
- 7- Stüttgen G, Bauer E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenical formulations. Arzneim-Forsc/Drug Res 1988 ; 38 : 730-5
- 8- Christiansen K. Fusidic acid adverse drug reactions. Int J Antimicrob Agents 1999 ; 12 : S3-S9
- 9- Morris SD, Rycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. Br J Dermatol 2002;146:1047-51.
- 10- Britton JER, Wilkinson SM, English JSC, Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Sansom JE, Shaw S, Statham B. The British standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. Br J Dermatol 2003;148:259-64
- 11- Reichert-Pénétrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Ulcères de jambe, explorations allergologiques dans 359 cas. Ann Dermatol Venereol 1999 ;126 :131-5
- 12 - Lorette G, Beaulieu P, Bismuth R, Duru G, Guihard W, Lemaitre M, Janin N, Jarlier V. Infections cutanées communautaires. Bactéries en cause et sensibilité aux antibiotiques. Ann Dermatol Venereol 2003 ;130 :723-8.
- 13 - Quentin C . Antibiotic resistance of *S. aureus* in urban experience : 6 months study in Aquitaine. Pathol Biol 2001 ; 49 : 33-40
- 14- Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in dermatology patients. Br J Dermatol 2003;148:1018-20
- 15- Putnam CD, Reynolds MS. Mupirocin: a new topical therapy for impetigo. J Pediatr Health Care 1989 ; 3 : 224-7
- 16- Breneman D. Use of mupirocin ointment in the treatment of secondarily infected dermatoses. J Am Acad Dermatol 1990 ; 22 : 886-92
- 17- Schmitz FJ, Lindenlauf E, Hofmann B, Fluit AC, Verhoef J, Heinz HP, Jones ME. The prevalence of low- and high-level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother 1998;42:489-95
- 18- Fujimura S, Watanabe A. Survey of high- and low-level mupirocin-resistant strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 15 Japanese hospitals. Chemother 2003;49:36-8
- 19- Watanabe H et al. J Clin Microbiol 2001 ; 39 : 3775-7
- 20- Assier-Bonnet H, Revuz J. La néomycine topique: risques et bénéfices. Plaidoyer pour un retrait. Ann Dermatol Venereol 1997;124:721-5.
- 21- Bruun JN, Ostby N, Bredesen JE, Kierulf P, Lunde PK. Sulfonamide and trimethoprim concentrations in human serum and skin blister fluid. Antimicrob. Agents Chemother 1981; 19 : 82-5.
- 22- Maitre S, Jaber K, Perrot JL, Guy C, Cambazard F. Elévation des taux sériques et urinaires d'argent au cours d'un traitement topique par sulfadiazine argentique (Flammazine®). Ann Dermatol Venereol 2002;129:217-20.

- 23- Dukes MNG, Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14ème edition (2000). Elsevier.
- 24- Quentin C et al. Antibiotic resistance of *S. aureus* in urban experience : 6 months study in Aquitaine. *Pathol Biol* 2001 ; 49 : 33-40
- 25- Schmitz et al. Resistance to tetracycline and distribution of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2001 ; 47 : 239-46
- 26- Korning S, van Suijlekom-Smit LWA, Nouwen JL, Verduin CM, Bernsen RMD, Oranje AP. Fusidic acid cream in the treatment of impetigo in general practice : double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2002 ; 324 : 203-6
- 27- Vainer G, Torbensen E. Behandling af impetigo i almen praksis. *Ugeskr Laeger* 1986 ; 148 : 1202-6
- 28- Christensen OB, Anehus S. Hydrogen peroxid cream: an alternative to topical antibiotics in the treatment of impetigo contagiosa. *Acta Derm Venereol* 1994 ; 74 : 460-2
- 29- Cassel-Brown G. A comparative study of fucidin ointment and cicatrin cream in the treatment of impetigo. *Br J Clin Pract* 1981;35:153-6
- 30- Eells LD, Mertz PM, Piovanetti Y, Pekoe GM, Eaglstein WH. Topical antibiotic treatment of impetigo with mupirocin. *Arch Dermatol* 1986 ; 122 : 1273-6
- 31- Goldfarb J, Crenshaw D, O'Horo J, Lemon E, Blumer JL. Randomized clinical trial of topical mupirocin versus oral erythromycin for impetigo. *Antimicrob Agents chemother* 1988 ; 32 : 1780-3
- 32- Barton LL, Friedman AD, Sharkey AM, Schneller DJ, Swierkosz EM. Impetigo contagiosa III. Comparative efficacy of oral erythromycin and topical mupirocin. *Pediatr Dermatol* 1989 ; 6 : 134-8
- 33- Mertz PM, Marshall DA, Eaglstein WH, Piovanetti Y, Montalvo J. Topical mupirocin treatment of impetigo is equal to erythromycin therapy. *Arch Dermatol* 1989 ; 1069-73
- 34- McLinn S. A bacteriologically controlled, randomized study comparing the efficacy of 2% mupirocin ointment (Bactroban) with oral erythromycin in the treatment of patients with impetigo. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 883-5
- 35- Britton JW, Fajardo JE, Krafte-Jacobs B. Comparison of mupirocin and erythromycin in the treatment of impetigo. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 827-9
- 36- Esterly NB, Nelson DB, Dunne WM. Impetigo. *AJDC* 1991 ; 145 : 125-6
- 37- Dagan R, Bar-David Y. Double-blind study comparing erythromycin and mupirocin for the treatment of impetigo in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 26 : 287-90
- 38- Rice TD, Duggan AK, DeAngelis C. Cost effectiveness of erythromycin versus mupirocin for the treatment of impetigo in children. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 210-4
- 39- Arredondo JL. Efficacy and tolerance of mupirocin compared with oral dicloxacillin in the treatment of primary skin infections. *Curr Ther Res* 1987 ; 41 : 121-7
- 40- Bass JW, Chan DS, Creamer KM, Thompson MW, Malone FJ, Becker TM, Marks SN. Comparison of oral cephalexin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo. *Pediatr Infect Dis* 1997 ; 16 : 708-10
- 41- Rist T, Parish LC, Capin LR, Sulica V, Bushnell WD, Cupo MA. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondary infected exczema. *Clin Exp Dermatol* 2002 ; 27 : 14-20
- 42- George A and Rubin G. A systematic review and a meta-analysis of treatments for impetigo. *Br J General Practice* 2003;53:480-7
- 43- Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 1083-7
- 44- Morley PAR, Munot LD. A comparison of sodium fusidate ointment and mupirocin ointment in superficial skin sepsis. *Curr Med Res Opin* 1988 ; 11 : 142-8

- 45- White DG, Collins PO, Rowsell RB. Topical antibiotics in the treatment of superficial skin infections in general practice-a comparison of mupirocin with sodium fusidate. *J Infect* 1989 ; 3 : 221-9.
- 46- Sutton JB and Langdon CG. An analysis of the cost effectiveness of fusidic acid cream and mupirocin ointment in the treatment of superficial skin sepsis in general practice. *Br J Med Economics* 1993 ; 6 : 37-43
- 47- Langdon CG, Mahapatra KS. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in acute skin sepsis. *Curr Ther Res* 1990 ; 48 : 174-80
- 48- Sutton JB. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in facial impetigo. *Curr Ther Res* 1992 ; 51 : 673-8
- 49- Macotella-Ruiz E, Duran Bermudez H, Kuri Con FJ, Arevalo Lopez A, Villalobos Ibarra JL. Evaluacion de la eficacia y toxicidad del acido fusidico local frente a dicloxacilina oral en infecciones de la piel. *Med Cut ILA* 1988 ; 16 : 171-3
- 50- Pakrooh H. A comparison of sodium fusidate ointment ("fucidin") alone versus oral antibiotic therapy in soft-tissue infections. *Curr Med Res Opin* 1978 ; 5 : 289-94
- 51- Jaafar RB, Pettit JH, Gibson JR, Harvey SG, Marks P, Webster A. Trimethoprim-polymyxin B sulfate cream versus fusidic acid cream in the treatment of pyodermas. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 60-3
- 52- El Mofty M, Harvey SG, Gibson JR, Calthrop JG, Marks P. Trimethoprim-polymyxin B sulphate cream compared with fusidic acid cream in the treatment of superficial bacterial infection of the skin. *J Int Med Res* 1990 ; 18 : 89-93
- 53- Baldwin RJ, Cranfield R. A multi-centre general practice trial comparing fucidin ointment and fucidin cream. *Br J Clin Pract* 1981 ; 35 : 157-60
- 54- Pakrooh H. Comparative trial of fucidin ointment and fucidin cream in skin sepsis. *J Int Med Res* 1980 ; 8 : 425-9
- 55- Orecchio RM, Mischler TW. A double-blind multiclinic comparative trial of mupirocin and its vehicle in the treatment of bacterial skin infections. *Curr Ther Res* 1986 ; 39 : 82-6
- 56- Pappa KA. The clinical development of mupirocin. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 873-9
- 57- Wilkinson RD, Carey WD. Topical mupirocin versus topical Neosporine in the treatment of cutaneous infections. *Int J Dermatol* 1988 ; 27 : 514-5
- 58- Villiger JW, Robertson WD, Kanji K et al. A comparison of the new topical antibiotic mupirocin (Bactroban) with oral antibiotics in the treatment of skin infections in general practice. *Curr Med Res Opin* 1986 ; 10 : 339-45
- 59- Dux PH, Fields L, Pollock D. Two percent topical mupirocin versus systemic erythromycin and dicloxacillin in primary and secondary skin infections. *Curr Ther Res Clin Exp* 1986 ; 40 : 933-40
- 60- Gratton D. Topical mupirocin versus oral erythromycin in the treatment of primary and secondary skin infections. *Int J Dermatol* 1987 ; 26 : 472-3
- 61- Welsch O, Saenz C. Topical mupirocin compared with oral ampicillin in the treatment of primary and secondary skin infections. *Curr Ther Res* 1987 ; 41 : 114-20
- 62- Hamann K, Thorn P. Systémique or local treatment of erythrasma ? A comparison between erythromycin tablets and fucidin cream in general practice. *Scand J Prim Health Care* 1991 ; 9 : 35-9
- 63- Livigstone V and Striger LJ. The treatment of *Staphylococcus aureus* infected sore nipples: a randomized comparative study. *J Hum Lact* 1999 ; 15 : 241-6
- 64- Leigh DA and Joy G. Treatment of familial staphylococcal infection;-Comparison of mupirocin nasal ointment and :chlorhexidine/neomycin (Naseptin) cream in eradication of nasal carriage. *J Antimicrob Chemother* 1993 ; 31 : 909-17

- 65 - Raz R, Miron D, Colodner R, Staler Z, Samara Z, Keness Y. A 1-year trial of nasal mupirocin in the prevention of recurrent staphylococcal nasal colonization and skin infection. Arch Intern Med 1996 ; 156 : 1109-12
- 66- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Conférence de consensus 25 et 26 mars 1998. Prise en charge des infections à virus varicelle zona (VZV). Med Mal Infect 1998 ; 28 : 684-927
- 67 - Conférence de consensus 15 et 16 novembre 2001. Prévention et traitement des escarres de l'adulte et du sujet âgé. Texte des recommandations. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. <http://www.anaes.fr>.
- 68 - O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic review of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technology Assessment 2000 ; 4 : 1-145
- 69 - Bishop JB, Phillips LG, Mustoe TA, VanderZee AJ, Wiersema L, Roach DE, Heggens JP, Hill DP, Taylor EL, Robson MC. A prospective randomised evaluator-blinded trial of two potential wound healing agents for the treatment of venous stasis ulcers. J Vasc Surg 1992 ; 16 : 251-7.